



Оригинальная статья

# Сывороточные концентрации хромогранина А, серотонина и натрийуретического пептида снижены у больных нейроэндокринными опухолями с избыточной массой тела и ожирением в сравнении со здоровыми донорами

Тимофеев Ю.С.<sup>1</sup> • Любимова Н.В.<sup>2</sup> • Драпкина О.М.<sup>1</sup>

**Тимофеев Юрий Сергеевич** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., руководитель лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний имени Н.В. Перовой<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9305-6713>  
✉ 101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10, Российская Федерация.  
E-mail: timofeev\_lab@mail.ru

**Любимова Нина Васильевна** – д-р биол. наук, профессор, главный научный консультант, лаборатория клинико-диагностическая консультативно-диагностического центра<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0430-2754>.  
E-mail: biochimia@yandex.ru

**Драпкина Оксана Михайловна** – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>.  
E-mail: omdrapkina@gnicpm.ru

**Обоснование.** Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой группу новообразований, для диагностики и мониторинга которых особое значение имеют циркулирующие биомаркеры – хромогранин А (ХгА), серотонин и применяемый как маркер карциноидной болезни сердца N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (англ. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP). На концентрацию биомаркеров НЭО влияет ряд преаналитических факторов, включая индекс массы тела (ИМТ) пациентов.

**Цель** – провести сравнительный анализ сывороточных концентраций ХгА, серотонина и NT-proBNP у больных НЭО различных локализаций с нормальной массой тела, с избыточной массой тела и ожирением.

**Материал и методы.** В поперечное исследование включено 94 пациента с НЭО различных локализаций и 78 условно здоровых лиц без онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, сопоставимых с больными по полу и возрасту. Определение биохимических маркеров в сыворотке крови проводили до назначения курса химиотерапии/биотерапии или хирургического лечения с использованием стандартизованных иммуноферментных тест-систем Chromogranin A NEOELISA (Eurodiagnostica, Швеция), Serotonin ELISA (IBL, США) и электрохемилюминесцентного метода на анализаторе Cobas e601 (Roche, Швейцария). Общую группу больных НЭО разделили на 2 подгруппы: 46 больных с нормальной массой тела (ИМТ от 18 до 24,9) и 48 пациентов с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ  $\geq$  25).

**Результаты.** У больных НЭО медианы ИМТ не отличались в зависимости от распространенности процесса, функциональной активности

и степени злокачественности опухоли. Медианы концентраций ХгА (150 нг/мл), серотонина (188 нг/мл) и NT-proBNP (117 пг/мл) у пациентов с НЭО с ожирением и избыточной массой тела были статистически значимо ниже ( $p = 0,008$ ,  $p = 0,005$  и  $p = 0,012$  соответственно), чем у больных НЭО с нормальной массой тела (769 нг/мл, 704 нг/мл и 197 пг/мл соответственно). В подгруппе с ИМТ  $\geq$  25 контрольной группы статистически значимо ( $p = 0,0001$ ) более низким был только уровень серотонина. По данным ROC-анализа, диагностическая эффективность биомаркеров НЭО при ожирении снижается – в группе пациентов с нормальной массой тела AUC (англ. area under curve – площадь под кривой) составила 0,87 для ХгА и 0,78 для серотонина, тогда как при ИМТ  $\geq$  25 – 0,81 и 0,62 соответственно.

**Заключение.** Ожирение является фактором, способным потенциально затруднить выявление биохимических маркеров НЭО – ХгА, серотонина и NT-proBNP.

**Ключевые слова:** нейроэндокринные опухоли, ожирение, индекс массы тела, хромогранин А, серотонин, NT-proBNP

**Для цитирования:** Тимофеев ЮС, Любимова НВ, Драпкина ОМ. Сывороточные концентрации хромогранина А, серотонина и натрийуретического пептида снижены у больных нейроэндокринными опухолями с избыточной массой тела и ожирением в сравнении со здоровыми донорами. Альманах клинической медицины. 2024; 52. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-019

Поступила 25.03.2024; доработана 23.04.2024; принята к публикации 25.07.2024; опубликована онлайн 15.08.2024

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России; 101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10–3, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация



**Н**ейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой группу новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток, и характеризуются высокой биохимической и биологической активностью, опосредованной гиперпродукцией и секрецией в циркулирующий кровоток широкого спектра гормонов, нейропептидов и биогенных аминов [1, 2]. Данные соединения используют в диагностике и мониторинге НЭО в качестве циркулирующих биохимических маркеров, среди которых центральное значение имеет универсальный маркер НЭО – хромогранин А (ХгА) [1–3]. Этот нейропептид участвует в организации синаптических везикул и характеризуется плеiotропным биологическим действием. Для диагностики одного из основных осложнений НЭО – карциноидного синдрома (КС) – применяют специфический биогенный амин серотонин, повышенные концентрации которого оказывают профибротический эффект, приводящий к развитию перитонеального и кардиального фиброза [1, 4]. Кардиофиброз, или карциноидная болезнь сердца (КБС), – одно из наиболее жизнеугрожающих состояний при НЭО. Для его биохимической диагностики и раннего выявления используют N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (англ. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) [4, 5].

Несмотря на высокую диагностическую и прогностическую эффективность биохимических маркеров НЭО, их концентрации в сыворотке и плазме крови подвержены влиянию преаналитических факторов [1, 4]. Среди них особое место занимают сопутствующие заболевания, в частности ожирение – многофакторное нейроповеденческое заболевание, которое сопряжено не только с избыточным накоплением жировой ткани, но и с биологическими особенностями [6–8]. При ожирении патологически измененная жировая ткань характеризуется аномальным клеточным составом, а также повышенной эндокринной и паракринной активностью, приводящей к секреции биологически активных соединений – цитокинов, адипокинов, белков теплового шока, факторов роста, нейропептидов и их рецепторов [9, 10].

При ожирении происходит снижение концентрации NT-proBNP, что затрудняет диагностику сердечной недостаточности и ограничивает потенциал этого кардиомаркера [11–15]. В ряде работ приведены данные об изменении на фоне ожирения циркулирующих концентраций некоторых нейропептидов и биогенных аминов,

включая серотонин, однако точные биологические механизмы данных процессов до конца не ясны [16–18]. При этом взаимосвязь ожирения с концентрациями ХгА, серотонина и NT-proBNP у больных НЭО практически не изучена, но представляет интерес, особенно с учетом увеличения частоты выявления НЭО и распространенности ожирения в популяции.

Цель настоящего исследования – провести сравнительный анализ сывороточных концентраций ХгА, серотонина и NT-proBNP у больных НЭО различных локализаций с нормальной массой тела, с избыточной массой тела и ожирением.

## Материал и методы

В поперечное исследование включено 94 пациента с НЭО различных локализаций в возрасте от 22 до 83 лет (медиана 61 год), вошедших в основную группу, и 78 здоровых лиц без онкологической патологии, а также без острых сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний почек в возрасте от 20 до 84 лет (медиана 55 лет), составивших группу контроля. Набор пациентов осуществляли последовательно в период с ноября 2017 по июль 2023 г.

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, все пациенты подписали информированное согласие на участие в нем. Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (протокол № 9 от 12.12.2016).

Основная и контрольная группы были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1). Пациенты основной группы имели морфологически подтвержденный диагноз НЭО, при этом определение биохимических маркеров в сыворотке крови проводилось до назначения курса химиотерапии/биотерапии или хирургического лечения в клинических подразделениях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Оценивали распространенность опухолевого процесса согласно критериям Международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM (англ. tumor, nodus и metastasis – опухоль, узел, метастазы), а также функциональную активность новообразования: наличие КС и КБС по данным клинико-инструментальных исследований. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ). Для анализа в обеих группах выделяли 2 подгруппы: с нормальной массой тела (ИМТ от 18 до 24,9) и с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ  $\geq 25$ ).



Взятие крови для исследования биохимических маркеров НЭО проводили натошак из локтевой вены, образцы центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин., после чего аликвоты сыворотки крови хранили при температуре (-80) °С в течение 1–1,5 месяцев до проведения исследования. Концентрации ХгА и серотонина определяли иммуноферментным методом на анализаторах ВЕР 2000 Advance (Siemens, ФРГ) и Multiscan FC (Thermo, США) при помощи стандартизованных тест-систем Chromogranin A NEOELISA (Eurodiagnostica, Швеция) и Serotonin ELISA (IBL, США). Анализ уровней NT-proBNP проводили электрохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе Cobas e601 (Roche, Швейцария) с использованием высокочувствительной технологии Elecsys NT-proBNP (Roche, Швейцария). Биохимические исследования маркеров выполняли в лаборатории клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и в лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний имени Н.В. Перовой отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России с ноября 2017 по июль 2023 г.

Статистический анализ данных осуществляли в программах SPSS Statistics 21 (IBM, Россия) и Statistica 10 (Statsoft, США) с использованием методов непараметрической статистики (критерии Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса), а также ROC-анализа (англ. receiver operating characteristic – рабочая характеристика приемника). Для количественных переменных рассчитывали медианы (Me), верхний и нижний квартили [Q25; Q75], для качественных переменных, таких как клинические характеристики больных, оценивали относительную частоту (%) их выявления в группах исследования. Пороговые уровни вычисляли с применением максимального индекса Юдена ( $J_{max}$ ). Значения считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В группе пациентов с НЭО концентрации ХгА (медиана 387 нг/мл) и серотонина (медиана 397 нг/мл) статистически значимо ( $p < 0,001$ ) превышали аналогичные показатели в контрольной группе (медианы 57,8 и 158 нг/мл соответственно).

Чтобы оценить значение ожирения, изучали связь ИМТ с клиническими особенностями НЭО. Отметим, что медианы ИМТ у больных НЭО не отличались в зависимости от распространенности процесса (табл. 2). Согласно полученным

**Таблица 1.** Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика	Больные НЭО	Контрольная группа
Количество пациентов, абс.	94	78
Возраст, Ме [Q25; Q75], годы	61 [22; 83]*	55 [20; 84]
Мужчины, абс. (%)	32 (34,1)**	23 (29,5)
Женщины, абс. (%)	62 (65,9)**	55 (70,5)
Локализация НЭО, абс. (%):		
желудок	11 (11,7)	–
поджелудочная железа	15 (16,0)	–
легкие	16 (17,0)	–
тонкая кишка	26 (27,7)	–
толстая кишка	5 (5,3)	–
Невыявленный первичный очаг, абс. (%)	21 (22,3)	–
Наличие метастазов в печени, абс. (%)	67 (71,3)	–
Карциноидный синдром, абс. (%)	58 (61,7)	–
Карциноидная болезнь сердца, абс. (%)	36 (38,4)	–
Нормальная масса тела (ИМТ 18–24,9), абс. (%)	46 (48,9)	32 (41,0)
Избыточная масса тела или ожирение (ИМТ $\geq 25$ ), абс. (%)	48 (51,1)	46 (59,0)

ИМТ – индекс массы тела (кг/м<sup>2</sup>); НЭО – нейроэндокринная опухоль

Отличия от контрольной группы: \*  $p = 0,1$  (критерий Манна – Уитни); \*\*  $p = 0,62$  (двусторонний критерий Фишера)

**Таблица 2.** Отсутствие различий в индексе массы тела в зависимости от клинических характеристик нейроэндокринной опухоли

Клиническая характеристика НЭО	ИМТ, Ме [Q25; Q75]	Значение $p$
Наличие отдаленных метастазов:		0,96
выявлены	25,4 [21,5; 30,3]	
не выявлены	24,4 [21,5; 29,9]	
Функциональная активность:		0,37
есть КС	24,3 [21,5; 29,3]	
нет КС	26,1 [22,2; 30,6]	
Наличие КБС:		0,35
выявлена	24,2 [21,3; 29,3]	
не выявлена	25,5 [22,1; 30,3]	
Степень дифференцировки:		0,67
Grade 1	24,9 [21,5; 30,6]	
Grade 2	26,6 [22,7; 31,6]	
Grade 3	26,5 [23,99; 27,1]	

ИМТ – индекс массы тела (кг/м<sup>2</sup>); КБС – карциноидная болезнь сердца; КС – карциноидный синдром; НЭО – нейроэндокринная опухоль



данным, для пациентов с более тяжелым течением НЭО не было характерно снижение ИМТ относительно больных с более благоприятным клиническим течением заболевания. Таким образом, мы не обнаружили статистически значимых ассоциаций между нормальной массой тела или ее избытком/ожирением и прогрессированием основного заболевания. Учитывая удовлетворительное состояние больных и отсутствие в нашей выборке пациентов с дефицитом массы тела, можно предположить отсутствие влияния возможной кахексии на фоне опухолевого роста на массу тела пациентов.

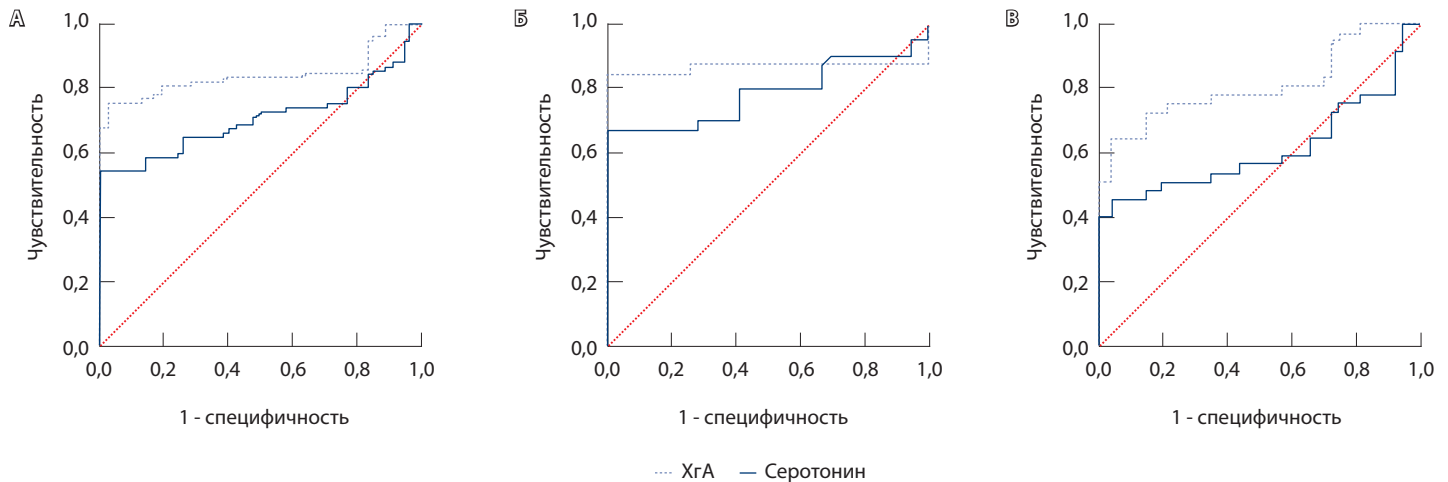
Сравнение концентраций биохимических маркеров показало статистически значимое снижение ХгА, серотонина, NT-proBNP у больных

НЭО с ожирением или избыточной массой тела по сравнению с больными НЭО с нормальной массой тела (табл. 3). Статистически значимые различия между подгруппами, разделенными по величине ИМТ, отмечены как в общей группе НЭО, так и в подгруппах НЭО с метастазами в печени, КС и КБС, практически по всем показателям, кроме уровня серотонина в подгруппе пациентов с КС, где отличия носили характер тенденции. При этом уровни ХгА и серотонина в сыворотке крови больных НЭО с ИМТ  $\geq 25$  хотя и были ниже, чем у больных с нормальной массой тела, но все же отличались от концентраций у пациентов контрольной группы с ИМТ  $\geq 25$  ( $p < 0,05$ ). Обращают на себя внимание концентрации NT-proBNP, которые сравнивались между

**Таблица 3.** Сравнительный анализ концентраций биохимических маркеров нейроэндокринных опухолей

Группы сравнения	n	ХгА, нг/мл		Серотонин, нг/мл		NT-proBNP, пг/мл	
		Me [Q25; Q75]	p	Me [Q25; Q75]	p	Me [Q25; Q75]	p
Общая группа больных НЭО	94	274 [83,4; 1778]	0,0000001	463 [137; 1200]	0,0004	135 [67,8; 284]	0,0000001
Контроль	78	57,8 [44,8; 76,0]		158 [122; 197]		62,1 [32,8; 102]	
Больные НЭО с ИМТ от 18 до 24,9	46	769 [171; 4479]	0,008	704 [195; 1281]	0,005	197 [89,6; 562]	0,012
Больные НЭО с ИМТ $\geq 25$	48	150 [66,8; 150]		188 [105; 994]		117 [55,4; 206]	
Больные НЭО с МТС, ИМТ от 18 до 24,9	32	1249 [470; 5520]	0,0006	1170 [551; 1707]	0,0021	336 [177; 620]	0,0001
Больные НЭО с МТС, ИМТ $\geq 25$	35	175 [81,3; 1008]		304 [105; 1085]		119 [59; 231]	
Больные НЭО с КС, ИМТ от 18 до 24,9	31	1019 [424; 5106]	0,022	1185 [551; 1707]	0,06	287 [161; 661]	0,004
Больные НЭО с КС, ИМТ $\geq 25$	27	176 [103; 1310]		796 [131; 1124]		118 [52; 231]	
Больные НЭО с КБС, ИМТ от 18 до 24,9	19	2959 [768; 22261]	0,004	1138 [613; 1438]	0,049	612 [250; 956]	0,025
Больные НЭО с КБС, ИМТ $\geq 25$	17	116 [74,6; 1544]		438 [64,1; 1042]		141 [52,1; 979]	
Контроль, ИМТ от 18 до 24,9	32	61,9 [46,6; 80,9]	0,09	190 [151; 244]	0,0001	74,1 [43,8; 100]	0,354
Контроль, ИМТ $\geq 25$	46	55,5 [29,2; 66,8]		139 [101; 174]		53,7 [27,6; 125]	

NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; ИМТ – индекс массы тела ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ); КБС – карциноидная болезнь сердца; КС – карциноидный синдром; МТС – метастазы; НЭО – нейроэндокринная опухоль; ХгА – хромогранин А



Результаты ROC-анализа уровней хромогранина А (ХгА) и серотонина у больных нейроэндокринными опухолями (НЭО) и в контроле в общей группе (**А**) и в зависимости от наличия избыточной массы тела или ожирения (**Б** и **В**): **А** – пациенты с НЭО vs контроль (AUC для ХгА 0,84 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,77–0,91], AUC для серотонина 0,71 [95% ДИ 0,62–0,80]), **Б** – пациенты с НЭО с индексом массы тела от 18 до 24,9 vs контроль (AUC для ХгА 0,87 [95% ДИ 0,77–0,97], AUC для серотонина 0,78 [95% ДИ 0,68–0,89]), **В** – пациенты с НЭО с индексом массы тела  $\geq 25$  vs контроль (AUC для ХгА 0,81 [95% ДИ 0,71–0,91], AUC для серотонина 0,62 [95% ДИ 0,48–0,75])

подгруппами пациентов с КБС с нормальной массой тела и пациентов с КБС с избыточной массой тела или ожирением: здесь медианы различались более чем в 4 раза. В контрольной группе наблюдалась тенденция к более низким уровням анализируемых биомаркеров у больных с ожирением или избыточной массой тела относительно участников с нормальной массой тела, однако статистически значимые различия установлены только для серотонина.

Согласно результатам ROC-анализа, при ожирении или избыточной массе тела диагностическая эффективность ХгА и серотонина у больных НЭО относительно контрольной группы ниже, чем у больных с нормальной массой тела (рисунок). Площадь под кривой (англ. area under curve, AUC) для ХгА при нормальной массе тела составила 0,87, а в подгруппе с ИМТ  $\geq 25$  – 0,81. В то же время для серотонина разница в AUC была еще более выраженной (0,78 при нормальной массе тела и 0,62 в подгруппе с ИМТ  $\geq 25$ ). Пороговые уровни были рассчитаны с учетом достижения максимального индекса Юдена, при этом в подгруппах они отличались. В общей группе НЭО при рассчитанном пороговом уровне ХгА 101 нг/мл ( $J_{\max} = 0,727$ ) диагностическая чувствительность составила 75,3% при специфичности 97,4%. При анализе выборки с нормальной массой тела пороговый уровень ХгА 94,8 нг/мл ( $J_{\max} = 0,85$ ) позволял достигать чувствительности 85% при практически 100% специфичности, тогда как у больных с ожирением или

избыточной массой тела при пороговом уровне 102 нг/мл ( $J_{\max} = 0,606$ ) диагностическая чувствительность равнялась 64,9% при специфичности 95,7%. Проведенный в общей группе больных НЭО анализ показал, что при рассчитанном пороговом уровне серотонина, равном 223 нг/мл ( $J_{\max} = 0,443$ ), диагностическая чувствительность маркера была 58,4% при специфичности 85,9%. В подгруппе с нормальной массой тела пороговый уровень серотонина, рассчитанный по данным ROC-анализа, был выше 320 нг/мл ( $J_{\max} = 0,644$ , диагностическая чувствительность – 67,5%, специфичность – 96,9%); при ИМТ  $\geq 25$  он составлял 223 нг/мл ( $J_{\max} = 0,416$ , диагностическая чувствительность – 45,9%, специфичность – 95,7%), что соответствует описанным нами ранее статистически значимым различиям в уровнях серотонина в зависимости от массы тела не только у больных НЭО, но и в контрольной группе.

## Обсуждение

Согласно полученным нами результатам, концентрации ХгА и серотонина, а также NT-proBNP были значительно ниже у больных НЭО, имеющих ожирение или избыточную массу тела, относительно пациентов с нормальной массой тела.

Снижение циркулирующих уровней NT-proBNP на фоне ожирения впервые показали M. Rivera и соавт. у пациентов с сердечной недостаточностью; позже это было подтверждено в ряде исследований [11, 12, 19, 20]. Механизмы данного явления неизвестны, однако предполагают,





что гипертрофия висцеральной жировой ткани приводит к увеличению экспрессии рецепторов натрийуретических пептидов на адипоцитах, которые связывают циркулирующий NT-proBNP [13, 14]. Другой предполагаемый механизм снижения NT-proBNP может быть обусловлен прямым липотоксическим действием на миокард, сопровождающимся снижением секреции биомаркера [14, 15]. Несмотря на то что обратная зависимость между уровнем NT-proBNP и ИМТ была подробно описана при кардиологической патологии, доказательства влияния ожирения на уровни данного маркера при НЭО в литературе не приводились. В этом отношении полученные нами результаты свидетельствуют о влиянии ожирения на уровни NT-proBNP не только при общей кардиологической патологии, но и у больных НЭО и КБС.


Исследования, посвященные изменениям концентраций ХгА при ожирении, немногочисленны. В ряде работ выявлена обратная корреляция с массой тела для производного ХгА – пептида катестатина – как в экспериментальных моделях, так и на клиническом материале [21–23]. Зафиксировано увеличение уровней ХгА при морбидном ожирении [24]. В нашей выборке не было пациентов с морбидным ожирением. В нашей работе у больных НЭО с ожирением 1-й и 2-й степени и избыточной массой тела было впервые показано снижение ХгА относительно больных с нормальным ИМТ.

В литературе описано комплексное влияние серотонина на желудочно-кишечный тракт, при этом для данного биогенного амина характерен анорексигенный эффект [25, 26]. Известно также, что повышенный уровень серотонина ассоциирован со снижением аппетита, опосредованным взаимодействием с адипокином лептином, что в итоге способствует уменьшению массы тела [27]. При ожирении развивается недостаточность серотонинергических систем, что приводит к подавлению экспрессии и секреции

серотонина, и одновременно повышается его связывание со специфическими рецепторами [17]. Полученные нами результаты демонстрируют статистически значимое снижение уровней серотонина при ИМТ  $\geq 25$  как у больных НЭО, так и в контрольной группе, что согласуется с данными литературы о снижении уровней серотонина при ожирении, однако применительно к НЭО такая закономерность была описана впервые и нуждается в подтверждении.

К ограничениям настоящего исследования следует отнести относительно небольшую выборку и малое количество данных, касающихся нутритивного статуса больных НЭО. Дальнейшие исследования на большей выборке, с учетом соотношений мышечной и жировой массы, развернутым анализом антропометрических показателей и учетом особенностей диеты больных НЭО и лиц контрольной группы, позволят более точно понять особенности влияния ожирения и избыточной массы тела на биохимический профиль при НЭО.

## Заключение

В проведенном нами исследовании установлено, что концентрации биохимических маркеров НЭО ХгА, серотонина и NT-proBNP наиболее высоки у пациентов с нормальной массой тела, тогда как при ожирении и избыточной массе тела концентрации биомаркеров значительно ниже. В контрольной группе более низкие уровни при ожирении и избыточной массе тела зарегистрированы только для серотонина. Таким образом, ожирение не только является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, но и потенциально способно затруднить выявление биохимических маркеров НЭО в сыворотке крови больных с данным метаболическим заболеванием. В прикладном аспекте важно, что на фоне ожирения биохимическая диагностика НЭО требует особого внимания и учета данного преаналитического фактора. 

## Дополнительная информация

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Участие авторов

Ю.С. Тимофеев – концепция исследования, проведение биохимических исследований, анализ и интерпретация результатов исследования,

написание текста, статистическая обработка данных, редактирование рукописи; Н.В. Любимова – проведение биохимических исследований, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста, редактирование рукописи; О.М. Драпкина – концепция статьи, редактирование текста, написание текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.



## Список литературы / References

- Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(Suppl 1):17–25. doi: 10.1530/ERC-10-0280.
- Jacoba IM, Weber HC. Biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2023;30(3):175–180. doi: 10.1097/MED.0000000000000805.
- Любимова НВ, Тимофеев ЮС, Чурикова ТК, Кузьминов АЕ, Кушлинский НЕ. Значение хромогранина А в диагностике и прогнозе нейроэндокринных опухолей. *Медицинский алфавит*. 2019;2(17):19–22. doi: 10.33667/2078-5631-2019-2-17(392)-19-22.
- Lyubimova NV, Timofeev YuS, Churikova TK, Kuzminov AE, Kushlinsky NE. [Significance of chromogranin A in diagnosis and prognosis of neuroendocrine tumors.] *Medical Alphabet*. 2019;2(17):19–22. Russian. doi: 10.33667/2078-5631-2019-2-17(392)-19-22.
- Aluri V, Dillon JS. Biochemical testing in neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(3):669–677. doi: 10.1016/j.ecl.2017.04.004.
- Mariën L, Islam O, Chhajlani S, Lybaert W, Peeters M, Van Camp G, Op de Beeck K, Vandamme T. The quest for circulating biomarkers in neuroendocrine neoplasms: A clinical perspective. *Curr Treat Options Oncol*. 2023;24(12):1833–1851. doi: 10.1007/s11864-023-01147-3.
- Scheja L, Heeren J. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(9):507–524. doi: 10.1038/s41574-019-0230-6.
- Zwick RK, Guerrero-Juarez CF, Horsley V, Plikus MV. Anatomical, physiological, and functional diversity of adipose tissue. *Cell Metab*. 2018;27(1):68–83. doi: 10.1016/j.cmet.2017.12.002.
- Vianello E, Kalousova M, Dozio E, Tacchini L, Zima T, Corsi Romanelli MM. Osteopontin: The molecular bridge between fat and cardiac-renal disorders. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5568. doi: 10.3390/ijms21155568.
- Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, Mohammed N, Gokhale KM, Balachandran K, Nirantharakumar K. Metabolically healthy obese and incident cardiovascular disease events among 3.5 million men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(12):1429–1437. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.763.
- Тимофеев ЮС, Джиоева ОН, Драпкина ОМ. Циркулирующие биологические маркеры ожирения: на пути к системному подходу. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(4):3551. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3551.
- Timofeev YS, Dzhioeva ON, Drapkina OM. [Circulating biological markers of obesity: Towards a systems approach.] *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(4):3551. Russian. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3551.
- Rivera M, Cortes R, Salvador A, Bertomeu V, García de Burgos F, Payá R, Portolés M, Taléns-Visconti R, Martínez-Dolz L, Valero R, Sevilla B, Climent V. Obese subjects with heart failure have lower N-terminal pro-brain natriuretic peptide plasma levels irrespective of aetiology. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(7):1168–1170. doi: 10.1016/j.ejheart.2005.04.003.
- Kistorp C, Bliddal H, Goetze JP, Christensen R, Faber J. Cardiac natriuretic peptides in plasma increase after dietary induced weight loss in obesity. *BMC Obes*. 2014;1:24. doi: 10.1186/s40608-014-0024-2.
- Aimo A, Januzzi JL Jr, Vergaro G, Clerico A, Latini R, Meessen J, Anand IS, Cohn JN, Gravning J, Ueland T, Nymo SH, Brunner-La Rocca HP, Bayes-Genis A, Lupón J, de Boer RA, Yoshihisa A, Takeishi Y, Egstrup M, Gustafsson I, Gaggin HK, Eggers KM, Huber K, Tentzeris I, Ripoli A, Passino C, Emdin M. Revisiting the obesity paradox in heart failure: Per cent body fat as predictor of biomarkers and outcome. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(16):1751–1759. doi: 10.1177/2047487319852809.
- Цыганкова ОВ, Евдокимова НЕ, Латынцева ЛД. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса на фоне предиабета и абдоминального ожирения: компартменты жировых депо и кардиометаболические маркеры. *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(1):22–29. doi: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-22-29.
- Tsygankova OV, Evdokimova NE, Latyntseva LD. [Chronic heart failure with preserved ejection fraction amid prediabetes and abdominal obesity: fat depot compartments and cardiometabolic risk markers.] *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(1):22–29. Russian. doi: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-22-29.
- Ha Manh T, Do Anh D, Le Viet T. Effect of body mass index on N-terminal pro-brain natriuretic peptide values in patients with heart failure. *Egypt Heart J*. 2023;75(1):75. doi: 10.1186/s43044-023-00401-1.
- Karra E, Chandarana K, Batterham RL. The role of peptide YY in appetite regulation and obesity. *J Physiol*. 2009;587(1):19–25. doi: 10.1113/jphysiol.2008.164269.
- Максим ОВ, Салухов ВВ. От нарушений пищевого поведения к ожирению: вопросы диагностики и нейроэндокринной регуляции. *Consilium Medicum*. 2022;24(4):234–241. doi: 10.26442/20751753.2022.4.201543.
- Maksim OV, Salukhov VV. [From eating to obesity: issues of diagnosis and neuroendocrine regulation. A review.] *Consilium Medicum*. 2022;24(4):234–241. Russian. doi: 10.26442/20751753.2022.4.201543.
- Frank GKW, Shott ME, DeGuzman MC. The neurobiology of eating disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2019;28(4):629–640. doi: 10.1016/j.chc.2019.05.007.
- Zheng LH, Wu LM, Yao Y, Chen WS, Bao JR, Huang W, Shi R, Zhang KJ, Zhang S. Impact of body mass index on plasma N-terminal Pro-B-type natriuretic peptides in Chinese atrial fibrillation patients without heart failure. *PLoS One*. 2014;9(8):e105249. doi: 10.1371/journal.pone.0105249.
- Rorth R, Jhund PS, Yilmaz MB, Kristensen SL, Welsh P, Desai AS, Køber L, Prescott MF, Rouleau JL, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, Packer M, McMurray JJV. Comparison of BNP and NT-proBNP in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2020;13(2):e006541. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006541.
- Bandyopadhyay GK, Mahata SK. Chromogranin A regulation of obesity and peripheral insulin sensitivity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:20. doi: 10.3389/fendo.2017.00020.
- Simunovic M, Supe-Domic D, Karin Z, Degoricija M, Paradzik M, Bozic J, Unic I, Skrabic V. Serum catestatin concentrations are decreased in obese children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(5):549–555. doi: 10.1111/pedi.12825.
- Pankova O, Korzh O. Plasma catestatin levels are related to metabolic parameters in patients with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Heart Vessels*. 2024;39(2):144–159. doi: 10.1007/s00380-023-02318-w.
- Malabu UH, Karamatic R, Mahy G, Sangla KS. Malignant range elevation of serum chromogranin A due to inadvertent use of proton pump inhibitor in a subject with pancreatic incidentaloma. *Case Rep Endocrinol*. 2011;2011:342480. doi: 10.1155/2011/342480.
- Schneck AS, Anty R, Tran A, Hastier A, Amor IB, Gugenheim J, Iannelli A, Piche T. Increased prevalence of irritable bowel syndrome in a cohort of French morbidly obese patients candidate for bariatric surgery. *Obes Surg*. 2016;26(7):1525–1530. doi: 10.1007/s11695-015-1907-0.
- Fysekidis M, Bouchoucha M, Bihan H, Reach G, Benamouzig R, Catheline JM. Prevalence and co-occurrence of upper and lower functional gastrointestinal symptoms in patients eligible for bariatric surgery. *Obes Surg*. 2012;22(3):403–410. doi: 10.1007/s11695-011-0396-z.
- Namkung J, Kim H, Park S. Peripheral serotonin: A new player in systemic energy homeostasis. *Mol Cells*. 2015;38(12):1023–1028. doi: 10.14348/molcells.2015.0258.



# Serum concentrations of chromogranin A, serotonin and natriuretic peptide are decreased in patients with neuroendocrine tumors with overweight and obesity compared to healthy donors

Y.S. Timofeev<sup>1</sup> • N.V. Lyubimova<sup>2</sup> • O.M. Drapkina<sup>1</sup>

**Background:** Neuroendocrine tumors (NETs) are a group of neoplasms, in which circulating biomarkers chromogranin A (CgA), serotonin, and N-terminal brain natriuretic pro-peptide (NT-proBNP), used as a marker of carcinoid heart disease, are especially important in the diagnosis and monitoring. A number of pre-analytical factors, including patients' body mass index (BMI), have an impact on NETs biomarker concentrations.

**Aim:** To perform a comparative analysis of serum concentrations of CgA, serotonin and NT-proBNP in patients with NETs of various locations with normal body weight and with overweight or obesity.

**Methods:** This cross-sectional study included 94 patients with NETs of various locations and 78 provisionally healthy individuals without cancer and cardiovascular disorders, matched by gender and age to the patients. Serum biochemical markers were measured before a course of chemotherapy/biotherapy or surgery with the use of standardized enzyme-linked immunosorbent assays Chromogranin A NEOELISA (Eurodiagnostica), Serotonin ELISA (IBL), and the electrochemiluminescent assay (Cobas e601 analyzer, Roche). All NETs patients were divided into 2 subgroups: 46 patients with normal bodyweight (BMI 18 to 24.9) and 48 patients with overweight/obesity (BMI  $\geq 25$ ).

**Results:** The median BMI in the NET patients did not vary depending on their tumor extension, functional activity and malignancy grade. The median concentrations of CgA (150 ng/ml), serotonin (188 ng/ml)

and NT-proBNP (117 pg/ml) in the NET patients with obesity and overweight were significantly lower ( $p = 0.008$ ,  $p = 0.005$  and  $p = 0.012$ , respectively) than in the NET patients with normal body weight (769 ng/ml, 704 ng/ml and 197 pg/ml, respectively). In the control group, significantly ( $p = 0.0001$ ) lower levels in the subgroup with BMI  $\geq 25$  were obtained only for serotonin. The ROC analysis showed a decrease of the diagnostic efficiency of NET biomarkers in obesity: in the normal BMI group AUC (CgA) was 0.87 and AUC (serotonin) 0.78, whereas in those with BMI  $\geq 25$ , the AUC (CgA) and AUC (serotonin) were 0.81 and 0.62, respectively.

**Conclusion:** Obesity may make it difficult to identify biochemical markers of NETs – CgA, serotonin and NT-proBNP.

**Key words:** neuroendocrine tumors, obesity, body mass index, chromogranin A, serotonin, NT-proBNP

**For citation:** Timofeev YS, Lyubimova NV, Drapkina OM. Serum concentrations of chromogranin A, serotonin and natriuretic peptide are decreased in patients with neuroendocrine tumors with overweight and obesity compared to healthy donors. Almanac of Clinical Medicine. 2024; 52. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-019

Received 25 March 2024; revised 23 April 2024; accepted 25 July 2024; published online 15 August 2024

**Yuriy S. Timofeev** – PhD, Senior Research Fellow, Head of the N.V. Perova Laboratory of Biochemical Markers of Chronical Noninfection Diseases Research<sup>1</sup>;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9305-6713>  
✉ Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990, Russian Federation. E-mail: timofeev\_lab@mail.ru

**Nina V. Lyubimova** – Doctor of Biol. Sci., Professor, Principal Research and Development Advisor, Clinical Diagnostic Laboratory of the Consultative and Diagnostic Center<sup>2</sup>;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0430-2754>.  
E-mail: biochimia@yandex.ru

**Oksana M. Drapkina** – MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director<sup>1</sup>;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>.  
E-mail: omdrapkina@gnicpm.ru

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

## Authors' contribution

Y.S. Timofeev, the study concept, biochemical studies, analysis and interpretation of the results, text writing, statistical analysis, editing of the manuscript; N.V. Lyubimova, biochemical studies, analysis and interpretation of the results, text writing, editing of the manuscript; O.M. Drapkina, the paper concept, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the paper before submission, agreed to be responsible for all aspects of the study and ensure that they have properly considered and solved all issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

<sup>1</sup>National Medical Research Centre of Therapy and Preventive Medicine; Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990, Russian Federation

<sup>2</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology; Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115522, Russian Federation



**Table 1.** Characteristics of the study patients

Parameters	NET group	Control group
Patient number, n	94	78
Age, Me [Q25; Q75], years	61 [22; 83]*	55 [20; 84]
Men, n (%)	32 (34.1)**	23 (29.5)
Women, n (%)	62 (65.9)**	55 (70.5)
NET location, n (%):		
stomach	11 (11.7)	–
pancreas	15 (16.0)	–
lungs	16 (17.0)	–
small intestine	26 (27.7)	–
colon	5 (5.3)	–
Primary tumor not found, n (%)	21 (22.3)	–
Liver metastases, n (%)	67 (71.3)	–
Carcinoid syndrome, n (%)	58 (61.7)	–
Carcinoid heart disease, n (%)	36 (38.4)	–
Normal body weight (BMI 18 to 24.9), n (%)	46 (48.9)	32 (41.0)
Overweight or obesity (BMI ≥ 25), n (%)	48 (51.1)	46 (59.0)

BMI, body mass index (kg/m<sup>2</sup>); NET, neuroendocrine tumor

Difference from the control group: \* p = 0.1 (Mann-Whitney test); \*\* p = 0.62 (two-sided Fischer's test)

**Table 2.** The absence of any differences in body mass index depending on the clinical characteristics of a neuroendocrine tumor

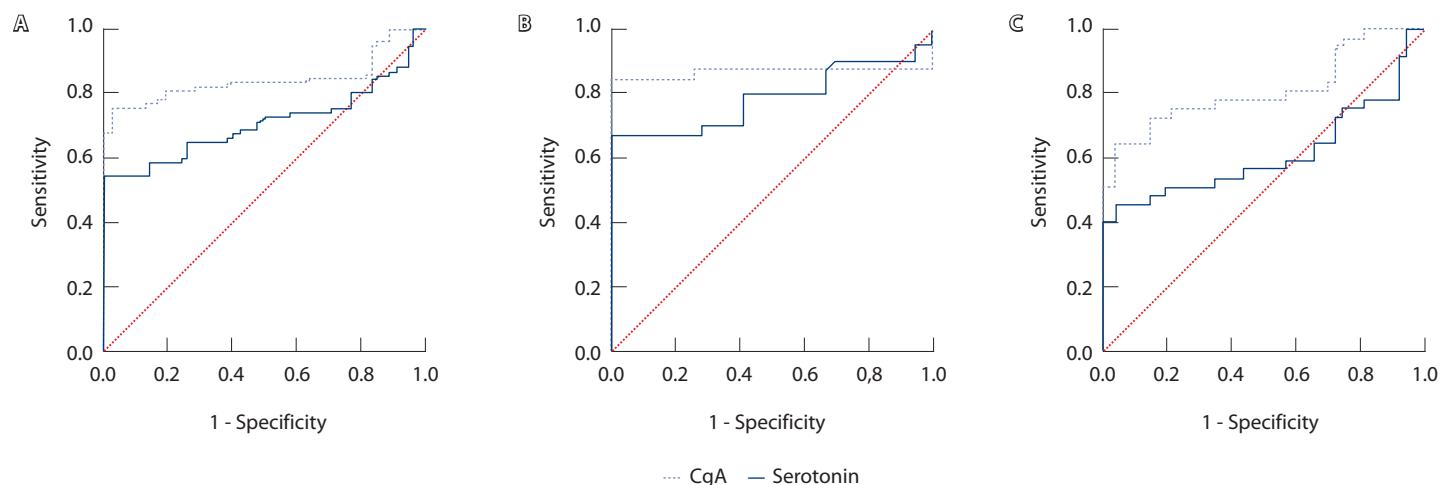
Clinical characteristics of NETs	BMI, Me [Q25; Q75]	P value
Distant metastases:		0.96
identified	25.4 [21.5; 30.3]	
not identified	24.4 [21.5; 29.9]	
Functional activity:		0.37
carcinoid syndrome present	24.3 [21.5; 29.3]	
no carcinoid syndrome	26.1 [22.2; 30.6]	
CHD:		0.35
yes	24.2 [21.3; 29.3]	
no	25.5 [22.1; 30.3]	
Differentiation grade:		0.67
Grade 1	24.9 [21.5; 30.6]	
Grade 2	26.6 [22.7; 31.6]	
Grade 3	26.5 [23.99; 27.1]	

BMI, body mass index (kg/m<sup>2</sup>); CHD, carcinoid heart disease; NET, neuroendocrine tumor

**Table 3.** The comparison of the concentrations of biochemical neuroendocrine tumor markers

Study groups	n	CgA, ng/mL		Serotonin, ng/mL		NT-proBNP, pg/mL	
		Me [Q25; Q75]	p	Me [Q25; Q75]	p	Me [Q25; Q75]	p
Total study sample with NETs	94	274 [83.4; 1778]	0.0000001	463 [137; 1200]	0.0004	135 [67.8; 284]	0.0000001
Control	78	57.8 [44.8; 76.0]		158 [122; 197]		62.1 [32.8; 102]	
NET patients with BMI of 18 to 24.9	46	769 [171; 4479]	0.008	704 [195; 1281]	0.005	197 [89.6; 562]	0.012
NET patients with BMI $\geq$ 25	48	150 [66.8; 150]		188 [105; 994]		117 [55.4; 206]	
NET patients with mts, BMI 18 to 24.9	32	1249 [470; 5520]	0.0006	1170 [551; 1707]	0.0021	336 [177; 620]	0.0001
NET patients with mts, BMI $\geq$ 25	35	175 [81.3; 1008]		304 [105; 1085]		119 [59; 231]	
NET patients with CS, BMI 18 to 24.9	31	1019 [424; 5106]	0.022	1185 [551; 1707]	0.06	287 [161; 661]	0.004
NET patients with CS, BMI $\geq$ 25	27	176 [103; 1310]		796 [131; 1124]		118 [52; 231]	
NET patients with CHD, BMI 18 to 24.9	19	2959 [768; 22261]	0.004	1138 [613; 1438]	0.049	612 [250; 956]	0.025
NET patients with CHD, BMI $\geq$ 25	17	116 [74.6; 1544]		438 [64.1; 1042]		141 [52.1; 979]	
Control, BMI 18 to 24.9	32	61.9 [46.6; 80.9]	0.09	190 [151; 244]	0.0001	74.1 [43.8; 100]	0.354
Control, BMI $\geq$ 25	46	55.5 [29.2; 66.8]		139 [101; 174]		53.7 [27.6; 125]	

BMI, body mass index (kg/m<sup>2</sup>); CHD, carcinoid heart disease; CgA, chromogranin A; CS, carcinoid syndrome; Mts, metastases; NET, neuroendocrine tumor; NT-proBNP, N-terminal brain natriuretic pro-peptide



The results of ROC analysis of chromogranin A (CgA) and serotonin levels in the patients with neuroendocrine tumors (NETs) and in the control group: total sample (**A**) and depending on overweight or obesity (**B** и **C**): **A**, patients with NETs vs. control (AUC (CgA) 0.84 [95% confidence interval (CI): 0.77–0.91], AUC (serotonin) 0.71 [95% CI: 0.62–0.80]), **B**, patients with NETs and body mass index of 18 to 24.9 vs. control (AUC (CgA) 0.87 [95% CI: 0.77–0.97], AUC (serotonin) 0.78 [95% CI: 0.68–0.89]); **C**, patients with neuroendocrine tumors with body mass index  $\geq$  25 vs. control (AUC (CgA) 0.81 [95% CI: 0.71–0.91], AUC (serotonin) 0.62 [95% CI: 0.48–0.75])