

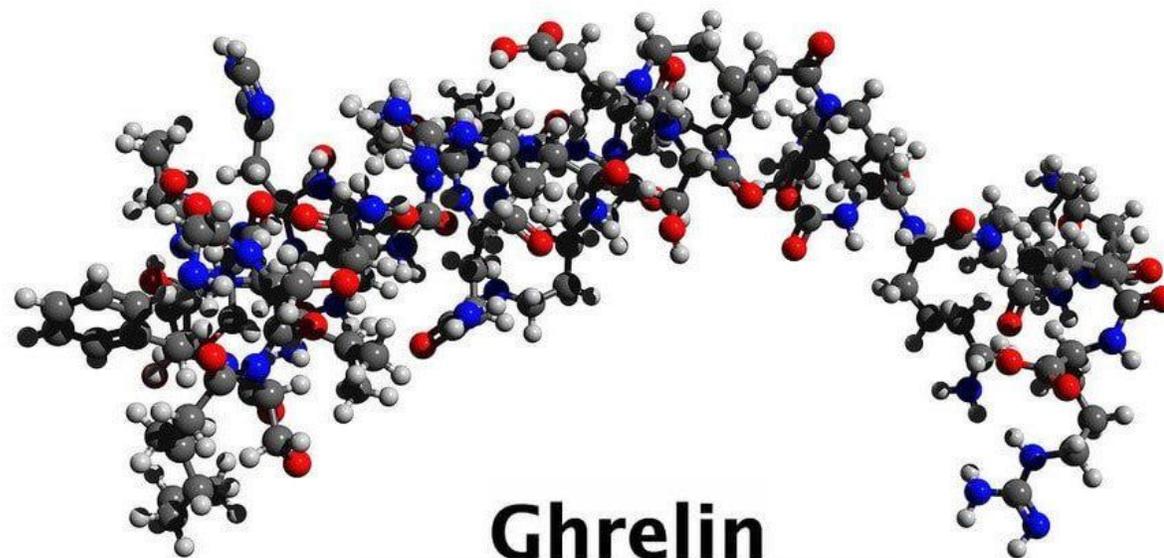
Докладчик: Григорьева А.В, гр.427

Научный руководитель: к.м.н., доцент  
Залевская А.Г.

# Грелин, его основные функции, роль в бариатрическом лечении ожирения.

## Growth Hormone Release Inducing = GHReln

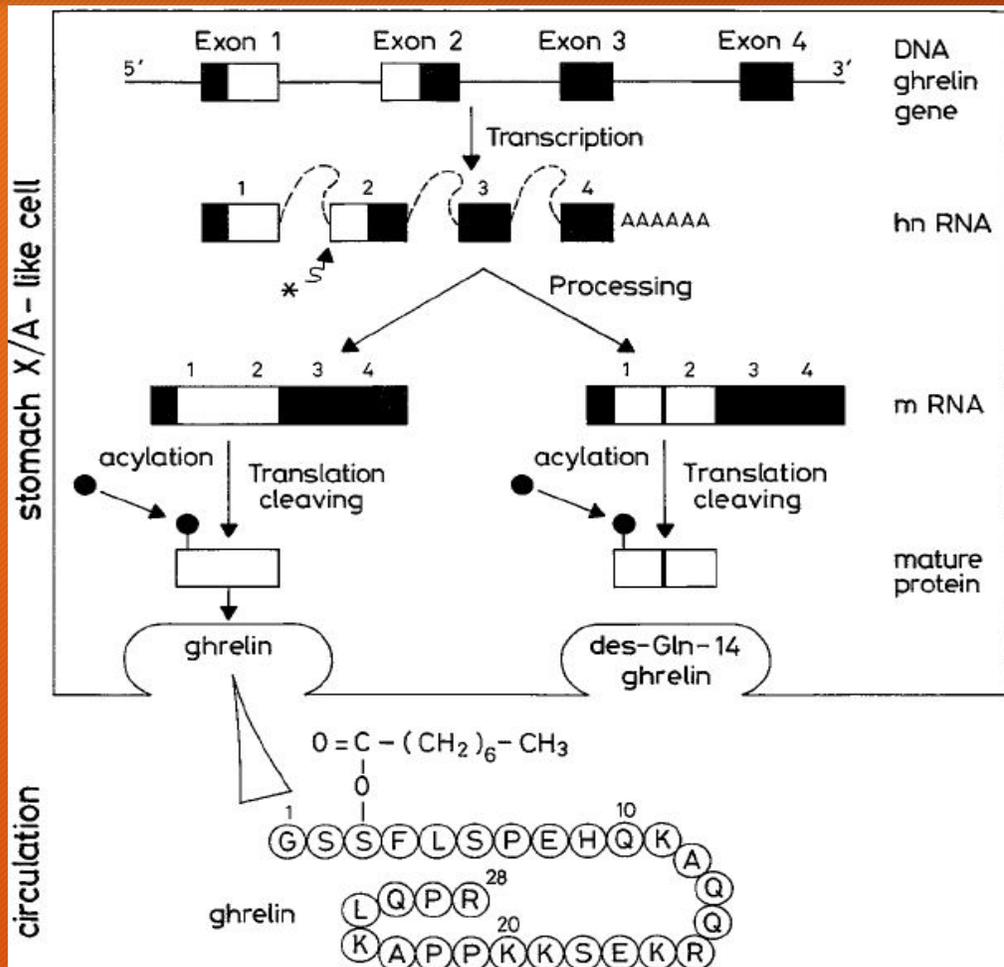
- Пептидный гормон, содержащий 28 аминокислотных остатков, полученный последовательной протеолитической деградацией белкового предшественника препрогрелина и прогрелина. Впервые был открыт в процессе изучения рецептора к соматотропин-рилизинг фактору (growth hormone secretagogue receptor, GHSr) в 1999 году японским ученым Масаясу Коджима и его коллегами.



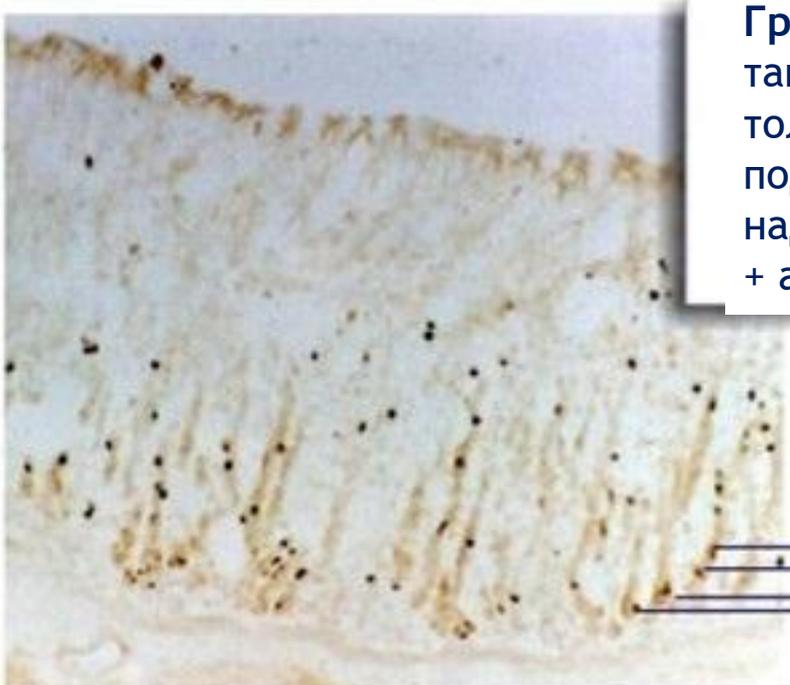
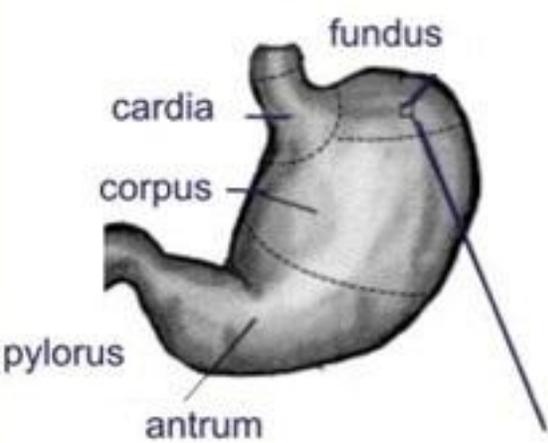
**Ghrelin**  
**C<sub>149</sub>H<sub>249</sub>N<sub>47</sub>O<sub>42</sub>**

[kakpohudet.ru](http://kakpohudet.ru)

# Структура и свойства грелина (“ghre-” - расти)



- 28 аминокислот (117 - в предшественнике препрогрелине)
- Является эндогенным лигандом к рецептору синтетического аналога грелина (growth hormone secretagogue receptor)
- Стимулирует высвобождение гормона роста
- Концентрация грелина в плазме крови отрицательно коррелирует с массой тела



Грелин-продуцирующие клетки также находятся в ДПК, тонкой и толстой кишке, желчном пузыре, поджелудочной железе, почках, надпочечниках и плаценте. + аркуатное ядро гипоталамуса

ghr cell Грелин-позитивные клетки

**Экспрессия рецепторов грелина:**

- Миокард
- Гипоталамус, гипофиз, гиппокамп
- Легкие
- Печень
- Почки
- Поджелудочная железа(ε-клетки)
- Желудок
- Тонкая и толстая кишки
- Жировая ткань
- Иммунные клетки



# Эффекты грелина



## Анаболические эффекты:

- ↑ аппетита
- Стимуляция липогенеза и торможение липолиза
- ↑ концентрации глюкозы в крови

## Функция желудка:

- ↑ секреции соляной кислоты
- ↑ моторики желудка

## Сердечно-сосудистая система:

- ↑ сердечного выброса
- ↓ артериального давления
- Торможение апоптоза кардиомиоцитов

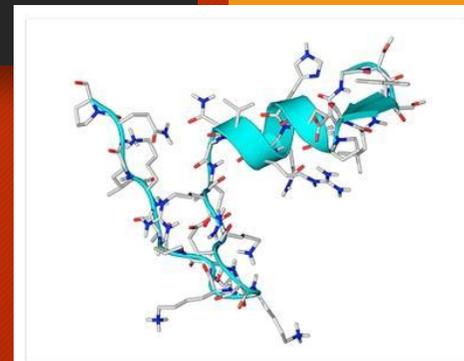
## Секреция гормонов:

- ↑↑↑ высвобождения гормона роста
- ↑ высвобождения АКТГ, кортизола, пролактина, инсулина (?), ТТГ

## Метаболизм костной ткани\*:

- ↑ пролиферации и дифференцировки остеобластов
- ↑ минеральной плотности кости

*\*напрямую и опосредовано через ось ГР-ИФР1*



# Эффекты грелина



## Влияние на поведение:

- Мотивация на поиск пищи
- Участие в подкрепляющей системе мозга(дофамин)



- формирование пищевой зависимости
  - Регуляция цикла сон-бодрствование
  
  - активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы(?)
- 
- Повышение стрессоустойчивости

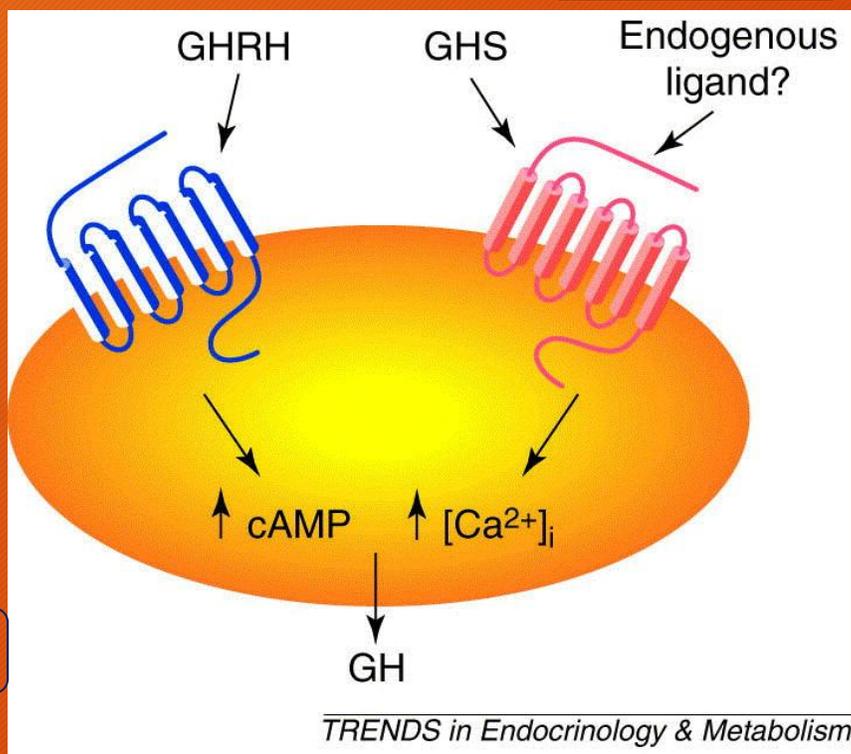


**Иммунная система:**  
противовоспалительное действие

- увеличивает эффективность гиппокамп-зависимого обучения и запоминания

# Высвобождение гормона роста

ghrelin



- GHS - growth hormone secretagogue (синтетический аналог грелина)
- GHRH - growth hormone releasing hormone («соматолиберин»)

Грелин и соматолиберин действуют на различные рецепторы соматотрофов

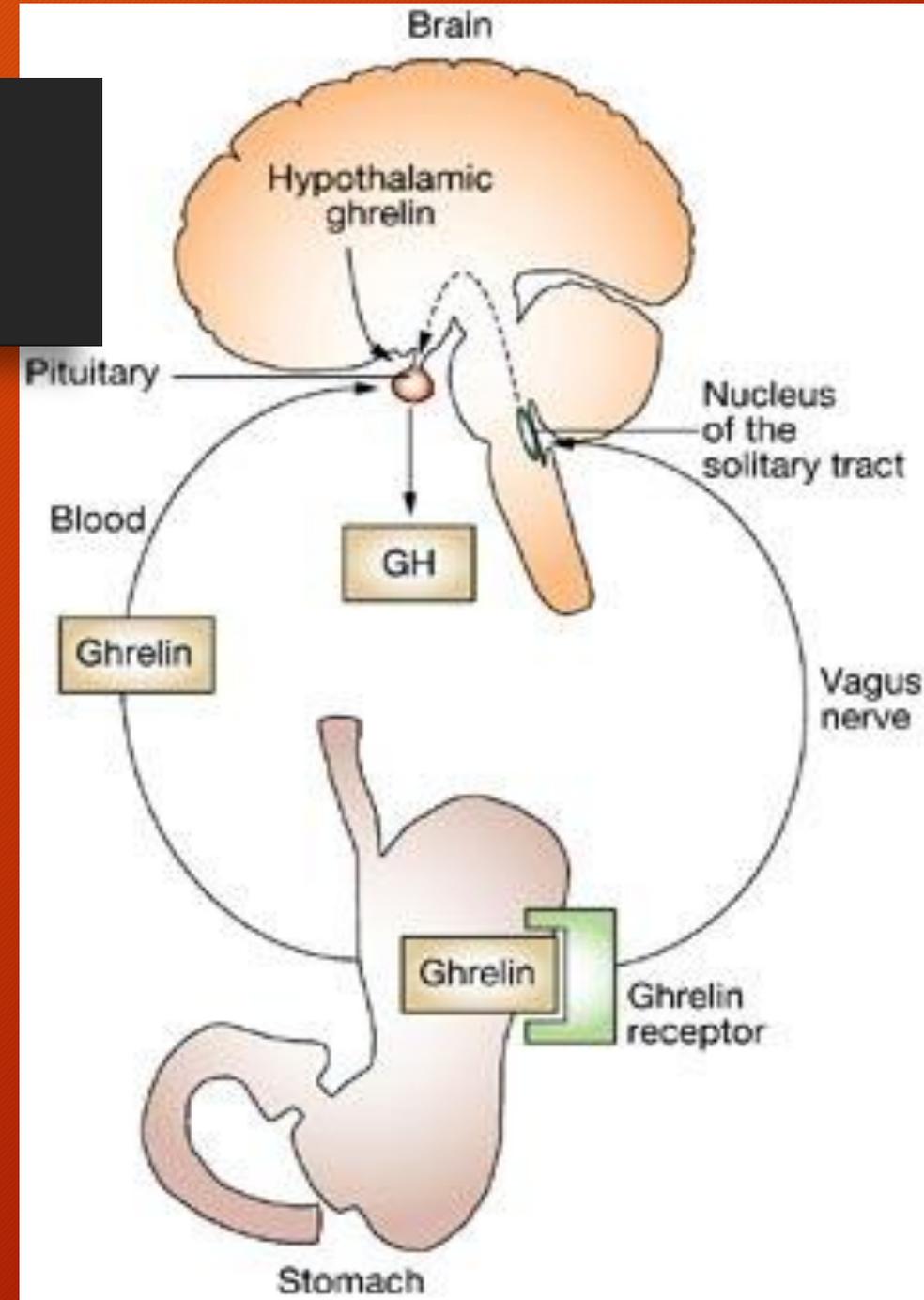
Грелин стимулирует высвобождение гормона роста *in vitro* и *in vivo*, как у млекопитающих, так и у других видов, и действует при этом напрямую и посредством активации *n.vagus*

Hypophysis

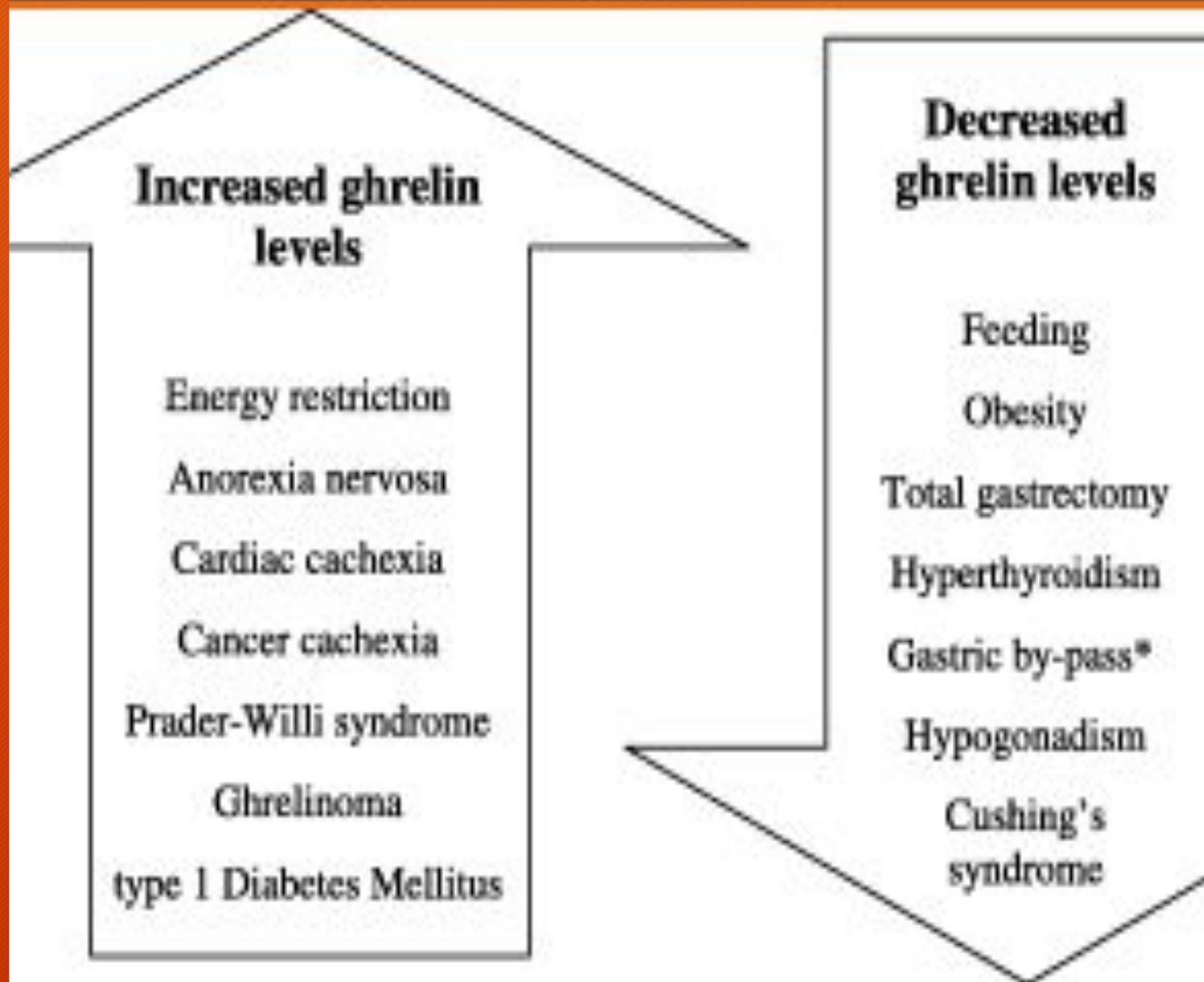
TRENDIS in Endocrinology & Metabolism

# Факторы грелин-стимулированного высвобождения гормона роста *in vivo*

- Высвобождение гормона роста происходило активнее *in vivo*, чем *in vitro* (изолированные гипофизарные клетки), что говорит о наличии кофакторов
- У пациентов с органическим поражением гипоталамуса высвобождение гормона роста в ответ на стимуляцию грелином ниже, чем у людей без поражений.
- Перерезка *n.vagus* → нет действия грелина
- Синергия грелина (и его синтетического аналога) и соматолиберина
- Аномалии рецептора грелина сопровождаются с наследственным маленьким ростом



•Уровни грелина восстанавливаются после набора массы тела. Это подтверждает мнение о том, что повышенная секреция грелина зависит от пищевого статуса пациента, восстановление которого достигается формированием правильного пищевого поведения.

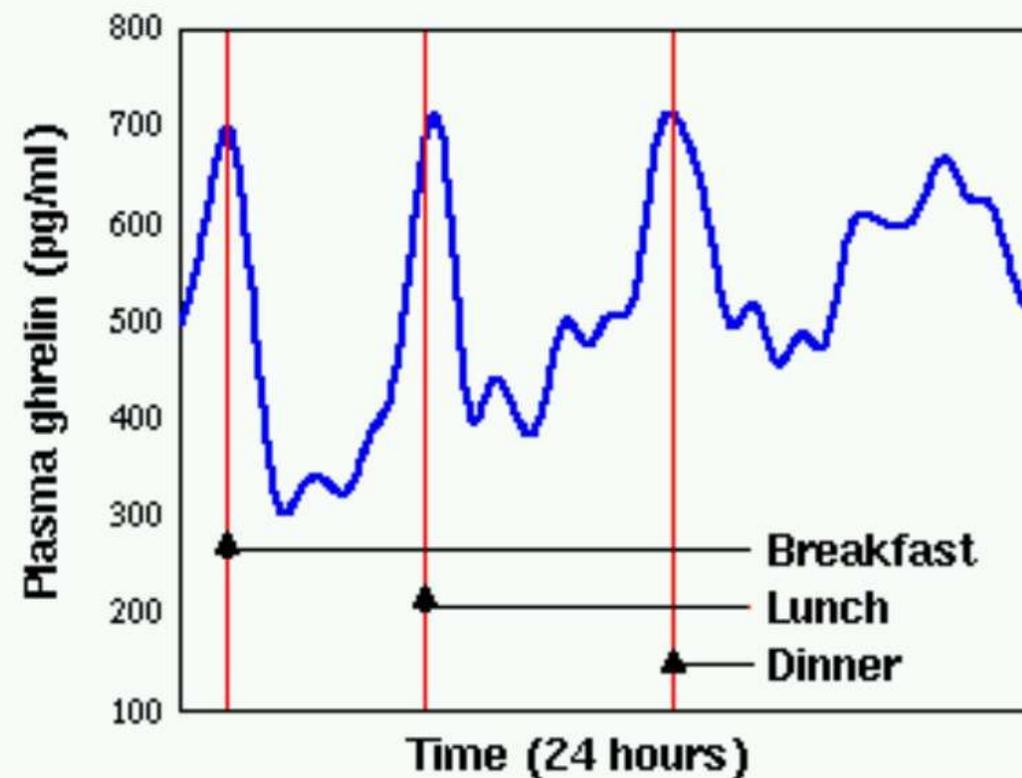


•[https://www.medscape.com/viewarticle/497917\\_3](https://www.medscape.com/viewarticle/497917_3)

rdant results (see in the text)

## Суточная секреция грелина здорового человека

- Имеются исследования, что у тучных людей постпрандиальное снижение грелина отсрочено по времени, что способствует развитию ожирения, а базальный уровень грелина снижен
- Инъекции грелина не только стимулируют прием пищи, но и увеличивают общую продолжительность питания



*Adapted from Cummings et al. Diabetes 50:1714, 2001.*

## Central controllers of appetite

Increase

Decrease

appetite

NPY

MCH

AgRP

Orexin

Endocannabinoid

$\alpha$ -MSH

CART

GLP-1

Serotonin

Psychological factors

Cultural factors

Neural afferents (vagal)

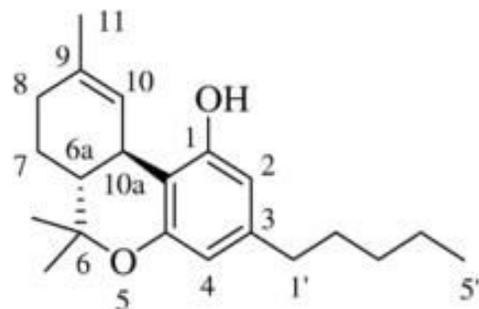
Hormones  
Leptin  
Insulin  
Cortisol

Gut peptides  
CCK  
Ghrelin  
PYY

Metabolites  
Glucose  
Ketones

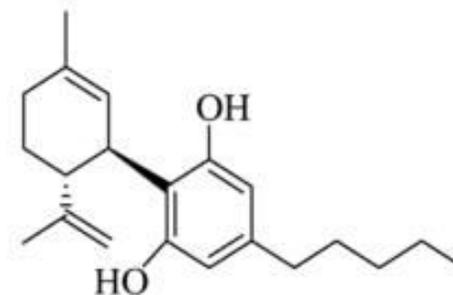
# Эндоканнабиноиды

- *Анандамид*
- *2-арахидоноилглицерол*

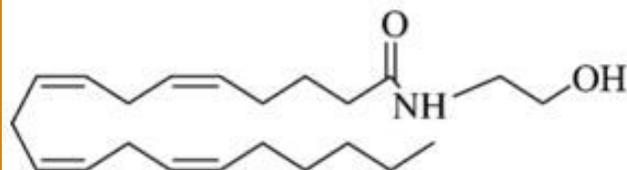


(-)- $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC)

$K_i = 39.5 \text{ nM (CB1)}$   
 $= 40.0 \text{ nM (CB2)}$

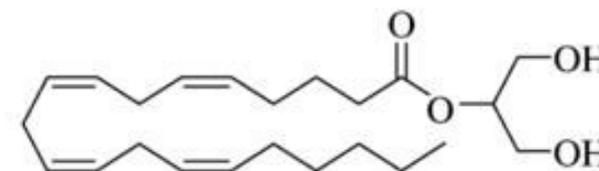


Cannabidiol



Anandamide (AEA)

$K_i = 32 \text{ nM (CB1)}$   
 $= 1930 \text{ nM (CB2)}$



2-Arachidonoylglycerol (2-AG)

$K_i = 472 \text{ nM (CB1)}$   
 $= 1400 \text{ nM (CB2)}$

# Роль грелина в регуляции пищевого поведения

Повышение аппетита

Еда?

Кора+лимбическая система

Понижение аппетита

Нейропептид Y  
Агутиродственный пептид (AGRP)

СНС

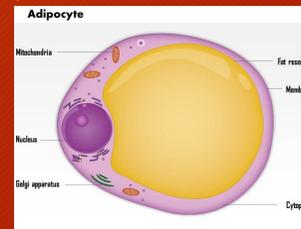
$\alpha$ -МСГ



Холецистокинин

Грелин

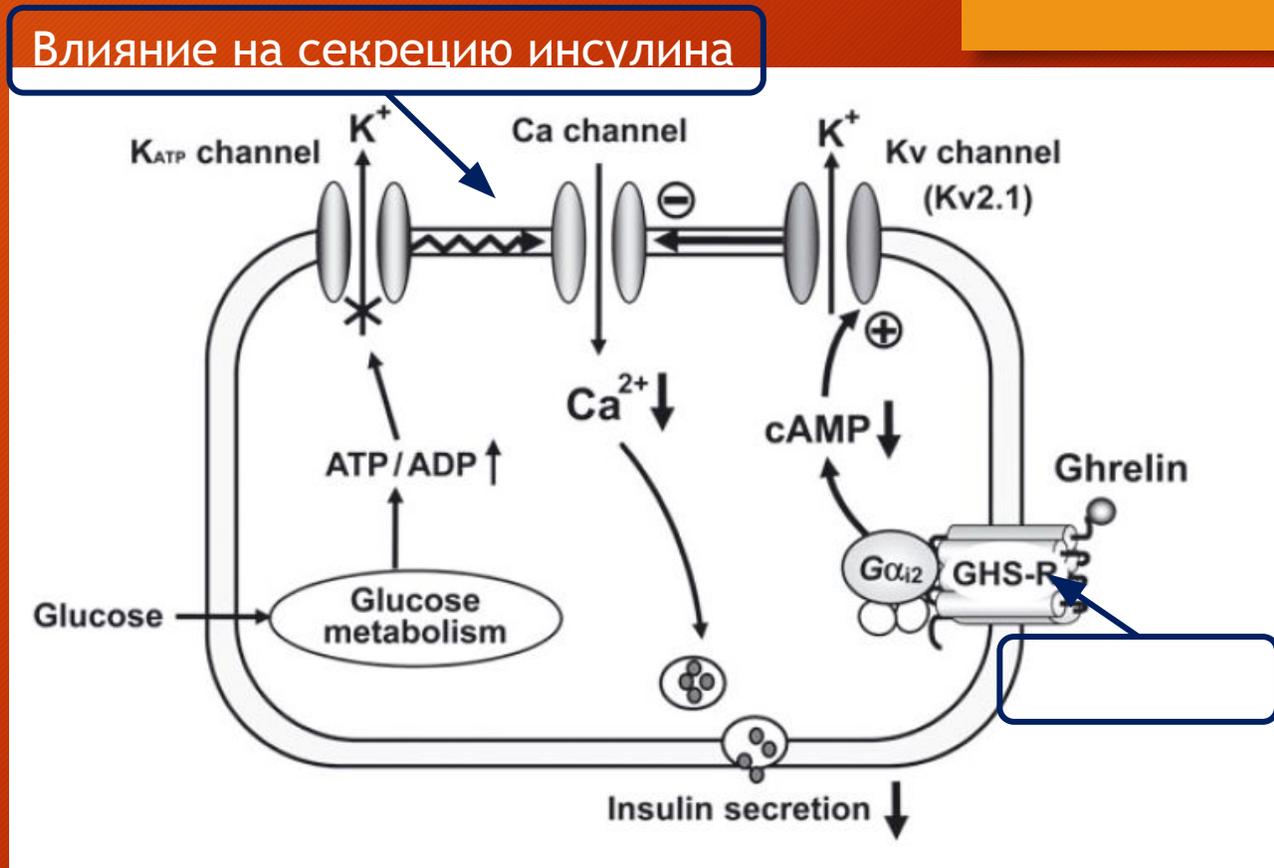
Лептин



# Роль грелина в секреции инсулина

Ингибирование глюкозо-зависимой секреции инсулина:

- Системное назначение грелина ведет к снижению концентрации инсулина в плазме крови как в отсутствие углеводной нагрузки, так и при проведении ПГТТ.



# Гипергликемический эффект грелина

- Гипергликемический эффект осуществляется без вовлечения гормона роста и развития инсулинорезистентности
  - ✓ Повышает уровень глюкозы крови при дефиците гормона роста
  - ✓ Экзогенный инсулин имеет равный эффект при введении грелина и без него
  - ✓ Высвобождение эндогенного инсулина при ПГТТ снижается при введении грелина

# Участие грелина в механизмах подкрепления

- При введении грелина внутрь желудочков мозга и в вентральную область покрышки, грелин действует сходным образом с агонистами дофаминовых рецепторов, стимулирует секрецию и обмен дофамина в прилежащем ядре, и повышение локомоторной активности
- Мезолимбическая система подкрепления включает и ацетилхолиновые рецепторы
- Внутрижелудочковое и внутривентрикулярное в ВОП введение грелина вызывает повышение выделения и обмена ДА в прилежащем ядре, а также приводит к повышению локомоторной (двигательной) активности (Jerlhag E. et al., 2011)
- Действия грелина блокируются системным и интра-ВОП введением неселективного никотинового холинергического антагониста мекамилamina

# Участие грелина в механизмах подкрепления

- Антагонист грелинового рецептора, введенный системно, способен ослаблять зависимость от амфетамина и кокаина  
роль грелина → формировании наркотической зависимости(?)
- Интравентрикулярное и системное введение антагонистов рецептора грелина (BIM28163 или JMV2959 D-Lys3-GHRP-6) снижало потребление алкоголя мышами  
роль грелина в формировании алкогольной зависимости →

У взрослых самцов крыс исследования показывают, что повторные внутривенные введения грелина стимулируют бодрствование, уменьшают длительность фаз сна.

При беременности на ранних сроках гестации секреция грелина возрастает и снижается в поздние сроки

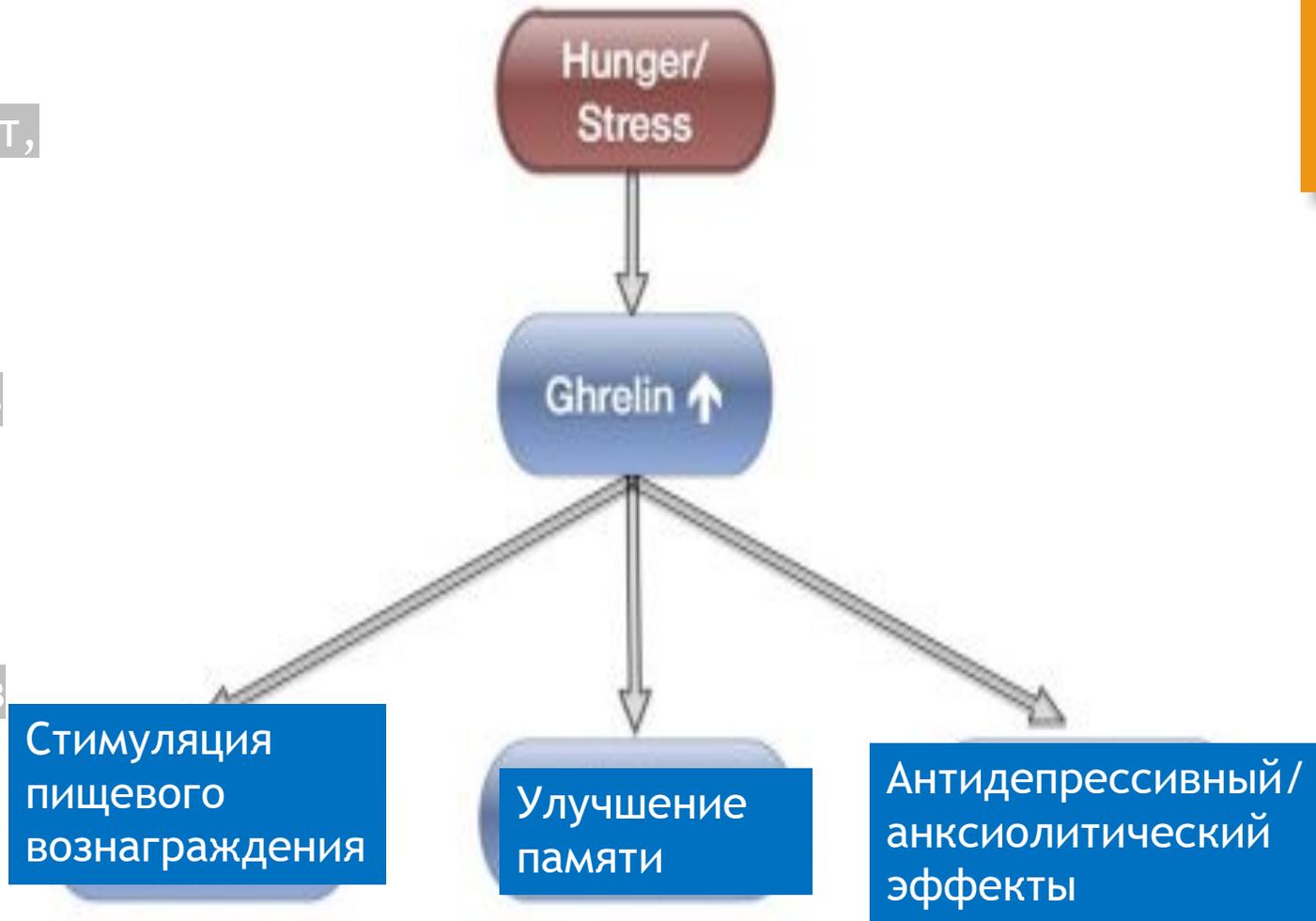
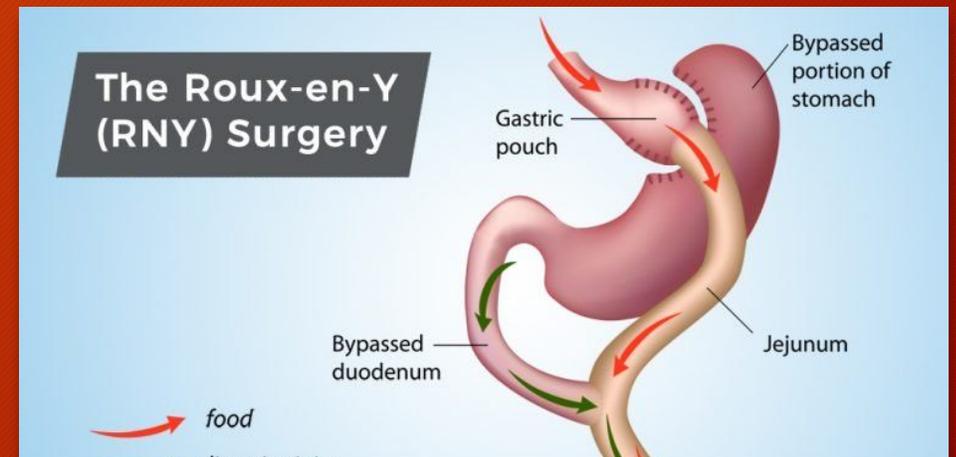
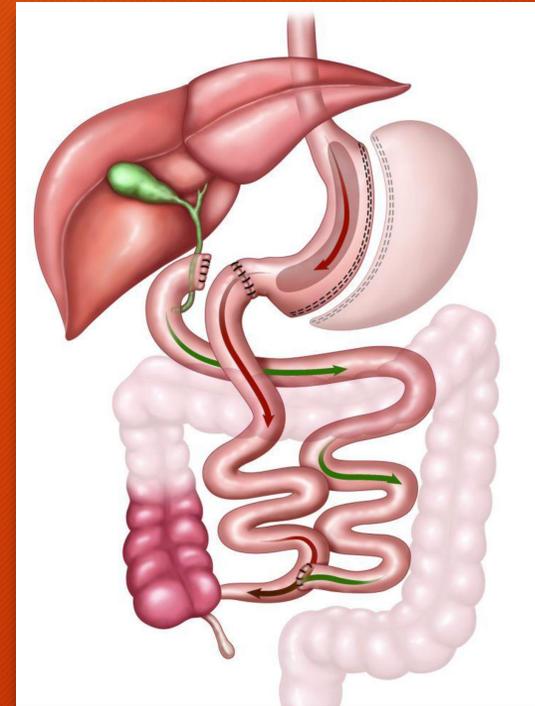


Figure 1 Model of ghrelin's proposed effects in hunger and stress.

## Наиболее эффективные бариатрические операции

- Продольная резекция
- Билиопанкреатическое шунтирование (наиболее эффективно для людей с очень высоким ИМТ, большая потеря веса чем RYGB)
- Обходной желудочный анастомоз (обходной анастомоз желудка по Ру, Roux-en-Y gastric bypass



Рукавная гастрэктомия (SG) и Roux-en-Y желудочное шунтирование (RYGB) - разница есть.

Table 3. Changes in ghrelin, leptin and indices of glucose metabolism preoperatively and during 12 months after SG and RYGB.

		Baseline (T0) n=72	1 month (1m) n=72	p** value 1m vs T0	6 months (6m) n=70	p value 6m vs T0	12 months (12m) n=69	p value 12m vs T0
Ghrelin [pmol/L]	SG	76.8±43.7	35.3±11.5	0.00003	39.8±16.8	0.00003	41.6±11.3	0.00003
	RYGB	74.6±32.4	75.6±70.5	0.979	99.2±85.3	0.569	130.2±124.3	0.00004
	p*	0.999	0.00003		0.00003		0.00003	
Leptin [nmol/L]	SG	3.8±1.8	2.2±1.2	0.00003	1.5±0.9	0.00003	1.5±1.0	0.00003
	RYGB	3.6±1.6	2.1±1.3	0.00003	1.2±0.8	0.00003	1.3±1.1	0.00003
	p	1.0	0.999		0.947		0.783	
Glucose [mmol/L]	SG	6.2±2.2	4.9±0.9	0.00003	4.7±0.7	0.00003	4.5±0.7	0.00003
	RYGB	6.3±2.0	5.3±1.1	0.00046	4.5±0.8	0.00003	4.5±0.7	0.00003
	p	0.999	0.876		0.991		1.0	
Insulin [pmol/L]	SG	162.5±129.2	88.1±40.0	0.00003	78.4±64.9	0.00003	54.0±24.5	0.00003
	RYGB	166.5±86.4	92.5±43.7	0.00003	57.5±24.6	0.00003	50.3±24.6	0.00003
	p	0.952	0.993		0.738		0.998	
C-peptide [nmol/L]	SG	1.5±0.7	1.3±0.5	0.1268	1.2±0.7	0.00011	0.8±0.3	0.00003
	RYGB	1.5±0.5	1.2±0.4	0.0096	0.9±0.3	0.00003	0.7±0.3	0.00003
	p	0.998	1.0		0.166		0.592	
Glucagon [ng/L]	SG	251.1±132.3	221.0±125.8	0.162	204.4±115.2	0.0036	199.9±108.1	0.0023
	RYGB	226.6±93.8	247.7±177.1	1.0	232.2±120.7	0.998	209.1±104.5	0.476
	p	0.999	0.995		0.962		0.999	
HOMA-IR	SG	6.4±4.9	2.9±1.7	0.00003	2.1±2.5	0.00003	1.6±0.8	0.00003
	RYGB	6.8±4.5	3.2±1.7	0.00003	1.7±0.9	0.00003	1.5±0.8	0.00003
	p	0.922	0.979		0.629		0.999	
HbA1c [%]	SG	6.4±1.3	n/a	---	5.6±0.6	0.00005	5.5±0.5	0.00003
	RYGB	6.3±0.9	n/a	---	5.4±0.5	0.00002	5.5±0.4	0.00002
	p	0.999			0.960		0.998	
T2DM [n, %]	SG	12 (33.3%)	7 (19.4%)	0.074	6 (16.7%)	0.041	6 (16.7%)	0.041
	RYGB	14 (38.9%)	9 (25%)	0.074	6 (16.7%)	0.013	5 (13.9%)	0.0077
	p	0.624	0.571		1.0		0.743	

Data are presented as mean±standard deviation.

Kalinowski, P., Paluszkiwicz, R., Wróblewski, T., Remiszewski, P., Grodzicki, M., Bartoszewicz, Z., & Krawczyk, M. (2017). Ghrelin, leptin, and glycemic control after sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass—results of a randomized clinical trial. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 13(2), 181-188. doi:10.1016/j.soard.2016.08.025

Table 2. Weight related characteristics of the patients preoperatively and during 12 months after SG and RYGB.

		Baseline (T0)	1 month (1m)	p value 1m vs T0	6 months (6m)	p value 6m vs T0	12 months (12m)	p value 12m vs T0
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	SG	46.1 ±5.9	41.1 ±6.1	0.00003	34.7 ±5.2	0.00003	32.8 ±5.6	0.00003
	RYGB	48.6 ±5.4	43.3 ±5.5	0.00003	36.0 ±4.8	0.00003	33.8 ±5.4	0.00003
	p*	0.268	0.711		0.784		0.933	
Weight [kg]	SG	127.9±17.6	114.8±16.9	0.00003	96.2±14.5	0.00003	90.6±15.9	0.00003
	RYGB	141.2±20.6	124.9±18.7	0.00003	104.9±17.0	0.00003	98.2±18.1	0.00003
	p*	0.148	0.313		0.239		0.411	
WL [%]	SG	-	10.3±3.4	-	24.7±5.1	-	29.2±7.1	-
	RYGB	-	11.5±3.1	-	25.7±5.0	-	30.4±8.3	-
	p*	-	0.938		0.983		0.947	
EWL [%]	SG	-	24.1±9.2	-	57.5±15.0	-	67.8±19.3	-
	RYGB	-	24.5±7.6	-	54.4±13.4	-	64.2±18.5	-
	p*	-	0.999		0.893		0.918	

BMI – body mass index; WL – weight loss; EWL – excess WL

# А может, дело не в грелине?

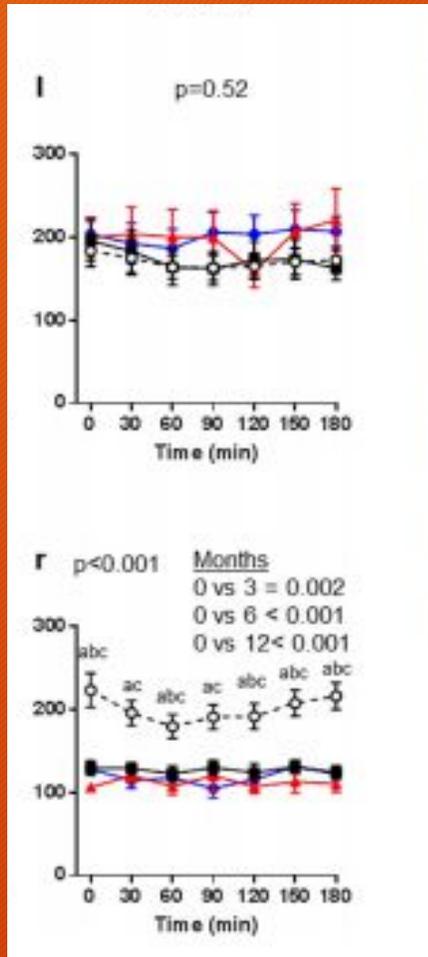
- Оксинтомодулин - представляет собой пептид, секретируемый из L-клеток кишечника после приема пищи. ОХМ является двойным агонистом рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP1R)
- Глицентин-кишечная форма глюкагона

*Влияют на сытость, энергетический обмен*

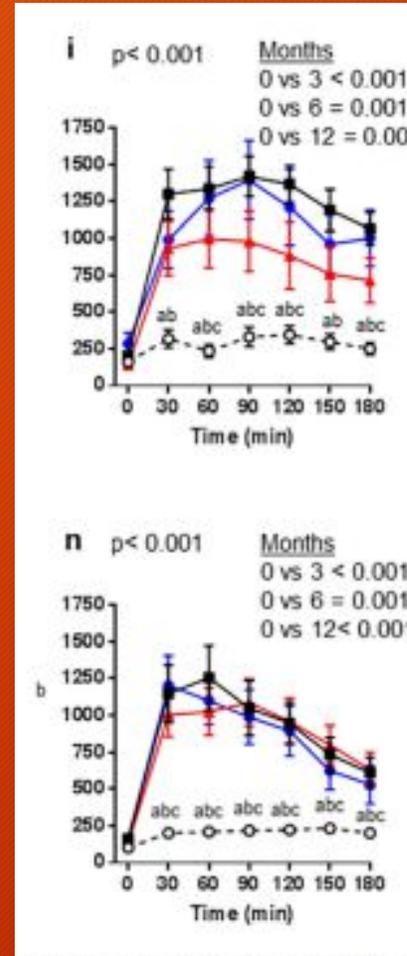
RYGB

VSG

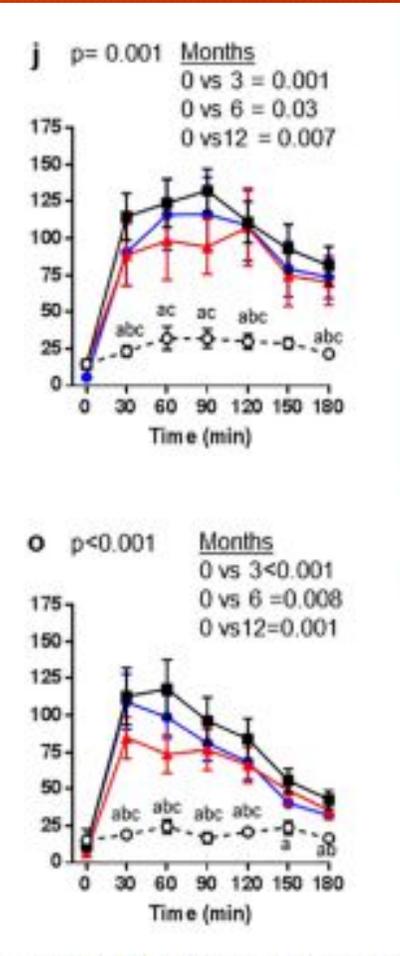
ГРЕЛИН



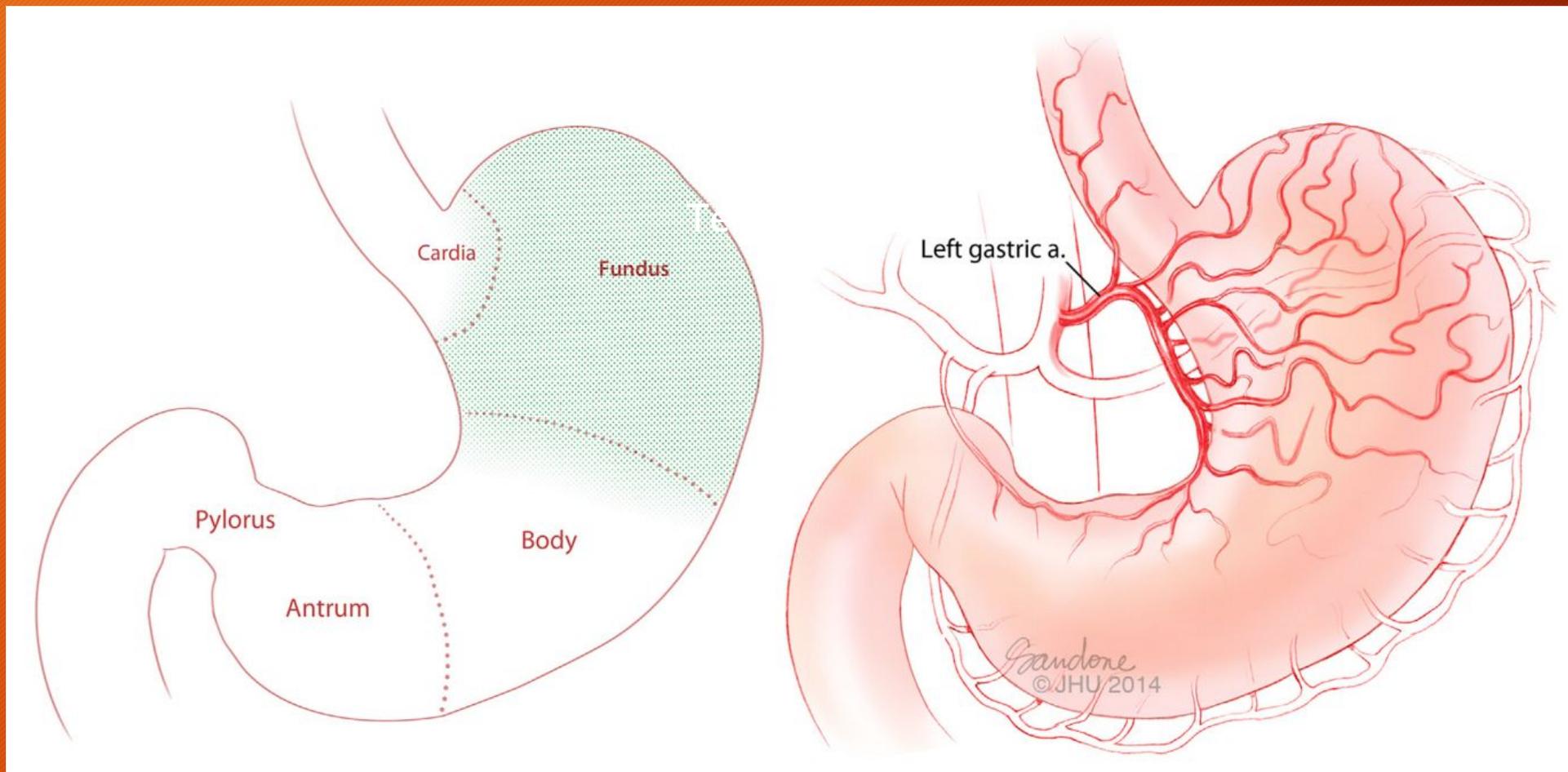
Оксинтомодулин



Глицентин



# Бариатрическая эмболизация



# Положительные аспекты

- Снижение веса более чем в 75% случаев
- Через 12 месяцев 44% пациентов в группе лапароскопического шунтирования желудка Roux-en-Y имели уровень гликозилированного гемоглобина < 6% по сравнению с 9%
- Через один год более высокая доля пациентов в группах шунтирования желудка и рукавной гастрэктомии по сравнению с группой только медикаментозной терапии испытывала ремиссию метаболического синдрома (65,2%, 58,7% и 35,1% соответственно)
- Нормализация липидов через два года была достоверно выше в группе желудочного шунтирования, чем в группе медикаментозной терапии, по общему холестерину (100% против 27,3%), липопротеидам высокой плотности (ЛПВП) (100% против 11,1%) и триглицеридам (85,7% против 0%)
- Лечение синдрома обструктивного апноэ во сне(?)
- Снижение артериальной гипертензии(49,3%)

# Возможные отрицательные последствия

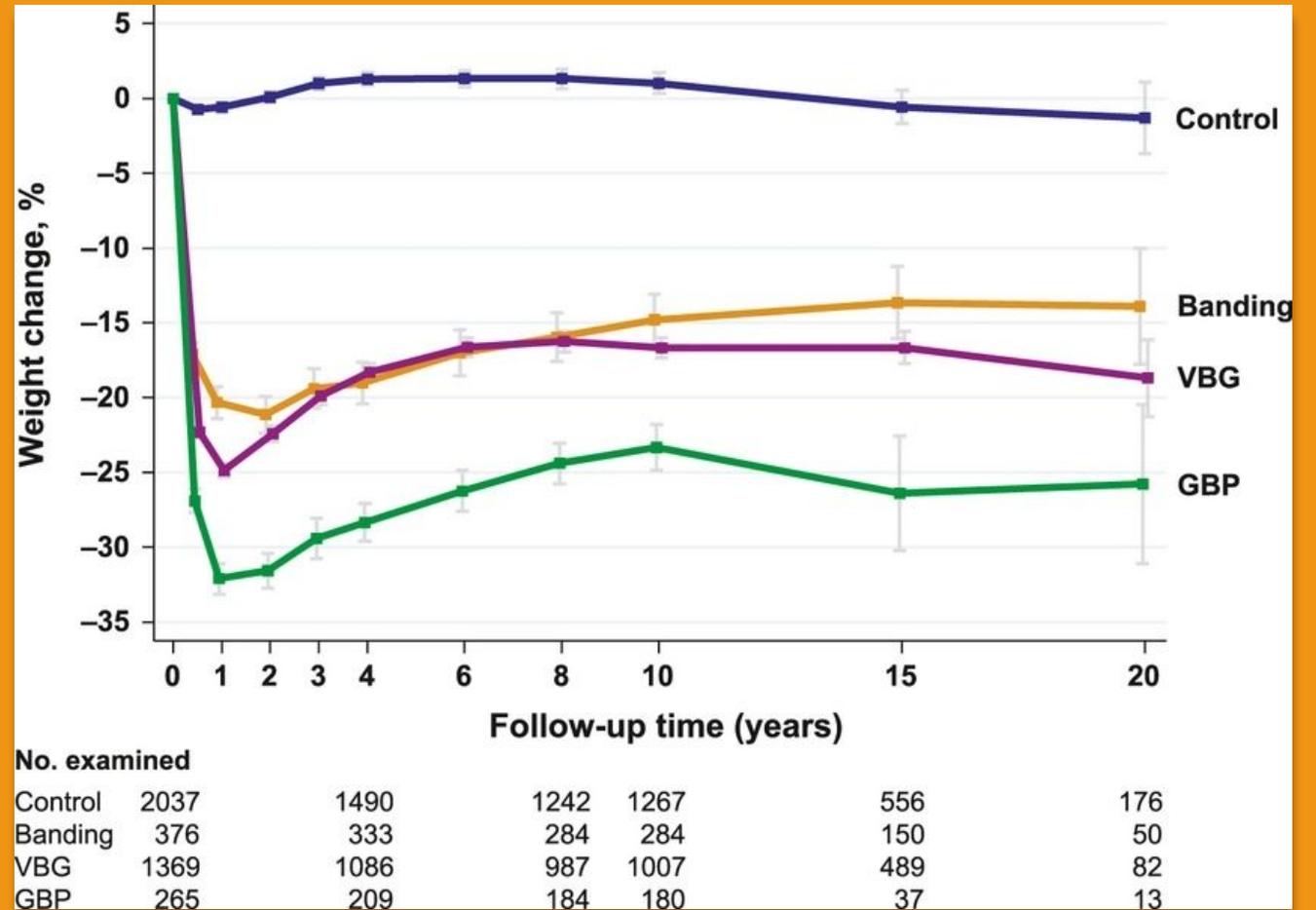
- Поверхностная раневая инфекция
- Затруднение в приеме пищи, гастро-эзофагальный рефлюкс
- Гипогликемия
- Раневая грыжа
- Стриктуры, кишечная непроходимость
- Острый холецистит

# Возможные отрицательные последствия

- Повторные операции варьировались от 6,7% до 24% в группе LRYGB и от 3,3% до 34% в группе LSG.
- В пяти исследованиях были представлены данные о смертности, однако никаких случаев смерти не произошло.
- Серьезные неблагоприятные события были сообщены в 4 исследованиях и составили от 0% до 37% (холецистит с панкреатитом, пневмония, сильные головные боли и сдавленная пупочная грыжа)
- Дефицит железа наблюдался у 13 (22%) из тех, кто лечился желудочным шунтированием, а дефицит витамина D-у 4 (7%)
- Пропорционально больше пациентов, перенесших желудочное шунтирование (22%, n = 11), были госпитализированы из-за серьезных побочных явлений, чем пациентов, перенесших рукавную гастрэктомию (8%, n = 4)

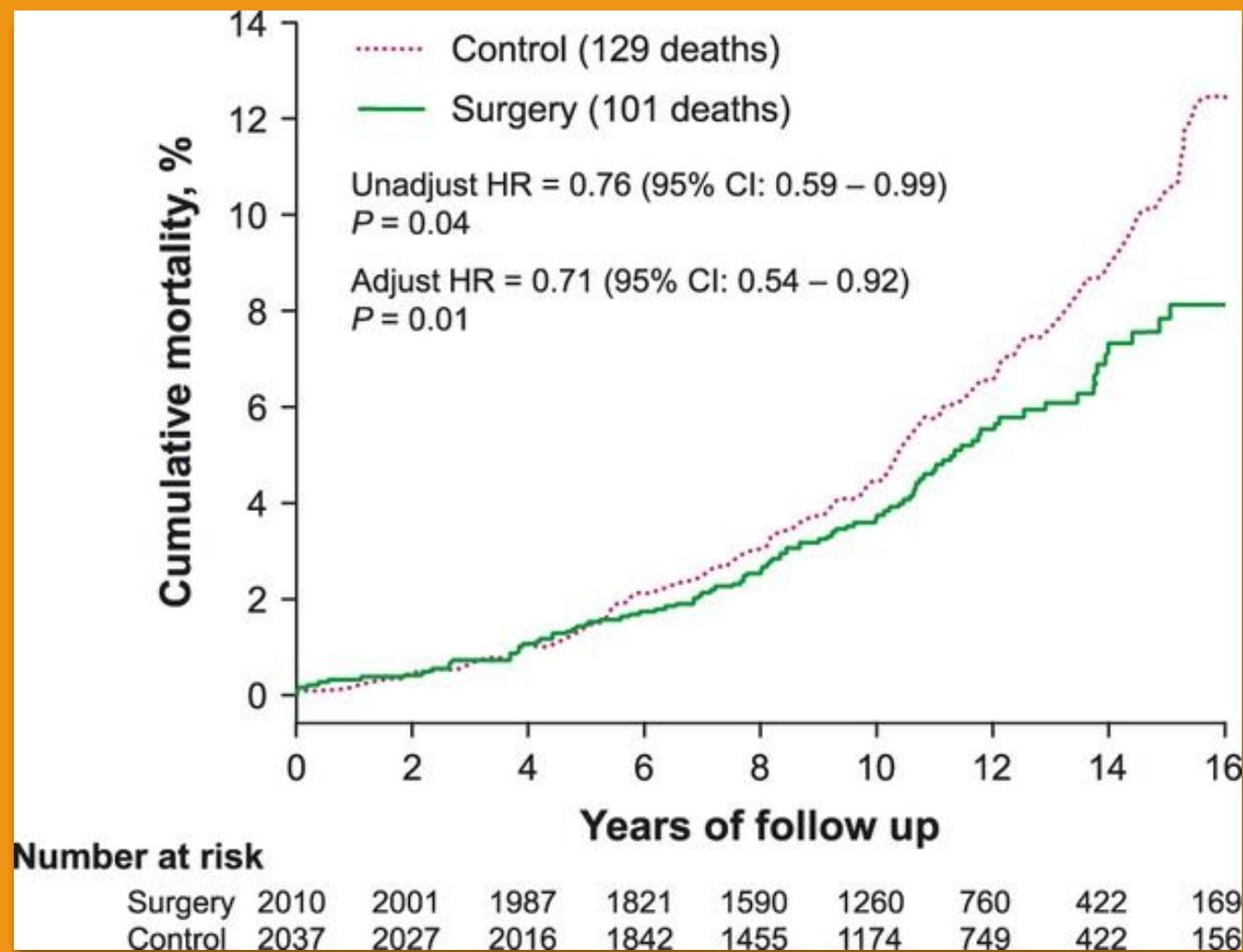
# Swedish Obese Subjects (SOS) trial - шведское исследование пациентов с ожирением.

- В течение первых 90 дней после включения в исследование вмешательства было отмечено пять смертей (0,25%) в хирургической группе и две (0,1%) в контрольной группе. 14,5% имели как минимум одно нефатальное осложнение



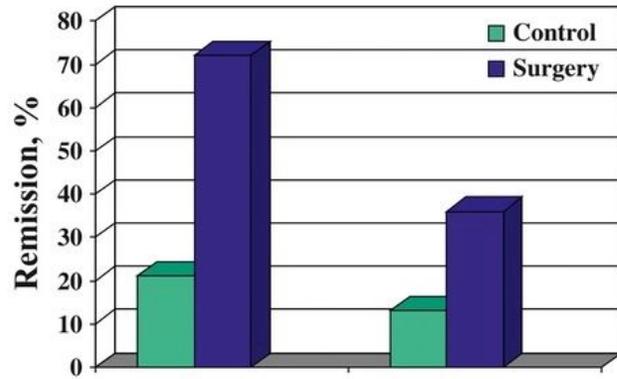
- Наиболее часто в этом исследовании встречались легочные осложнения (всего 5,2%, в том числе тромбоэмболия в 0,8%), также:
- рвота (3,0%),
- раневая инфекция (2,1%),
- кровотечение (1,3%)
- несостоятельность анастомоза (1,2%).
- У 2,9% пациентов эти осложнения были достаточно серьезными, чтобы в течение первых 90 дней потребовалась повторная операция

## Влияние на смертность



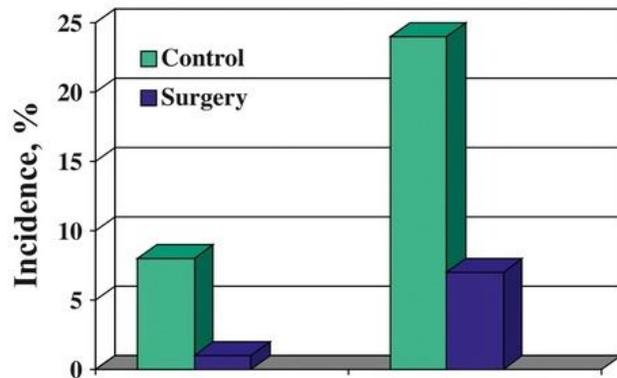
# Ремиссия диабета

(a) SOS. Remission from diabetes over 2 and 10 years



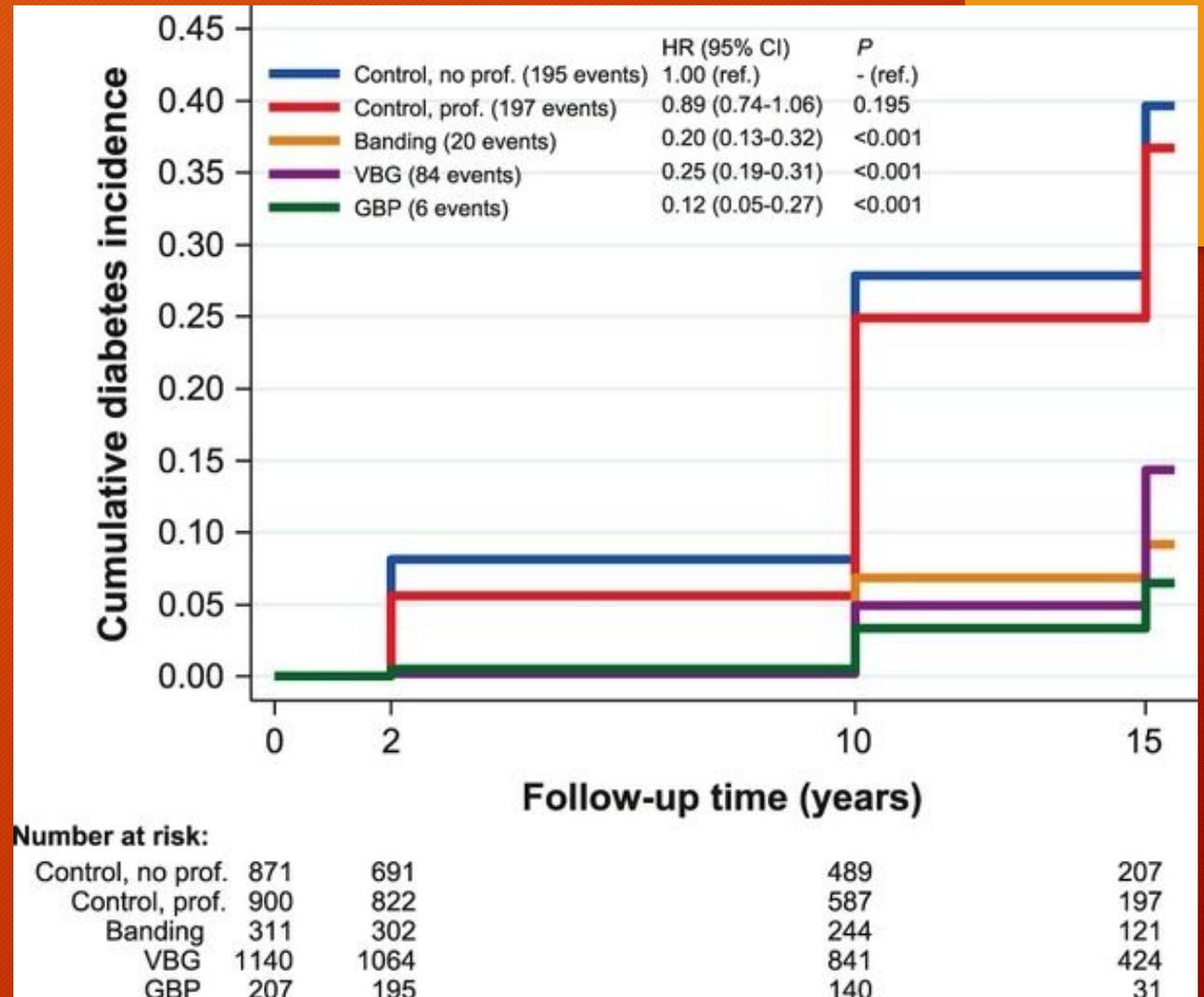
	2 year	10 year
Number of subjects:		
Control	248	84
Surgery	342	118
Adjusted Odds ratio	8.42	3.45
95% CI	5.68 - 12.5	1.64 - 7.28
P value	<0.001	<0.001

(b) SOS. Incidence of diabetes over 2 and 10 years

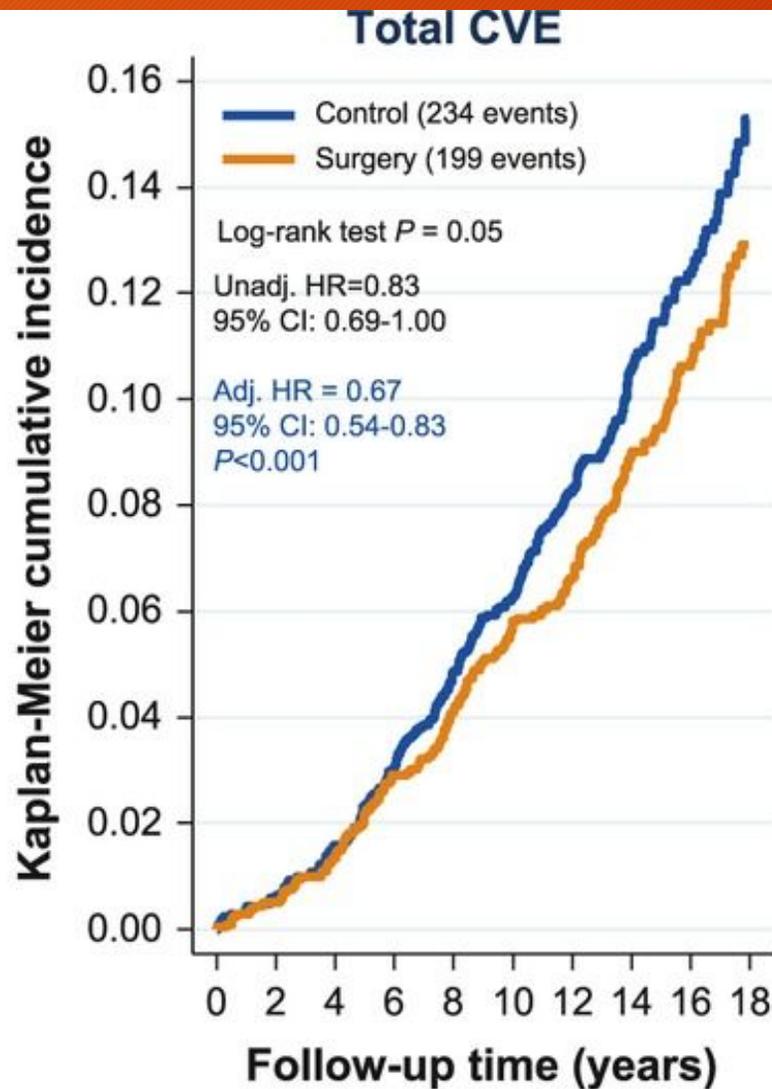
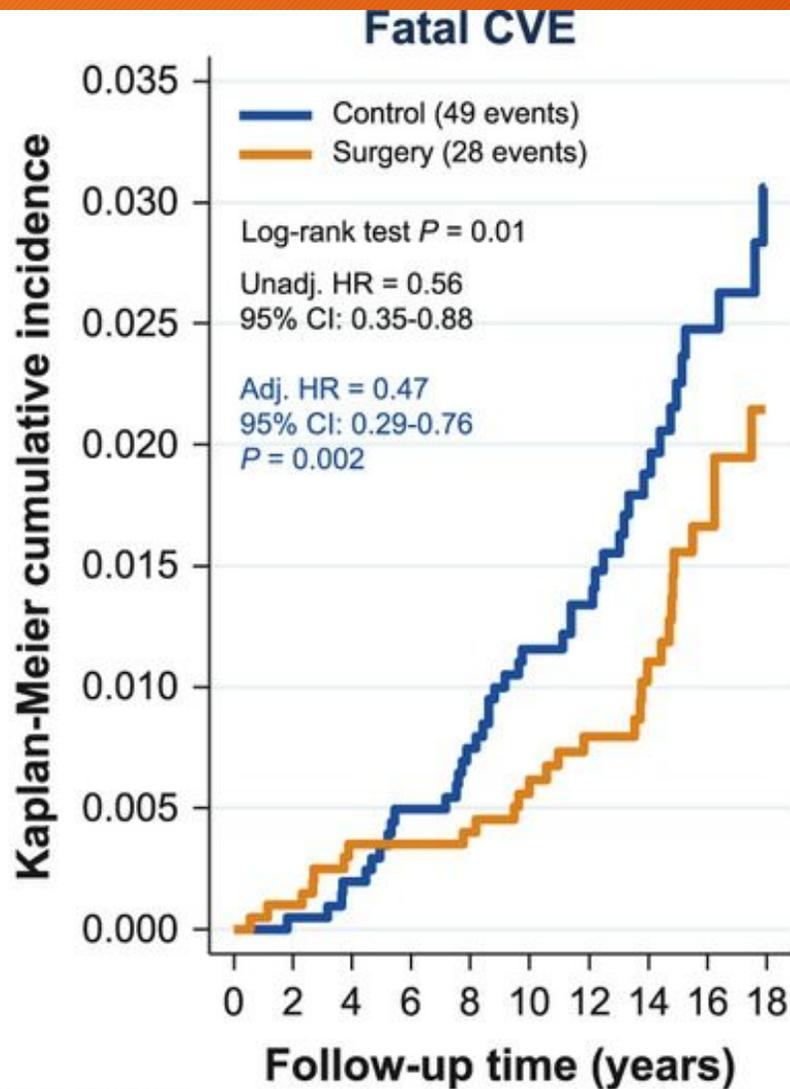


	2 year	10 year
Number of subjects:		
Control	1402	539
Surgery	1489	517
Adjusted Odds ratio	0.14	0.25
95% CI	0.08 - 0.24	0.17 - 0.38
P value	<0.001	<0.001

# Профилактика диабета



# Связь со снижением риска сердечно-сосудистых событий (фатальных и общих)



Number at risk:

Control	2037	1993	1423	405
Surgery	2010	1970	1557	412

Control	2037	1945	1326	361
Surgery	2010	1921	1468	375

Спасибо за внимание!