



Г. Д. Фадеєнко, В. Ю. Гальчинська, І. Е. Кушнір,
В. М. Чернова, Н. В. Єфімова

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

Вміст гормонів адипоцитарного походження у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу з різним трофологічним статусом

Мета — вивчити рівень лептину та адипонектину залежно від індексу маси тіла (ІМТ) пацієнтів і визначити їх роль у розвитку та прогресуванні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ).

Матеріали та методи. Обстежено 88 хворих на ГЕРХ. У 34 (38,6%) пацієнтів була нормальна маса тіла (ІМТ — 18,5—24,9 кг/м²), у 33 (37,5%) — надлишкова (ІМТ — 25—27,9 кг/м²), у 21 (23,9%) — ожиріння (ІМТ > 28 кг/м²). Рівень лептину та адипонектину визначали імуноферментним методом. Результати обробляли методами варіаційної статистики за допомогою стандартних ліцензійних комп'ютерних програм.

Результати. Рівень лептину в сироватці крові пацієнтів з ГЕРХ без ознак надлишкової маси тіла становив (12,07 ± 8,54) нг/мл, що істотно не відрізнялося від його нормальних значень. У хворих з надмірною масою тіла встановлено підвищення цього показника до (16,53 ± 11,57) нг/мл. Відзначено підвищення вмісту адипонектину в сироватці крові в осіб з надлишковою масою тіла ((13,07 ± 5,14) мкг/мл), тоді як у групі пацієнтів з нормальним ІМТ цей показник становив (11,69 ± 4,92) мкг/мл. Максимально низький рівень адипонектину виявлено в осіб з ожирінням — (9,81 ± 4,64) мкг/мл.

Висновки. У хворих на ГЕРХ спостерігали стійке підвищення рівня лептину, пропорційне збільшенню ІМТ пацієнтів. У хворих з надлишковою масою тіла дія підвищених концентрацій лептину частково компенсується високим рівнем адипонектину, що перешкоджає прогресуванню ГЕРХ. При подальшому збільшенні ІМТ у хворих з ожирінням спостерігається значне підвищення величини коефіцієнта лептин/адипонектин, що може бути додатковим чинником ризику розвитку ускладнень основного захворювання.

Ключові слова: адипонектин, лептин, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, індекс маси тіла.

В Україні та за кордоном в останнє десятиріччя опубліковано багато наукових праць, присвячених вивченню взаємозв'язку між ураженнями органів травлення і надлишковою масою тіла та ожирінням. Однак, незважаючи на проведені дослідження, багато питань залишаються невирішеними, оскільки отримані результати неоднорідні та неоднозначні.

За даними деяких авторів, симптоми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) не залежать від індексу маси тіла (ІМТ) хворих [20]. Проте у низці досліджень показано, що симптоми ГЕРХ більш виражені у хворих з під-

вищеним ІМТ. На думку авторів, абдомінальне ожиріння є чинником ризику розвитку ерозивного езофагіту [1, 4]. За даними епідеміологічних досліджень, наявність ожиріння в 1,5—2,0 разу підвищує ризик симптомів ГЕРХ та ерозивного езофагіту і в 2,0—2,5 разу — ризик карциноми стравоходу порівняно з особами з нормальним ІМТ [11, 14, 17, 25].

Опасистість нині розглядають як глобальну епідемію. Згідно з останніми даними, опублікованими в США, 67% дорослого населення мають понаднормову масу тіла. Підраховано, що в цілому в світі надлишкову масу тіла (ІМТ > 25 кг/м²) мають близько 1,6 млрд осіб, а на ожиріння (ІМТ > 30 кг/м²) страждають майже 400 млн осіб [21].

Незважаючи на широкий спектр чинників цього захворювання, основною причиною ожиріння вважають енергетичний дисбаланс та порушення ендокринної функції жирової тканини. Саме гормони адипоцитарного походження (адипокіни або адипоцитокіни) відіграють важливу роль у реалізації механізмів розвитку ожиріння [12, 24]. Ці чинники регулюють гомеостаз, впливаючи на метаболізм ліпідів та глюкози, ангіогенез і реконструювання судин, регуляцію кров'яного тиску, системи зсідання крові та ін. [13, 24].

Дослідження дії адипокінів значною мірою сприяли розумінню патофізіології давно відомих клінічних феноменів тісного взаємозв'язку між ожирінням і цукровим діабетом та інсуліно-резистентністю, атеросклерозом, хворобами нирок, метаболічним синдромом, тому подальше їх вивчення при поєднаних захворюваннях має важливе значення і є перспективним напрямом сучасної медицини [3, 18]. Досі недостатньо вивчено чинники, які спричиняють розвиток ГЕРХ та її ускладнень. Роль деяких чинників ризику ГЕРХ, зокрема надлишкової маси тіла та ожиріння, оцінюють неоднозначно. Усе викладене зумовило вивчення особливостей ГЕРХ у пацієнтів з підвищеною масою тіла та абдомінальним ожирінням.

Мета дослідження – вивчити рівень лептину та адипонектину залежно від ІМТ пацієнтів і визначити їх роль у розвитку та прогресуванні ГЕРХ.

Матеріали та методи

Обстежено 88 пацієнтів з діагнозом ГЕРХ, з них 39 чоловіків та 49 жінок. Під час проведення антропометричного дослідження визначали зріст та масу тіла пацієнта, розраховували ІМТ за формулою Кетле ($\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2$). Розподіл обстежених хворих за ІМТ був таким: 34 (38,6%) особи мали нормальну масу тіла ($\text{ІМТ} = 18,5\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$), 33 (37,5%) – надлишкову масу тіла ($\text{ІМТ} = 25\text{--}27,9 \text{ кг/м}^2$) та 21 (23,9%) – ожиріння ($\text{ІМТ} > 28 \text{ кг/м}^2$).

Хворі з нормальною масою тіла утворили контрольну групу. Середній ІМТ у цій групі становив ($20,06 \pm 1,41$) кг/м^2 , у хворих з підвищеною масою тіла (1-ша група) – ($25,47 \pm 0,66$) кг/м^2 , у хворих з ожирінням (2-га група) – ($29,36 \pm 1,81$) кг/м^2 .

Рівень лептину та адипонектину визначали імуноферментним методом з використанням тест-систем DRG Instruments GmbH (Leptin Sandwich ELISA, Німеччина) та BioVendor (Human Adiponectin ELISA, Чехія).

Отримані результати обробляли методами ва-

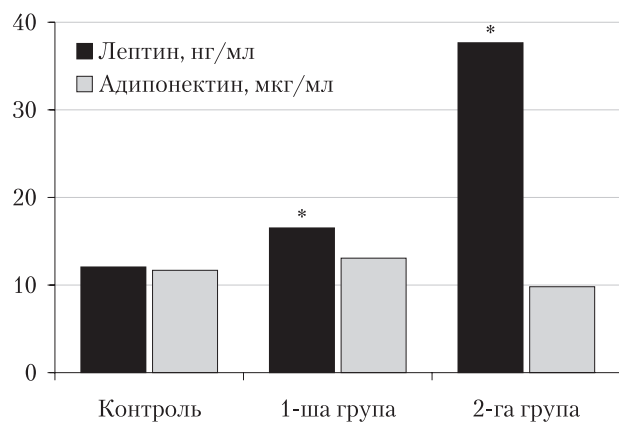
ріаційної і непараметричної статистики за допомогою пакета прикладних, стандартних і статистичних програм Microsoft Excel.

Математичний аналіз метричних даних проводили з використанням методів варіаційної статистики у стандартних комп'ютерних програмах. Відмінності між середніми величинами оцінювали за допомогою критерію Стьюдента. Вірогідно вважали погрішність менше ніж 5% ($p < 0,05$).

Результати та обговорення

Як показали наші дослідження (рис. 1), рівень лептину у сироватці крові пацієнтів з ГЕРХ без ознак надлишкової маси тіла (ІМТ не перевищує ($20,06 \pm 1,41$) кг/м^2) значно не змінювався і дорівнював ($12,07 \pm 8,54$) нг/мл , що відповідає верхній межі діапазону нормальних його значень. Однак з появою у пацієнтів надлишкової маси тіла спостерігали зростання величини цього показника до ($16,53 \pm 11,57$) нг/мл . Оскільки найбільший спектр різноманітних регулюючих ефектів цього гормону спостерігається при його фізіологічних концентраціях у крові, то його підвищення не можна розцінити як пристосувальне до порушень обміну жирової тканини. Цей факт, імовірно, пов'язаний не з підвищенням гормон-синтезуючої активності жирової тканини, а зі зростанням її загальної кількості – що більшою є маса жирової тканини, то більшу кількість гормона вона синтезує в кров'яне русло.

Найбільші концентрації лептину спостерігали в групі хворих на ГЕРХ із супутнім ожирінням ($\text{ІМТ} = (29,36 \pm 1,81) \text{ кг/м}^2$). У хворих цієї групи відзначено 3-разове підвищення концентрації лептину – до ($37,65 \pm 27,38$) нг/мл порівняно з



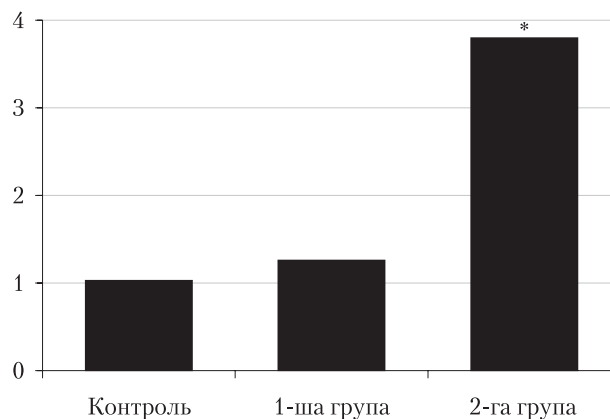
* Різниця щодо групи контролю статистично значуща ($p < 0,05$).

Рис. 1. Залежність рівнів лептину та адипонектину від ІМТ у хворих на ГЕРХ

контрольною групою. Таке значне підвищення вмісту лептину на тлі ожиріння свідчить про зрив його корекційної ролі, яка у фізіологічних умовах спрямована на підтримку гомеостазу жирової тканини. При дослідженнях цього феномену було доведено, що в умовах ожиріння фізіологічні ефекти лептину не виявляються, це пов'язано з розвитком лептинорезистентності [19]. У подальших експериментальних та клінічних дослідженнях було встановлено, що ключову роль у регуляційній дії лептину відіграє не стільки його концентрація, скільки доступність його рецепторів [8, 15]. На думку більшості авторів, феномен лептинорезистентності пояснює неефективність використання його для лікування аліментарного ожиріння. Навпаки, в експериментах на мишах було показано, що екзогенний лептин потенційно може призвести до втрати маси жиру в організмі, оскільки щоденні ін'єкції рекомбінантного білка спричиняли втрату маси їх тіла та зменшення жирових запасів [5].

Дані, отримані останніми роками, свідчать про безсумнівний зв'язок ожиріння з низьким рівнем іншого гормону жирової тканини — адипонектину — специфічного для клітин жирової тканини глікопротеїну, який у фізіологічних умовах секретується у великій кількості (його концентрація більше ніж у 100 разів перевищує концентрацію інших адипокінів). Адипонектин у нормальних фізіологічних концентраціях протидіє патологічному впливу лептину та уповільнює розвиток ожиріння. Відомий захисний ефект адипонектину на розвиток захворювань шлунково-кишкового тракту. Існують також докази впливу адипонектину на розвиток ГЕРХ, оскільки функціональний гастроєзофагеальний рефлюкс у пацієнтів з ожирінням спостерігається переважно при низькому рівні адипонектину [23]. Висока концентрація адипонектину асоціюється зі зниженням ризику розвитку СБ у пацієнтів з ГЕРХ [16].

У наших дослідженнях у пацієнтів з ГЕРХ та надлишковою масою тіла встановлено підвищення вмісту адипонектину в сироватці крові — $(13,07 \pm 5,14)$ проти $(11,69 \pm 4,92)$ мкг/мл у групі порівняння, але ці значення відповідають діапазону норми цього показника у сироватці крові. Найнижчий рівень адипонектину відзначено у пацієнтів з ГЕРХ та ожирінням — $(9,81 \pm 4,64)$ мкг/мл. Отже, виявлено певний взаємозв'язок між вмістом адипонектину та ІМТ пацієнтів. Однак у літературі наводяться нижчі значення рівня адипонектину при ожирінні. Можливо, це пояснюється вищим ІМТ, адже в наших пацієнтів він не перевищував 32 кг/м^2 . Недостатність



* Різниця щодо групи контролю статистично значуща ($p < 0,05$).

Рис. 2. Співвідношення рівнів лептину та адипонектину у хворих на ГЕРХ залежно від ІМТ, $\times 10^{-3}$

вмісту адипонектину у повних людей пов'язують з підвищенням рівня прозапальних цитокінів. Було показано, що ІЛ-6 та ФНП можуть спричинити зниження експресії месенджерів РНК, які відповідають за синтез та вивільнення адипонектину адипоцитами.

Існує думка, що найбільш інформативним в оцінці пов'язаного з ожирінням ризику ускладнень низки захворювань є збільшення співвідношення рівнів лептину та адипонектину [22].

Отримані нами дані свідчать про збільшення величини співвідношення рівнів лептину та адипонектину у пацієнтів з надлишковою масою тіла та ожирінням, причому вона зростала пропорційно підвищенню маси тіла хворих (рис. 2). Достовірне зростання величини співвідношення лептин/адипонектин ($4,08 \pm 3,09$) відносно контролю ($1,30 \pm 1,13$) зафіксоване в групі хворих на ГЕРХ з найвищим ІМТ, що свідчило про зрив протекторної дії адипонектину і можливе підвищення ризику розвитку ускладнень ГЕРХ, зумовлених ожирінням.

У групі хворих на ГЕРХ з надлишковою масою тіла, незважаючи на високий рівень лептину, спостерігалось лише незначне підвищення величини співвідношення лептин/адипонектин — до $1,49 \pm 1,34$. Пацієнти цієї групи за рахунок нормального синтезу адипонектину можуть мати резервні можливості для корекції зайвої ваги і тому стійкіші до розвитку ускладнень ГЕРХ.

Висновки

Таким чином, у хворих на ГЕРХ спостерігається стійке підвищення рівня лептину, пропорційне зростанню ІМТ. У пацієнтів з надлишко-

вою масою тіла дія підвищеної концентрації лептину частково компенсується високим рівнем адипонектину, що заважає прогресуванню GERX. З подальшим зростанням ІМТ у хворих з ожи-

рінням спостерігається значне збільшення величини коефіцієнта лептин/адипонектин, що може бути додатковим чинником ризику розвитку ускладнень основного захворювання.

Список літератури

1. Бондаренко Е.Ю., Таранченко Ю.В., Чикунова Б.З. и соавт. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с ожирением // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2007. — № 1. — С. 47—50.
2. Звенигородская Л.А., Бондаренко Е.Ю., Хомерики С.Г. Клинико-морфологические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с абдоминальным ожирением // Consilium Medicum. — 2010. — Т. 12, № 8. — С. 5—9.
3. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Метаболический синдром и органы пищеварения // Сучасні мед. технології. — 2010. — № 2. — С. 110—114.
4. Крюк М.А. Эндоскопические, функциональные особенности пищевода и желудка у больных хроническим панкреатитом в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением // Укр. мед. альманах. — 2008. — Т. 11, № 4. — С. 80—82.
5. Панкрушина А.Н., Толстых К.Ю. Лептин: новые перспективы и подходы к коррекции ожирения // Вестн. ТвГУ. Серия «Биология и экология». — 2008. — Вып. 10. — С. 91—97.
6. Ткач С.М. Гастроэнтерологические последствия избыточной массы тела и ожирения // Здоров'я України. — 2007. — № 20/1. — С. 54—55.
7. Харченко Н.В., Анохина Г.А. Современные взгляды на ожирение и подходы к его лечению // Сучасна гастроентерол. — 2002. — № 4. — С. 4—12.
8. Шварц В. Жировая ткань как эндокринный орган // Проблемы эндокринологии. — 2009. — Т. 55, № 1. — С. 38—44.
9. Arora S. Metabolic effects of obesity: A review // World J. Diabetes. — 2010. — Vol. 1, N 3. — P. 76—88.
10. Corley D.A., Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — N 101. — P. 2619—2628.
11. Donohoe C.L., Pidgeon G.P., Lysaght J. et al. Obesity and gastrointestinal cancer // Br. J. Surg. — 2010. — Vol. 97, N 5. — P. 628—642.
12. Galic S., Oakhill J.S., Steinberg G.R. Adipose tissue as an endocrine organ // Molec. and Cell. Endocrin. — 2009. — Vol. 316, N 2. — P. 129—136.
13. Gomes F., Telo D.F., Souza H.P. et al. Obesity and coronary artery disease: role of vascular inflammation // Arq. Bras. Cardiol. — 2010. — Vol. 94, N 2. — P. 255—261.
14. Hashem El-Serag The association between obesity and GERD: A review of the epidemiological evidence // Dig. Dis. Sci. — 2008. — Vol. 53, N 9. — P. 2307—2312.
15. Howard J.M., Pidgeon G.P., Reynolds J.V. Leptin and gastrointestinal malignancies // Obes. Rev. — 2010. — Vol. 11, N 12. — P. 863—874.
16. Ishikawa M., Kitayama J., Kazama S. et al. Plasma adiponectin and gastric cancer // Clin. Cancer. Res. — 2005. — N 11. — P. 466—472.
17. Kulig M., Nocon M., Vieth M. et al. Risk factors of gastroesophageal reflux disease: methodology and first epidemiological results of the ProGERD study // J. Clin. Epidemiol. — 2004. — N 57. — P. 580—589.
18. Maenhaut N., Van de Voorde J. Regulation of vascular tone by adipocytes // Maenhaut and Van de Voorde BMC Medicine. — 2011. — Vol. 9, N 25. — P. 1—12.
19. Martin S., Qasim A., Reilly M. Leptin resistance // J. Am. Coll. Cardiol. — 2008. — N 52. — P. 1201—1210.
20. Ortiz V., Ponce M., Fernandez A. et al. Value of heartburn for diagnosing gastroesophageal reflux disease in severely obese patients // Obesity. — 2006. — N 14. — P. 696—700.
21. Rey E., Moreno-Elola-Olaso C., Artalejo F.R. et al. Association between weight gain and symptoms of gastroesophageal reflux in the general population // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — N 101. — P. 229—233.
22. Seidel D., Muangpaisan W., Hiro H. et al. The association between body mass index and Barrett's esophagus: a systematic review // Diseases of the Esophagus. — 2009. — Vol. 22, N 7. — P. 564—570.
23. Tolonen P., Victorzon M., Niemi R. Does gastric banding for morbid obesity reduce or increase gastroesophageal reflux? // Obes Surg. — 2006. — Vol. 16, N 11. — P. 1469—1474.
24. Wozniak S.E., Gee L.L., Wachtel M.S. et al. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article // Digestive Diseases and Sciences. — 2009. — Vol. 54, N 9. — P. 1847—1856.
25. Yoneda M., Maeda S., Nakajima A. et al. Visceral obesity and the risk of Barrett's esophagus // Digestion. — 2011. — Vol. 83, N 3. — P. 142—145.

Г.Д. Фадеенко, В.Ю. Гальчинская, И.Э. Кушнир, В.М. Чернова, Н.В. Ефимова
ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Содержание гормонов адипоцитарного происхождения у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с различным трофологическим статусом

Цель — изучить уровень лептина и адипонектина в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) пациентов и определить их роль в развитии и прогрессировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Материалы и методы. Обследованы 88 больных ГЭРБ. У 34 (38,6%) пациентов была нормальная масса тела (ИМТ — 18,5—24,9 кг/м²), у 33 (37,5%) — избыточная (ИМТ — 25—27,9 кг/м²), у 21 (23,9%) — ожире-

ние (ИМТ > 28 кг/м²). Уровень лептина и адипонектина определяли иммуноферментным методом. Результаты обрабатывали методами вариационной статистики с помощью стандартных лицензионных компьютерных программ.

Результаты. Уровень лептина в сыворотке крови пациентов с ГЭРБ без признаков избыточной массы тела составил (12,07 ± 8,54) нг/мл, что существенно не отличалось от его нормальных значений. У больных с избыточной массой тела установлено повышение этого показателя до (16,53 ± 11,57) нг/мл. Отмечено повышение содержания адипонектина в сыворотке крови у лиц с избыточной массой тела ((13,07 ± 5,14) мкг/мл), тогда как в группе пациентов с нормальным ИМТ этот показатель составлял (11,69 ± 4,92) мкг/мл. Максимально низкий уровень адипонектина выявлен у лиц с ожирением — (9,81 ± 4,64) мкг/мл.

Выводы. У больных ГЭРБ наблюдали стойкое повышение уровня лептина, пропорциональное увеличению ИМТ пациентов. У пациентов с избыточным весом действие повышенных концентраций лептина частично компенсируется высоким уровнем адипонектина, что препятствует прогрессированию ГЭРБ. При дальнейшем увеличении ИМТ у больных с ожирением наблюдается значительное повышение величины коэффициента лептин/адипонектин, что может быть дополнительным фактором риска развития осложнений основного заболевания.

Ключевые слова: адипонектин, лептин, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, индекс массы тела.

G. D. Fadiencko, V. Yu. Galchinska, I. E. Kushnir, V. M. Chernova, N. V. Efimova
GI «L. T. Mala National Therapy Institute of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

Adipocyte-derived hormones levels in patients with gastroesophageal reflux disease and different trophology status

Objective — to investigate the adiponectin and leptin levels in association of the body mass index (BMI) of patients and to define their role in the GERD progression.

Materials and methods. The investigation involved 88 patients with GERD. From them 34 patients (38.6 %) had the normal body mass (BMI 18.5—24.9 kg/m²), 33 subjects (37.5 %) had excessive mass (BMI 25—27.9 kg/m²), and 21 (23.9 %) suffered from obesity (BMI > 28 kg/m²). The leptin and adiponectin levels were measured with ELISA. The results were processed with the methods of variant statistics with the standard licensed software.

Results. The serum leptin levels in patients with GERD without excessive body mass was (12.07 ± 8.54) ng/ml, that was not significantly different to the normal levels. In patients with the excessive body mass the increased levels have been established (16.53 ± 11.57) ng/ml, the same was marked for the blood serum adiponectin levels ((13.07 ± 5.14) mkg/ml), whereas in the group with the normal BMI this parameter was (11.69 ± 4.92) mkg/ml. The maximally low adiponectin was revealed in subjects with obesity (9.81 ± 4.64) mkg/ml.

Conclusions. Patients with GERD demonstrated the steady increased leptin levels, proportional to the increase of the BMI of patients. In patients with the excessive body mass, the effects of the increased leptin levels were partially compensated by the high adiponectin level, thus preventing GERD progression. Further BMI increase in patients with obesity resulted in the significant raise of the of leptin/adiponectin coefficient, that may be the additional risk factor for the development of the underline disease complications.

Key words: adiponectin, leptin, gastroesophageal reflux disease, body mass index.

Контактна інформація

Фадеевко Галина Дмитрівна, д. мед. н., проф., директор ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»
61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а
Тел. (57) 373-90-32. E-mail: info@therapy.gov.ua

Стаття надійшла до редакції 3 жовтня 2013 р.