

А. А. Гмошинская, Г. Р. Казека, Т. Д. Бабина

## СВЯЗЬ УРОВНЯ ЛЕПТИНА КРОВИ И РЯДА ДРУГИХ КЛИНИЧЕСКИХ И ГОРМОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С ОСОБЕННОСТЯМИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ У МУЖЧИН

ГУ НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск

Больные ожирением нередко имеют нарушения пищевого поведения. Исследована связь уровня лептина и некоторых других показателей с особенностями пищевого поведения у 88 мужчин – пациентов НИИ терапии СО РАМН. Результаты: 1) у больных с избыточной массой тела и ожирением достоверно чаще, чем при нормальной массе тела, выявляется ряд нарушений пищевого поведения: максимальный аппетит и эксцессы переедания в вечернее и ночное время суток, уменьшение количества приемов пищи менее 3 раз/сут, эмоциогенное и ограничительное поведение; 2) у больных с максимальным аппетитом в вечернее и ночное время суток достоверно выше средние значения индекса массы тела (ИМТ), уровня лептина и С-пептида крови натощак; 3) в группе больных, придерживающихся режима питания менее 3 раз/сут, достоверно выше средние значения индекса массы тела, уровня лептина и С-пептида крови натощак; 4) в группе лиц с избыточной массой тела и ожирением мужчины с эмоциогенным пищевым поведением в среднем имеют более высокие значения ИМТ и уровня лептина сыворотки крови.

**Ключевые слова:** ожирение, лептин, пищевое поведение

Ожирение является одной из серьезнейших медико-социальных и экономических проблем современного общества. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в Новосибирске НИИ терапии СО РАМН, частота избыточной массы тела (включая ожирение) у лиц трудоспособного возраста составляет 66,3% [3]. Известно, что многочисленные методы снижения массы тела не обеспечивают удовлетворительных окончательных результатов лечения (от 5 до 20 % эффективности) [1], что указывает на необходимость дальнейших исследований в области патогенеза ожирения и изучения факторов, влияющих на формирование избыточной массы тела.

Признание того факта, что белая жировая ткань является самостоятельным эндокринным органом и открытие в 1995 году лептина – гормона, синтезируемого адипоцитами, – расширило горизонты представлений о патогенезе ожирения и явилось толчком к огромному количеству научных исследований в этой области [2, 5, 6]. В настоящее время лептин рассматривается в качестве ключевого элемента физиологической системы, регулирующей аппетит [3]. Он участвует в механизме обратной связи, информирующем головной мозг о запасах энергии в организме. Хорошо изучены такие его эффекты, как подавление аппетита, стимуляция энергетического обмена, снижение массы тела. Было высказано предположение, что лептин имеет прямое отношение к “генам экономии” (thrifty genes) [3]. Наличие связи между лептином и инсулинрезистентностью позволило некоторым исследователям рассматривать гиперлептинемия как дополнительный компонент метаболического синдрома [11, 13].

Важной задачей является сравнение данных мировой науки с результатами исследований на сибирской популяции, имеющей свои особенности, в частности значительную степень выраженности инсулинрезистентности [3].

**Цель.** В рамках одномоментного сплошного “пилотного” исследования определить уровень лептина сыворотки крови у мужчин 25–64 лет с различной массой тела и изучить его связь с некоторыми антропометрическими, метаболическими показателями, уровнем С-пептида крови, некоторыми часто встречающимися в популяции нарушениями пищевого поведения.

**Методика.** Работа выполнена на базе клинического отделения НИИ терапии СО РАМН. Выборка из 88 пациентов не отличается систематическим образом от популяции, в отношении которой предполагается применение результатов данного исследования. В целом она отвечает поставленным задачам, т. к. состоит из лиц, госпитализированных в отделение общетерапевтического профиля для определения факторов риска, диагностики и лечения имеющихся хронических неинфекционных заболеваний. Эта категория больных не всегда попадает в область внимания врачей из-за относительно удовлетворительного субъективного состояния, но является “благодарным” объектом усилий превентивной медицины. Критерии исключения были общими для такого рода исследований. Никто из больных не страдал тяжелыми соматическими заболеваниями, не получал гормональную, иммуносупрессивную терапию.

Обследование пациентов проводилось в первые дни с момента госпитализации до получения

ими информации о принципах сбалансированного питания. Оно включало в себя:

1. Сбор клинико-анамнестических данных.
2. Заполнение опросника по питанию и нарушениям пищевого поведения (Dutch Eating Behaviour Questionnaire – DQEB, [12]).
3. Измерение артериального давления (ВОЗ, 1999 г.).
4. Антропометрию (измерение роста, массы тела, объема талии, объема бедер), вычисление расчетных показателей: индекса массы тела (ИМТ) и отношения объема талии к объему бедер (ОТБ) [10].
5. Определение количества жировой ткани в организме методом измерения биоэлектрического сопротивления тканей (используется в клинических исследованиях и является достаточно чувствительным, хотя при анализе изменений жировой массы в отдельных областях не применяется) [8].
6. Опрос и осмотр эндокринолога с целью оценки состояния желез внутренней секреции (при наличии признаков эндокринной дисфункции пациент получал соответствующую терапию и по критериям не включался в исследование; для диагностики состояния углеводного обмена определялась концентрация глюкозы плазмы крови натощак; для интерпретации результата использовались критерии ВОЗ (1999)).

7. Биохимическое и гормональное исследование крови, в которое входило определение содержания лептина (дважды – в 8 ч натощак и в 20 ч), С-пептида. Забор крови производился одномоментно утром натощак (8 ч), вечером того же дня (20 ч) на фоне обычного питания с последним приемом пищи в 19 ч повторно забиралась кровь для определения уровня лептина крови. Минимум за 12 ч до утреннего забора крови обследуемые прекращали прием пищи. Кровь брали в положении сидя из локтевой вены в вакуумированные пробирки, отстаивали при температуре 20°C в течение 1–3 ч, после этого охлаждали до 4°C и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 30 мин. Анализ биохимических показателей и концентрации С-пептида делался в тот же день, для определения лептина сыворотка замораживалась до –60°C. Определение уровней холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности проводилось ферментативными методами. Для гормонального исследования использовались наборы реактивов (“Human Leptin” фирмы DSL, метод “Elisa”; набор для иммунохемилюминесцентного определения С-пептида фирмы “Иммунотех Бекман-Культар”) гормональной лаборатории НИИ терапии.

Для статистической обработки данных применялись стандартные методы. Достоверность различий в группах оценивалась с помощью точного критерия Фишера. Использовались непараметри-

ческие методы (тест Манна – Уитни). Связь между различными показателями анализировали с помощью метода корреляции Пирсона. Различия при уровне значимости  $p < 0,05$  расценивались как достоверные.

**Результаты.** Обследовано 88 мужчин в возрасте 25–64 лет. Средний возраст в общей группе  $41 \pm 10$  лет. Нормальную массу тела имели 35 человек (40%), повышенную массу тела (избыточную массу тела и ожирение) – 53 человека (60%).

Повышение уровня С-пептида сыворотки крови, отражающего функциональную активность клеточного аппарата поджелудочной железы даже в ситуации наличия антител к инсулину, выявлено у 31 больного (35%): 1 – с нормальной, 30 – с повышенной массой тела.

У всех обследуемых производился сбор анамнеза и анализировались пищевые привычки. При изучении особенностей пищевого поведения на основе анализа данных, полученных из опросников DQEB, было выявлено, что максимальный аппетит во второй половине дня (17–7 ч) отмечается у 39 человек (44%) в общей группе. Количество приемов пищи менее 3 раз в течение суток вопреки рекомендуемым нормам наблюдалось у 17 мужчин (19%). Нарушения пищевого поведения, которые, несмотря на определенную роль в развитии ожирения или его рецидивов, нередко выпадают из поля зрения специалистов, представлены следующим образом: эмоциогенное – в 25% случаев (22 человека), экстернальное – в 82% (72 человека), ограничительное – в 42% (37 человек).

Долгое время способность лептина усиливать чувство насыщения считалась его главной особенностью [7]. Мы попытались установить наличие связи между временем максимального аппетита и концентрацией лептина в сыворотке крови. В группе, указавшей вторую половину дня (17–7 ч) как время наибольшего аппетита, имеются достоверные отличия средних значений ИМТ ( $31 \pm 8,0$  кг/м<sup>2</sup>) в сравнении с  $27,4 \pm 5,5$  кг/м<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ , что соответствует ожирению первой степени и избыточной массе тела соответственно; уровня лептина крови натощак, уровня С-пептида (табл. 1).

При более детальном анализе по группам с нормальной и повышенной массой тела были выявлены различия частоты встречаемости ряда анализируемых нарушений пищевого поведения (рис.).

У более 50% ( $n=28$ ) лиц с избыточной массой тела и ожирением отмечают максимальный аппетит и эксцессы переизбытка в интервале 17–7 ч (в группе с нормальной массой тела таких пациентов 31%,  $n=11$ ). По сравнению с мужчинами с такими же нарушениями пищевого поведения, но имеющими нормальную массу тела, у них достоверно выше средние значения ОТБ ( $0,98 \pm 0,05$  против  $0,89 \pm 0,06$ ;  $p < 0,001$ ), уровня лептина сыворотки

Таблица 1

Средние значения ИМТ и уровня лептина сыворотки крови в 8 ч и в 20 ч в группах, выделенных по времени наибольшего аппетита

Время наибольшего аппетита в течение сут	Количество человек, n	Лептин сыворотки крови (8 ч) (M±m), нг/мл	Лептин сыворотки крови (20 ч) (M±m), нг/мл	(ИМТ), кг/м <sup>2</sup>	Уровень С-пептида натощак, нмоль/л (M±m)
7–17 ч	49	12,2±11,4	12,6±12,1	27,4±5,5	908,3±741
17–7 ч	39	17,0±12,8*	16,1±13,3	31,0±8,0*	1270±979*

Примечание. \* – p<0,05 (в сравнении с группой, в которой аппетит наибольший в интервале 7–17 ч).

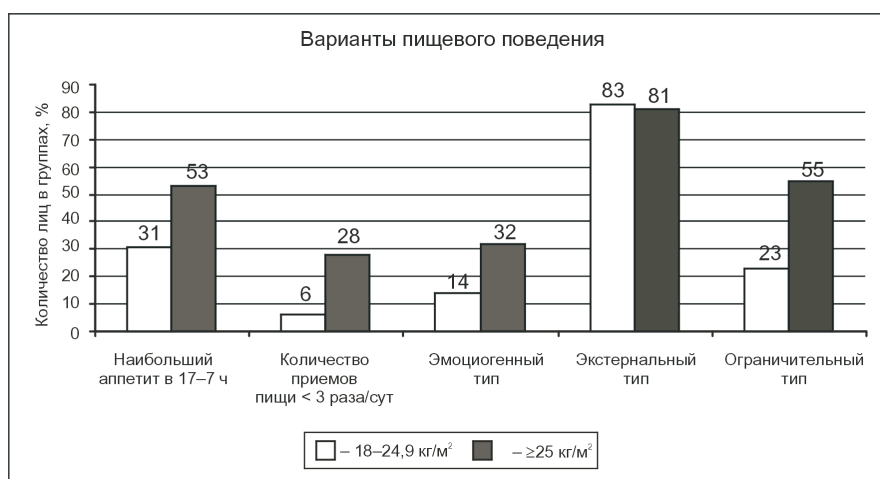


Рис. Количество лиц с нарушениями пищевого поведения в группах с нормальной и повышенной массой тела

крови натощак в 8 ч (21,2±12,5 нг/мл против 6,3±5,1 нг/мл; p<0,001) и в 20 ч (20,5±13,0 нг/мл против 4,7±3,9 нг/мл; p<0,001), С-пептида (1560±1003 нмоль/л против 531,6±297 нмоль/л; p<0,001). При сравнении мужчин с наличием и отсутствием этого варианта пищевого поведения в пределах групп с нормальной и повышенной массой тела достоверных различий между анализируемыми показателями у мужчин с ИМТ 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup> выявлено не было. В группе мужчин с ИМТ≥25 можно отметить тенденцию к увеличению уровней лептина и С-пептида сыворотки крови, ИМТ, ОТБ, процентного содержания жировой ткани у лиц с выраженным аппетитом и эксцессами переизбытка в вечернее и ночное время суток.

В диетологии в настоящее время существует точка зрения, согласно которой количество прие-

мов пищи в течение дня может играть определенную роль, запуская механизмы, о которых шла речь выше в рамках обсуждения гипотезы “экономного генотипа” [9]. На практике это нередко приводит к трудностям, связанным со снижением массы тела, с которыми сталкиваются больные ожирением, уменьшающие количество приемов пищи, особенно за счет завтрака. Разработка индивидуального плана снижения массы тела для таких пациентов обязательно должна включать нормализацию режима питания. Оптимальный режим предусматривает обязательных три основных приема пищи и 2–3 дополнительных. В данном исследовании была предпринята попытка оценить значение количества приемов пищи путем разделения общей группы больных на тех, кто придерживается минимум трехразового питания, и тех, кто ограничивается 1–2 приемами пищи.

Таблица 2

Средние значения ИМТ и уровня лептина сыворотки крови в 8 ч и в 20 ч в группах, выделенных по количеству приемов пищи в течение суток

Количество приемов пищи в течение суток	Количество больных, n	(ИМТ), кг/м <sup>2</sup> (M±m)	С-пептид сыворотки крови (M±m) нмоль/л	Лептин сыворотки крови (8 ч) (M±m) нг/мл	Лептин сыворотки крови (20 ч) (M±m) нг/мл
<3 раз/сут	17	32,1±5,1	1610±1260	19,5±13,5	20,9±15,1
≥3 раз/сут	71	28,3±7,1**	939±697*	13,1±11,6*	12,5±11,6*

Примечание: \* – p<0,05 (в сравнении с группой, питающейся ≥ 3 раз/сут); \*\* – p<0,01 (в сравнении с группой, питающейся ≥ 3 раз/сут).

На первом этапе в этих двух группах больных были определены средние значения ряда показателей, в том числе уровня лептина крови натощак (в 8 ч) и в 20 ч на фоне обычного питания в течение дня с последним приемом пищи в 19 ч. Результаты приводятся в табл. 2.

Таким образом, в группе больных, придерживающихся режима питания менее 3 раз в день, достоверно выше: а) среднее значение ИМТ ( $32,1 \pm 5,1$  кг/м<sup>2</sup> против  $28,3 \pm 7,1$  кг/м<sup>2</sup>;  $p < 0,01$ , что соответствует разным категориям массы тела по классификации ВОЗ: ожирению первой степени и избыточной массе тела, соответственно); б) среднее значение уровня лептина сыворотки крови натощак ( $p < 0,05$ ); в) среднее значение уровня лептина сыворотки крови в 20 ч на фоне обычного питания в течение дня ( $p < 0,05$ ); г) среднее значение С-пептида крови натощак ( $p < 0,05$ ).

Доля лиц, предпочитающих частоту питания менее 3 раз/сут достоверно выше в группе с избыточной массой тела и ожирением (28% против 6% в группе с нормальной массой тела). При анализе различий сравниваемых показателей в получившихся подгруппах выявилась тенденция к более высоким средним значениям уровня лептина крови и процентного содержания жировой ткани в организме у мужчин с нормальной массой тела, питающихся менее 3 раз/сут ( $8,7 \pm 2,6$  нг/мл и  $22,3 \pm 2,1\%$ ) по сравнению с мужчинами, питающимися 3 и более раз/сут ( $5,5 \pm 4,4$  нг/мл и  $15,8 \pm 5,2\%$  соответственно).

Анализ затруднен из-за малых размеров первой из описанных подгрупп, но, тем не менее, обращает на себя внимание факт избыточного количества жировой ткани в организме мужчин, питающихся менее 3 раз/сут при нормальных значениях ИМТ. При проведении сравнений в группе с повышенной массой тела выявляется достоверно большее среднее значение ОТБ у мужчин с патологическим вариантом пищевого поведения по сравнению с теми, кто питается с нормальной частотой ( $0,99 \pm 0,05$  и  $0,96 \pm 0,05$ ;  $p < 0,05$  соответственно).

Эмоциогенное нарушение, выявленное у 25% больных, относится к одному из самых неблагоприятных расстройств. Клиническая картина может варьировать от регулярного переедания в ситуациях стресса, тоски или скуки до компульсивного пищевого поведения, устранить которое без помощи психотерапевта практически невозможно. Элементы экстернализованного поведения – пищевого “гедонизма” – в той или иной степени присутствуют у значительной части людей в общей популяции. В нашем исследовании оно выявлено в 82% случаев. Ограничительное поведение (42%) представляет большой интерес для специалиста, т. к. требует совершенно иного терапевтического подхода. У больных с этим нарушением суточная калорийная ценность пищи в процессе лечения постепенно увеличивается! Если эта тактика сопро-

вождается ограничением жиров до 25–30% и физической нагрузкой, она стимулирует подавленные процессы окисления жиров и приводит к стабильному результату, который заключается в снижении массы тела и восполнении имевшегося дефицита витаминов, микроэлементов и т. д. Очевидно, что диагностика ограничительного варианта пищевого поведения важна в терапевтическом плане. Сложность заключается в том, что элементы самоограничения присущи многим больным ожирением, предпринимавшим когда-либо попытки похудеть, и не всегда просто разграничить это состояние с последовательным нарушением – постоянным или периодическим, когда больной действительно придерживается питания со сниженной калорийностью.

Частота встречаемости эмоциогенного (32%,  $n=17$ ) и ограничительного (55%,  $n=29$ ) вариантов нарушений пищевого поведения в группе мужчин с повышенной массой тела достоверно превышает таковую у лиц с нормальной массой тела (14% и 23% соответственно). Частота встречаемости экстернализованного варианта поведения, широко распространенного в человеческой популяции, практически одинакова в этих группах. Анализ антропометрических и гормональных показателей выявил некоторые тенденции. В группе мужчин с нормальной массой тела лица с эмоциогенным пищевым поведением имеют несколько более низкие средние значения ОТБ ( $0,86 \pm 0,02$  в сравнении с  $0,89 \pm 0,05$ ;  $p > 0,05$ ), уровень лептина ( $3,3 \pm 1,9$  нг/мл в сравнении с  $6,0 \pm 4,6$  нг/мл;  $p > 0,05$  натощак и  $2,6 \pm 1,2$  нг/мл в сравнении с  $5,6 \pm 4,6$  нг/мл;  $p > 0,05$  в 20 ч) и С-пептида сыворотки крови ( $325,8 \pm 133$  пмоль/л в сравнении с  $531,2 \pm 323$  пмоль/л;  $p > 0,05$ ), чем лица без этой патологии, и большее количество жировой ткани в процентах ( $17,04,9\%$  в сравнении с  $11,3 \pm 5,3\%$ ;  $p < 0,05$ ). У мужчин с избыточной массой тела и ожирением эта тенденция носит обратный характер; выявлен достоверно больший средний уровень лептина натощак ( $26,8 \pm 12,0$  в сравнении с  $17,0 \pm 11,5$ ;  $p < 0,01$ ). Лица с экстернализованным пищевым поведением имеют в среднем несколько более высокие значения лептина как при нормальной, так и при повышенной массе тела ( $6,1 \pm 4,6$  нг/мл по сравнению с  $3,4 \pm 2,4$  нг/мл;  $21 \pm 12,8$  нг/мл по сравнению с  $16,1 \pm 9,4$  нг/мл соответственно), но это различие не достоверно.

При более детальном рассмотрении сочетаний различных вариантов пищевого поведения обнаружили некоторые тенденции:

- самая низкая частота встречаемости времени наибольшего аппетита в течение суток в 17–7 ч у мужчин с нормальной массой тела, питающихся 3 и более раз/сут (30%);
- самая низкая частота встречаемости эмоциогенного варианта пищевого поведения (15%) в той же подгруппе;



- самая высокая частота встречаемости времени наибольшего аппетита и эксцессов переизбытка в течение суток в 17–7 ч у мужчин с повышенной массой тела, питающихся менее 3 раз/сут (67%);

- самая высокая частота встречаемости ограничительного варианта пищевого поведения (67%) у мужчин с повышенной массой тела, питающихся менее 3 раз/сут.

**Выводы.** У больных с избыточной массой тела и ожирением достоверно чаще, чем при нормальной массе тела, выявляется ряд нарушений пищевого поведения: максимальный аппетит и эксцессы переизбытка в вечернее и ночное время суток (17–7 ч); уменьшение частоты приемов пищи менее 3 раз/сут; эмоциогенное и ограничительное поведение.

У больных, отмечающих максимальный аппетит в вечернее и ночное время суток (17–7 ч) достоверно выше средние значения ИМТ, уровня лептина и С-пептида крови натощак в сравнении с теми, у кого отсутствует данная особенность пищевого поведения.

В группе больных, придерживающихся режима питания менее 3 раз в сутки, достоверно выше средние значения ИМТ, уровня лептина сыворотки крови натощак и в 20 ч на фоне обычного питания в течение дня, среднее значение С-пептида крови натощак.

В группе лиц с избыточной массой тела и ожирением, питающихся 1–2 раза в сут выявлено достоверно большее среднее значение ОТБ, чем при нормальной частоте приемов пищи.

В группе лиц с избыточной массой тела и ожирением мужчины с эмоциогенным пищевым поведением в среднем имеют более высокие значения ИМТ и уровня лептина сыворотки крови, чем без него. У лиц с нормальной массой тела этой закономерности не выявлено.

#### SERUM LEPTIN LEVELS AND SEVERAL OTHER CLINICAL AND HORMONAL INDICES IN MEN WITH DIFFERENT EATING BEHAVIOUR

A.A. Gmoshinskaya, G.R. Kaseka, T.D. Babina

Patients with obesity not only have appetite and weight disturbances, but also dysfunctional eating attitudes: emotional, external, restraint eating, evening and night binge eating, ingestion of entire day's calories in less than three times per day. Leptin is involved in the regulation of eating behavior. We examined the relationship between serum levels of leptin, several other indices and eating disorders in 88 men with different signs of BMI. Conclusions: 1) the incidence of emotional, restraint eating, evening and night binge eating, ingestion of an entire day's calories at less than three times in a day are greater in obese subjects than in lean people; 2) evening and night binge eating is associated with higher levels of BMI, serum leptin and C-peptide in comparison with those who do not display such type of behavior; 3) ingestion of entire day's calories in less than three times per day is associated with higher levels of BMI, serum leptin and C-peptide;

such patients with obesity have markedly enhanced waist:hip ratio in comparison with obese people without this dysfunctional regimen; 4) higher BMI and plasma leptin levels were associated with emotional eating in obese patients, that does not appear to be the same in normal weight subjects. The relevance of these findings to the pathophysiology and treatment of obesity and eating disorders remains to be elucidated.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бобровский А.В., Ротов А.В., Гудков С.В., Ромашова О.А. / Взаимосвязь психологических особенностей личности и массы тела у больных экзогенно-конституциональным ожирением // Сибирский психол. журн. 1998. Вып. 8–9. С. 84–85.
2. Гончарова Н.П., Корякин М.В., Кацья Г.В., Колесникова Г.С. // Содержание лептина у мужчин с андрогенной недостаточностью и ожирением // Проблемы эндокринологии. 2000. № 4. С. 6–10.
3. Манцорос Х. С. // Обзор: Современные представления о роли лептина в развитии ожирения и связанных с ним заболеваний человека // Междунар. журн. медицинской практики. 2000. № 9. С. 57–67.
4. Никитин Ю.П., Казека Г.Р. Распространенность компонентов метаболического синдрома “Х” в популяции. // V Российский национальный конгресс “Человек и лекарство”. М. 1988. 335 с.
5. Cinti S., Frederick R.C., Zingaretti M.C. et al. Immunohistochemical localization of leptin and uncoupling protein in white and brown adipose tissue // Endocrinology. 1997. Vol. 138. P. 797–804.
6. Friedman J.M. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight // Nutr. Rev. 1998. Vol. 56. P. 38–46.
7. Kolaczynski J.W., Considine R.V., Ohannesian J. et al. Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans // Diabetes. 1996. Vol. 45. P. 1511–1515.
8. Kotler D.P., Burastero S., Want J. Prediction of body cell mass, fat-free mass, and total body water using bioelectrical impedance analysis: effects of race, sex and disease // Am. J. Clin. Nutr. 1996. Vol. 64. P. 489–497.
9. Monteleone P., DiLieto A., Tortorella A., Longobardi N. Circulating leptin in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa or binge-eating disorder: relationship to body weight, eating patterns, psychopathology and endocrine changes. // Psychiatry Res. 2000. Vol. 94. № 2. P. 121–129.
10. Pouliot M.C., Despres J.P., Lemieux S. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women // Am. J. Cardiol. 1994. Vol. 73. P. 460–468.
11. Wallace A.M., McMahon A.D., Packard C.J., Kelly A. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) // Circulation. 2001. Vol. 104. P. 3052.
12. Wardle J. // Eating style: a validation study of the Dutch Eating Behaviour Questionnaire in normal subjects and women with eating disorders // J. Psychosom. Res. 1987. Vol. 31. P. 161–169.
13. Zimmet P., Boyko E.J., Collier G.R., de Courten M. Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insulin resistance, leptin resistance, and other players. Medline. 2001.