Роль пептида YY3-36 в регуляции массы тела у больных с экзогенно-конституциональной формой ожирения

К.м.н. Ю.Ю. ВЛАСОВА*, проф. А.С. АМЕТОВ

The role of YY3-36 peptide in the regulation of body weight in patients presenting with the exogenous constitutional form of obesity

YU.YU. VLASOVA, A.S. AMETOV

Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию; ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Изучали уровень общего пептида YY3-36 в сыворотке больных с экзогенно-конституциональной формой ожирения и избыточной массой тела, а также его влияния на процесс увеличения массы тела. Обследовали 327 лиц с ожирением и избыточной массой тела. Повышенные уровни общего пептида YY3-36 выявлены у пациентов с I, II степенями ожирения. Наиболее высоким уровень пептида YY3-36 оказался у лиц со II степенью ожирения. Экзогенно-конституциональная форма ожирения I и II степени сопровождается статистически значимым повышением уровня общего пептида YY3-36.

Ключевые слова: ожирение, пептид YY3-36.

The objective of the present study was to measure the total YY3-36 peptide levels in blood sera obtained from the patients presenting with the exogenous constitutional form of obesity and excessive body weight. The secondary objective was to elucidate the influence of YY3-36 peptide on the process of body weight elevation. A significant rise in the serum YY3-36 peptide level was documented in those of the 327 patients included in the study who suffered grade I and II obesity ($p<0,05$). It was especially high in the patients with grade II obesity ($p<0,05$). It is concluded that the exogenous constitutional form of obesity is associated with a statistically significant elevation of blood YY3-36 peptide level in patients presenting with grade I and II obesity.

Key words: obesity, YY3-36 peptide.

Исследования последних лет доказывают, что увеличение массы тела обусловлено нарушением синтеза и продукции биологически активных субстратов, участвующих в регуляции потребления пищи [1]. Как известно, пищевое поведение управляется вентромедиальным (ВМЯ) и латеральным ядрами гипоталамуса. Теория регуляции голода и насыщения в последние годы претерпела изменения. Латеральная гипоталамическая область обладает тонической активностью, которая периодически подавляется импульсами из центра насыщения, возникающими сразу после приема пищи [2]. Выделяют несколько подкорковых ядер гипоталамуса, формирующих чувство голода. Это аркуатное ядро (АЯ) и паравентрикулярные ядра, латеральная гипоталамическая область и ядро солитарного тракта. Они являются местом синтеза и рецепции орексигенных и анорексигенных периферических и центральных факторов, имеют связи с ВМЯ гипоталамуса, которому принадлежит роль центра насыщения. Контроль за аппетитом осуществляет центр сытости (вентромедиальная область гипоталамуса) и центр голода (латеральная часть гипоталамуса) [3].

Широко обсуждается вопрос о причинах прогрессирования экзогенно-конституционального ожирения (ЭКО). Предполагается, что ведущую роль в регуляции пищевого поведения играет пептид YY3-36. Данный пептид синтезируется L-клетками дистального отдела тонкой и толстой кишки, попадает в циркуляцию после приема пищи и является анорексигенным гормоном. Пептид YY3-36 был впервые обнаружен в 1980 г., и только недавно было установлено, что он выполняет функцию гормона, регулирующего аппетит [4, 5]. YY3-36 проходит через гематоэнцефалический барьер и действует на уровне АЯ гипоталамуса, стимулируя чувство насыщения и уменьшая потребление пищи. При ожирении отмечается низкий уровень YY3-36 [6, 7], что позволяет предположить участие этого пептида в патогенезе ожирения. У людей с ожирением синтез этого гормона снижен примерно на 30% [8]. Следует отметить, что уровень YY3-36 повышается после еды, и его базальный уровень не может рассматриваться в качестве единственного показателя его секреции. Показано, что повышенное потребление белка и жира может вызвать длительное увеличение постпрандиальной концентрации YY3-36 у пациентов с ожирением [9]. Эти данные могут способствовать разработке новых методов лечения ожирения.

В России не изучали уровень YY3-36 и его связь со степенью избытка массы тела и гормонально-метаболическими нарушениями. Понимание взаи-

© Ю.Ю. Власова, А.С. Аметов, 2011

*e-mail: novorapid@mail.ru

мосвязи уровня пептида YY3-36 в циркуляции и степени риска эндокринных нарушений при ожирении необходимо для обоснования подхода к стабилизации массы тела у данной категории пациентов.

Целью данного исследования являлось: изучение особенностей жирового обмена и определение содержания YY3-36 в сыворотке у лиц с ЭКО и избыточной массой тела, анализ особенностей течения ЭКО и изучение влияния пептида YY3-36 на изменение массы тела у данной категории пациентов.

Материал и методы

Обследованы 327 человек (228 женщин и 99 мужчин), обратившихся к эндокринологу с жалобами на ежегодное увеличение массы тела на 5 кг и более. Все обследованные работают на крупных предприятиях Москвы и Кирова, имеющих собственные медицинские кабинеты, где проводятся регулярные медицинские обследования сотрудников. Выбор предприятий обусловлен возможностью наблюдения большого числа работающих разных возрастных групп.

Измеряли рост, массу тела, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ). ИМТ оценивали согласно классификации ВОЗ (1997 г.). При ИМТ 25—29 кг/м^2 диагностировали избыточную массу тела, 30,0—34,9 кг/м^2 — ожирение I степени, 35,0—39,9 кг/м^2 — ожирение II степени, 40 кг/м^2 и более — ожирение III степени. Критериями включения пациентов в исследование были ИМТ$\geqslant$25 кг/м^2, длительность заболевания 5 лет и более. Критерии исключения: эндокринный генез ожирения, тяжелое течение сопутствующей патологии, декомпенсации гемодинамики и углеводного обмена, заместительная терапия тиреоидными препаратами и глюкокортикоидами, а также гормонотерапия в климактерическом периоде.

У всех пациентов в сыворотке крови определяли уровень общего YY3-36 иммуноферментным методом с помощью набора ELISA DSL-10-33600. Лабораторные показатели исследовали в лаборатории клинической иммунологии с группой радиоиммунологического анализа РКНПК Росмедтехнологий (зав. — проф. В.П. Мосенко). За норму принимали уровень YY3-36 натощак 29—125 пг/мл.

У всех лиц анализировали композиционный состав тела методом рентгеновской абсорбциометрии (Dual Energy X-ray Absorbtiometry) в лаборатории радионуклидной диагностики Дорожной клинической больницы им. Н.А. Семашко (зав. — к.м.н. С.А. Совцова).

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью программного пакета Statistic SPSS 12,0 для Windows. Для оценки значимости различий между группами использовали метод χ^2 и критерий Крускала—Уоллиса. За критический уровень значимости p принят 0,05. Для оценки тесноты связи количественных признаков использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей.

Результаты и обсуждение

Подавляющее большинство пациентов, включенных в исследование, имели ожирение. В 1-ю группу вошли пациенты с избыточной массой тела, во 2-ю — с I степенью ожирения, в 3-ю — со II степенью, в 4-ю — с III степенью. При этом у 38 (11,6%) пациентов наблюдали избыточную массу тела, у 289 (88,4%) — ожирение различной выраженности (табл. 1). Абдоминальный тип ожирения имели 73,7% женщин и 37,5% мужчин.

Согласно критериям включения все пациенты имели избыточную массу тела или определенную степень ожирения. Динамика массы тела у пациентов с ЭКО и избыточной массой тела представлена на рис. 1.

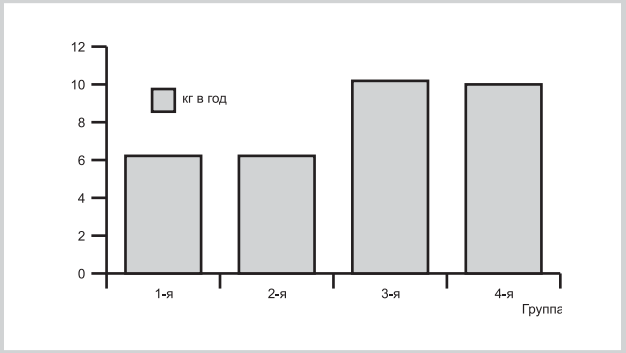


Рис. 1. **Среднее ежегодное увеличение массы тела у пациентов с ожирением и избыточной массой тела, по данным анкетирования.**

Таблица 1. **Антропометрические показатели пациентов**

Показатель	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=97)	3-я группа (n=78)	4-я группа (n=114)
Возраст, годы	39 (35, 43)	35 (29, 47)	46 (40, 49)	45 (38, 50)
ИМТ, кг/м^2	28 (25, 29)	32 (32, 34)*	37 (37, 39)*	44 (42, 48)*
Масса тела, кг	76 (72, 87)	94 (89, 105)*	102 (93, 112)*	121 (113, 131)*
ОТ, см	97 (85, 100)	106 (100, 110)*	114 (107, 120)*	127 (114, 136)*

Примечание. Здесь и в табл. 2: указаны медиана, 25-й и 75-й процентили; * — p<0,05 по сравнению с 1-й группой.

Таблица 2. **Уровень общего пептида YY3-36 у больных ЭКО и с избыточной массой тела в зависимости от степени ожирения**

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
YY3-36, пг/мл	80 (44, 122)	94 (58, 186)*	174 (75, 306)*	86 (56, 135)
Содержание жира, %	35 (29, 37)	41 (34, 46)*	44 (43, 50)*	51 (47, 51)*

*Примечание.** — $p<0,05$ по сравнению с группой с избыточной массой тела.

В 3-й группе пациентов зафиксированы наибольшие темпы ежегодного увеличения массы тела. Следует отметить, что именно у этой группы больных обнаружены наиболее высокие показатели YY3-36 ($p<0,05$).

Нарушение процессов, направленных на поддержание стабильной массы тела, может явиться причиной или следствием расстройств регуляторных систем различных уровней, непосредственно обеспечивающих процессы питания либо смежных с ними [10].

При исследовании уровня YY3-36 в группах больных выявлены следующие различия (табл. 2).

Содержание YY3-36 в сыворотке натощак значимо увеличивалось, и для больных с ЭКО характерно увеличение YY3-36 по сравнению с пациентами с избыточной массой тела: в 1,17 раза у больных с I степенью ожирения ($p<0,05$), в 2,1 раза — со II степенью ожирения ($p<0,01$). По мере нарастания показателей массы тела у пациентов с ЭКО увеличивалась концентрация YY3-36 (рис. 2).

Характерной особенностью композиционного состава тела у больных с ЭКО является увеличение доли процента общего жира по сравнению с пациентами с избыточной массой тела в 1,17 раза при I степени ($p<0,05$), в 1,25 раза при II степени ($p<0,05$) и в 1,45 раза при III степени ожирения ($p<0,01$). Процентное содержание жира коррелировало с уровнем YY3-36 в группе больных ЭКО ($r=0,42$; $p<0,01$).

Результаты исследования показали, что концентрация общего YY3-36 изменяется с увеличением массы тела пациентов с ЭКО и его уровень может быть маркером нарушения регуляции жирового обмена (рис. 3).

В регуляции пищевого поведения участвуют нейроны АЯ гипоталамуса, которые первыми отвечают на сигналы насыщения из желудочно-кишечного тракта. Они преобразуют информацию в секрецию анорексигенных (подавляющих аппетит) и орексигенных (стимулирующих аппетит) нейропептидов и передают сигналы на нейроны второго порядка, локализующиеся в паравентрикулярном и латеральном ядрах гипоталамуса.

Нами выявлены достоверные отличия концентрации YY3-36 у больных с ЭКО от таковой у пациентов с избыточной массой тела, что отражает особенности секреции этого пептида у данной категории пациентов. Данные зарубежных исследований свидетельствуют о том, что при ожирении уровни YY3-36 снижаются [11]. Содержание этого пептида зависит от приема и состава пищи. Наши результаты согласуются с другими экспериментальными данными. Уровень YY3-36 значительно увеличивался после приема пищи в течение эксперимента; так, еда с глюкозой индуцирует повышение уровня YY3-36 у экспериментальных животных. Увеличение белка и жира в пище может вызвать также увеличение концентрации YY3-36, что повышает чувство насыщения в течение длительного времени [12].

Известно, что диета с содержанием белка до 40% и до 25% жира в сутки ведет к значительному росту концентрации в плазме YY3-36 по сравнению с диетой, в которой суточное содержание белка составляет до 25% и жира — до 40%, что свидетельствует о важной роли протеинов в секреции этого пептида. Однако до сих пор не известно, как протеины регулируют секрецию этого гормона [13]. Результаты нашего исследования показали, что у людей с ожи-

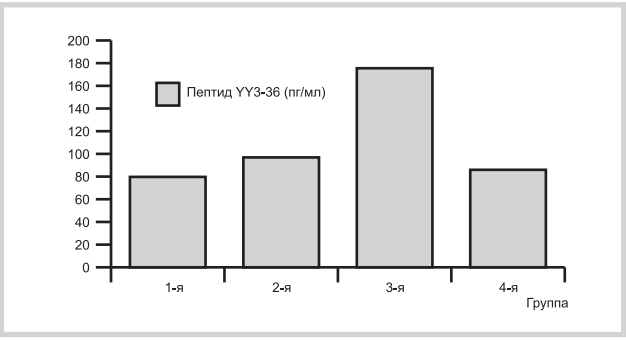


Рис. 2. **Уровень пептида YY3-36 у пациентов с ЭКО и избыточной массой тела.**

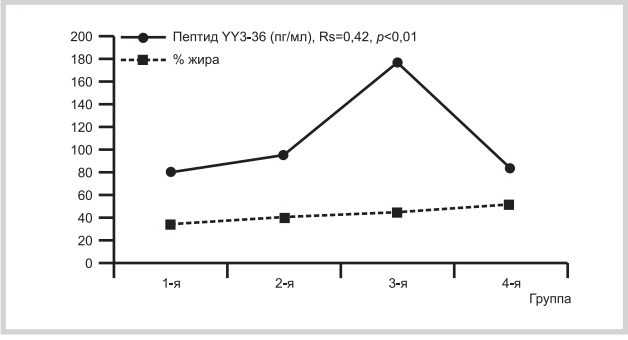


Рис. 3. **Уровень YY3-36 и процент общего жира у пациентов с ЭКО и избыточной массой тела.**

рением повышен базальный его уровень. Возможно, что изменение состава пищи в ходе соблюдения диеты у наших больных с ожирением также оказывает влияние на секрецию YY3-36. Кроме того, следует учитывать наличие резистентности к этому пептиду у больных с ЭКО, о чем свидетельствуют данные литературы [12]. Таким образом, можно предположить воздействие пептида YY3-36 на гипоталамус в зонах, непосредственно связанных с регуляцией пищевого поведения и энергетического баланса у больных с ЭКО [14—18].

Пептид YY3-36 избыточно продуцируется клетками желудочно-кишечного тракта у больных с ожирением, и его количество отражает нарушения энергетического обмена, что открывает новые возможности контроля ЭКО. Выяснение роли нейропептидов в регуляции процессов пищеварения имеет огромное значение для понимания ожирения как биологической проблемы и позволяет наметить пути терапевтического решения этой проблемы. Терапия ожирения является глобальной целью медицины.

Выводы

1. У пациентов с ЭКО выявлены нарушения композиционного состава тела (увеличение процента общего жира в организме).

2. ЭКО сопровождается изменением базального уровня YY3-36, что может свидетельствовать о нарушении энергетического баланса у данной категории больных и требует изучения постпрандиального уровня данного пептида.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Schwartz M.W., Woods S.C., Porte D. Jr. et al.* Central nervous system control of food intake. Nature 2000; 404: 6778: 661—671.
2. *Konturek P.C., Konturek J.W., Cześnikiewicz-Guzik M. et al.* Neuro-hormonal control of food intake: basic mechanisms and clinical implications. J Physiol Pharmacol 2005; 56: Suppl 6: 5—25.
3. *Sahu A.* Minireview: A hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin. Endocrinology 2004; 145: 6: 2613—2620.
4. *Batterham R.L., Cowley M.A., Small C.J. et al.* Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. Nature 2002; 418: 6898: 650—654.
5. *Tatemoto K., Mutt V.* Isolation of two novel candidate hormones using a chemical method for finding naturally occurring polypeptides. Nature 1980; 285: 5764: 417—418.
6. *Batterham R.L., Cohen M.A., Ellis S.M. et al.* Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. N Engl J Med 2003; 349: 10: 941—948.
7. *Grandt D., Schimiczek M., Beglinger C. et al.* Two molecular forms of peptide YY (PYY) are abundant in human blood: characterization of a radioimmunoassay recognizing PYY 1-36 and PYY 3-36. Regul Pept 1994; 51: 2: 151—159.
8. *Frayn K.N.* Metabolic regulation. A human perspective. Blackwel Publisching Company. Oxford United Kingdom 2003; 441—446.
9. *Helou N., Obeid O., Azar S.T. et al.* Variation of postprandial PYY 3-36 response following ingestion of differing macronutrient meals in obese females. Ann Nutr Metab 2008; 52: 3: 188—195.
10. *Беляков Н.А., Мазурова В.И.* Ожирение. Руководство для врачей. Ст-Петербург 2003; 8—9.
11. *Viardot A., Heilbronn L.K., Herzog H. et al.* Abnormal postprandial PYY response in insulin sensitive nondiabetic subjects with a strong family history of type 2 diabetes. Int J Obes 2008; 32: 6: 943—948.
12. *Xu J., McNearney T.A., Chen J.* Impaired postprandial releases/syntheses of ghrelin and PYY(3-36) and blunted responses to exogenous ghrelin and PYY(3-36) in a rodent model of diet-induced obesity. J Gastroenterol Hepatol 2011; 26: 4: 700—705.
13. *Dalia El Khoury D., Rola El-Rassi R., Azar S., Hwalla N.* Postprandial grelin and PYY responses of male subjects on low carbohydrate meals to varied balancing proportions of proteins and fats. Eur J Nutr 2010; 49: 8: 493—500.
14. *Everitt B.J., Hokfelt T., Terenius L. et al.* Differential co-existence of neuropeptide Y (NPY)-like immunoreactivity with catecholamines in the central nervous system of the rat. Neuroscience 1984; 11: 2: 443—462.
15. *Harfstrand A., Eneroth P., Agnati L., Fuxe K.* Further studies on the effects of central administration of neuropeptide Y on neuroendocrine function in the male rat: relationship to hypothalamic catecholamines. Regul Pept 1987; 17: 3: 167—179.
16. *Kubota Y., Inagaki S., Kito S. et al.* Neuropeptide Y-immunoreactive neurons receive synaptic inputs from dopaminergic axon terminals in the rat neostriatum. Brain Res 1988; 458: 2: 389—393.
17. *Sahu A., Kalra S.P., Crowley W.R., Kalra P.S.* Evidence that NPY-containing neurons in the brainstem project into selected hypothalamic nuclei: implication in feeding behavior. Brain Res 1988; 457: 2: 376—378.
18. *Boey D., Lin S., Karl T. et al.* Peptide YY ablation in mice leads to the development of hyperinsulinaemia and obesity. Diabetologia 2006; 49: 6: 1360—1370.