

Вариабельность базальных уровней грелина у лиц с различными нарушениями углеводного обмена при метаболическом синдроме

О.В. Черныш, Т.В. Мохорт*

Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека

*Белорусский государственный медицинский университет

Ожирение, артериальная гипертензия (АГ), нарушения углеводного и липидного обменов являются основными компонентами метаболического синдрома (МС). Клиническая значимость нарушений и заболеваний, объединенных рамками данного синдрома, заключается в том, что их сочетание в значительной степени ускоряет развитие и прогрессирование атеросклеротических сосудистых заболеваний, которые, по оценкам экспертов ВОЗ, занимают первое место среди причин смертности населения индустриально развитых стран [3,4]. Многие современные исследователи рассматривают метаболический синдром как прелюдию сахарного диабета типа 2 (СД 2): риск развития СД 2 у лиц с МС в среднем в 5–9 раз выше, чем при его отсутствии [12, 18].

Ключевыми звеньями, объединяющими различные нарушения, развивающиеся при метаболическом синдроме, являются первичная инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия [1,2].

Причинно-следственные взаимосвязи ожирения, СД 2 и остальных компонентов метаболического синдрома в настоящее время активно изучаются. За последние 10–15 лет опубликован целый ряд работ, свидетельствующих о гетерогенности причин и о сложном до конца не изученном механизме развития этого биологического феномена [5]. Установлено, что в формировании ИР немаловажная роль принадлежит гормонам, в том числе гормону грелину-пептидному гормону, секретирующему преимущественно в желудке [13]. Эффекты грелина опосредуются через стимулирующие рецепторы гормона роста (GHSR), которые широко распространены по всему организму [9]. Недавние исследования показывают, что грелин играет роль в гомеостазе глюкозы и регуляции АД, кроме того, стимулируя активность нейропептид-Y-содержащих нейронов и подавляя ПОМК-содержащие нейроны, способствует увеличению потребления пищи и повышению массы тела [6, 15, 22, 23]. С учетом значимости данного гормона в формировании ожирения и регуляции метаболизма глюкозы и инсулина, большой интерес вызывают исследования, посвященные изучению секреции грелина при метаболическом синдроме. Опубликованные данные о роли грелина в формировании нарушений углеводного обмена противоречивы и требуют уточнения.

Целью настоящей работы явилась оценка уровней базальной секреции грелина у лиц с различными нарушениями углеводного обмена при МС.

Материалы и методы

Обследовано 96 пациентов — 39 мужчин и 57 женщин, в возрасте 35–55 лет (средний возраст $45,29 \pm 2,0$). Средний ИМТ обследованных составил $35,24 \pm 1,80$ кг/м², систолическое АД — $146,57 \pm 6,41$ мм рт. ст., диастолическое АД — $92,54 \pm 3,52$ мм рт. ст.

Контрольную группу составили 28 практически здоровых лиц сравнимого возраста ($42,21 \pm 2,3$), в том числе 17 мужчин и 9 женщин, с ИМТ $23,84 \pm 0,79$ кг/м², систолическое АД $115,7 \pm 2,16$ мм рт. ст., диастолическое АД — $76,96 \pm 2,07$ мм рт. ст.

Для проведения сравнительного анализа динамики уровней грелина в зависимости от нарушений углеводного обмена включенные в исследование больные были разделены на 3 группы, принципиально не отличающиеся по возрасту и ИМТ: 1-я группа (n=37) — больные с абдоминальным ожирением и отсутствием нарушений углеводного обмена по данным глюкозотолерантного теста; 2-я группа (n=29) — с абдоминальным ожирением и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), 3-я группа (n=30) — с абдоминальным ожирением и впервые возникшим СД типа 2 (ВВСД 2). Абдоминальное ожирение оценивали по следующим показателям: ИМТ более 30 кг/м², для мужчин ОТ более 94 см и ОТ/ОБ более 0,9; для женщин — ОТ более 80 см и ОТ/ОБ более 0,85. Нарушение толерантности к глюкозе и впервые выявленный СД 2 верифицировали на основании проведения глюкозотолерантного теста и показателей тощаковой гликемии согласно рекомендациям ВОЗ [24]. Все пациенты имели проявления АГ (135/85 мм рт. ст. и выше). В табл. 1 представлены некоторые клинические характеристики обследованных лиц.

В исследование не включались пациенты с гиноидным ожирением (ОТ/ОБ менее 0,85 у женщин и менее 0,95 у мужчин), тяжелой и вторичной АГ, заболеваниями ЖКТ, тяжелыми соматическими и психическими заболеваниями, а также женщины с нарушением менструального цикла и менопаузального периода.

В ходе исследования измеряли антропометрические показатели: массу тела, рост, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ); рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по

Таблица 1

Клинические характеристики обследованных (M±m)

Показатель	1-я группа (ожирение) n=37	2-я группа (ожирение+НТГ) n=29	3-я группа (ВВСД +ожирение) n=30	4-я группа (контроль) n=26
Возраст, лет	44,15±1,88	46,63±2,49	45,10±1,65	42,21±2,30
ИМТ, кг/м ²	35,95±1,69*	35,57±2,0*	34,21±1,71*	23,84±0,79
ОТ, см	117±3,92*	115±6,24*	115±4,05*	86±2,24
ОТ/ОБ	0,99±0,02*	0,99±0,04*	1,01±0,02*	0,86±0,02
Систолическое АД, мм рт. ст.	143,6±5,87*	149,8±7,56*	146,3±5,8*	115,7±2,16
Диастолическое АД, мм рт. ст.	89,68±3,82*	94,14±3,41*	93,8±3,34*	76,96±2,07

Достоверность различий показателей сравниваемых групп отмечена символами
* p<0,05 по отношению к группе контроля;

Таблица 2

Лабораторные показатели обследованных (M±m)

Показатель	1-я группа (ожирение) n=37	2-я группа (ожирение+НТГ) n=29	3-я группа (ВВСД +ожирение) n=30	4-я группа (контроль) n=26
Глюкоза крови (венозная), ммоль/л	5,17±0,22*# ^	5,88±0,33*+ #	8,16±0,6*# + ^	4,7±0,24
Фруктозамин, мкмоль/л	264,1±11,7*^	279,1±13,5*^	324,5±21,4*+ ^	239,6±13,9
ОХ, ммоль/л	5,22±0,3	5,47±0,43*	5,7±0,46*	4,77±0,29
Холестерол ЛПВП, ммоль/л	1,05±0,07	1,05±0,16	0,96±0,04*	1,17±0,09
Холестерол ЛПНП, ммоль/л	3,55±0,37*	3,62±0,32*	3,38±0,49	2,96±0,37
Индекс атерогенности	4,14±0,40*^	4,7±0,99*	5,11±0,66*+ ^	3,13±0,41

Достоверность различий показателей сравниваемых групп отмечена символами
* p<0,05 по отношению к группе контроля; + p<0,05 по отношению к группе 1;
p<0,05 по отношению к группе 2; ^ p<0,05 по отношению к группе 3

формуле — вес тела (кг)/рост² (м), соотношение окружности талии и бедер (ОТ/ОБ) в см. Измерение АД проводили в положении лежа после 5-минутного отдыха трехкратно. В сыворотке крови, взятой утром из кубитальной вены между 8.00 и 9.00 после 12-часового голодания, определяли уровни гликемии, инсулинемии, С-пептида, проинсулина, грелина и показатели липидного спектра крови: общий холестерол (ОХ), холестерол липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерол липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Определение концентрации глюкозы (глюкозо-оксидазный метод) и фруктозамина (калориметрический метод) в плазме крови проводилось с использованием анализатора «ABBOTT ARCHITECT C8000». Измерение показателей липидного спектра в сыворотке крови проводили ферментативным методом с применением набора реактивов фирмы «CORMEY» (Польша) на спектрофотометре «Солар» РМ 2111 (Беларусь). Расчет индекса атерогенности проводился по формуле (ИА=ХС ЛПНП/ХС ЛПВП). Концентрации инсулина, С-пептида, проинсулина, грелина в сыворотке измеряли иммуноферментным методом с использованием диагностических наборов производства фирмы «DRG International» (США) с помощью автоматического иммуноферментного анализатора «BERN Plus» фирмы «Behring» (Германия).

Данные показатели, характеризующие группы обследованных лиц, представлены в табл. 2.

Кроме антропометрических характеристик состояние инсулинорезистентности характеризовалось расчетными индексами, имеющими высокую степень корреля-

ции с эугликемическим клэмп-тестом [25]. Для этой цели нами рассчитывались НОМА-IR=(Гл₀ x Инс₀)/22,5; Reciprocal of НОМА-IR= 22,5/(Гл₀ x Инс₀) и QUICKI=1/Log Гл₀ + Log Инс₀.

Математическую обработку результатов проводили с помощью статистических пакетов EXCEL, Statgraphics v. 5.5. Достоверность различий между группами определяли с помощью критерия Стьюдента. Связь между различными показателями анализировали с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при величине p<0,05.

Результаты и обсуждение

Как видно из данных, представленных в табл. 1, наличие абдоминального типа ожирения у обследованных лиц 1–3-й групп подтверждено антропометрическими показателями. Средние значения показателя ИМТ в группах больных были больше 30 кг/м² и достоверно превышали таковой в контрольной группе (p<0,05 для всех групп). У больных средние значения ОТ и индекса ОТ/ОБ были существенно выше, чем у лиц контрольной группы (p<0,05 для всех групп), и соответствовали описанному в литературе различным методам диагностики абдоминального ожирения [19, 21]. Средние показатели уровней систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления в группах больных были выше минимального 135/85 мм рт.ст, названного в литературе диагностическим [10], составили для САД 146,57±6,41 и ДАД 115,7±2,16 мм рт. ст. и достоверно отличались от таковых в контроле (p<0,05). При анализе результатов липидного

Таблица 3

Клинико-лабораторные показатели, характеризующие ИР у обследованных лиц

Показатель	1 группа (ожирение) n=37	2 группа (ожирение+НТГ) n=29	3 группа (ВВСД +ожирение) n=30	4 группа (контроль) n=26
Инсулин, мЕд/л	21,3±3,86*	21,6±3,08*	21,62±4,92*	9,96±1,18
С-пептид, нг/мл	2,86±0,56**	4,2±1,09**	3,51±0,65*	1,28±0,76
Проинсулин, пкмоу/л	18,9±3,82**	18,9±4,59**	30,6±6,41**	9,85±2,92
HOMA-IR	5,03±1,03**	5,63±0,86**	7,7±1,77**	2,06±0,23
Reciprocal of HOMA-IR	0,20±0,1**	0,18±0,05**	0,13±0,06**	0,49±0,06
QUICKI	0,23±0,04**	0,21±0,02**	0,18±0,03**	0,32±0,02

Достоверность различий показателей сравниваемых групп отмечена символами

* p<0,05 по отношению к группе контроля; * p<0,05 по отношению к группе 1;

* p<0,05 по отношению к группе 2; ^ p<0,05 по отношению к группе 3

спектра крови уровни ОХ, холестерина ЛПНП и индекса атерогенности у больных с проявлениями метаболического синдрома были выше, чем в контрольной группе ($p<0,05$), а уровни холестерина ЛПВП достоверно не отличались в сравниваемых группах (см. табл. 2). Клинико-лабораторные показатели, характеризующие ИР, представлены в табл. 3.

Средние значения базальной инсулинемии у больных с проявлениями метаболического синдрома оказались одинаковыми, но существенно выше уровня данного показателя у здоровых и составили $21,5\pm3,95$ по отношению к $9,96\pm1,18$ мЕд/л соответственно. Однако этот критерий лишь косвенно подтверждает наличие ИР у больного. Как указывалось ранее, для определения уровня ИР мы использовали расчетные индексы, исходя из базальных концентраций инсулина и глюкозы, которые имели высокую степень корреляции с эугликемическим клэмп-тестом, наиболее информативным, но трудно выполнимым для большого количества исследований [7, 25]. Сравнительный анализ значений этих показателей у больных и в контроле подтвердил наличие инсулинорезистентности в исследуемых группах лиц с МС с максимальными нарушениями в 3-й группе (см. табл. 3). Следует отметить, что наиболее выраженные отклонения зарегистрированы при анализе HOMA-IR, уровень которого возрастал с нарастанием патологии от

$2,06\pm0,23$ в группе контроля до $7,7\pm1,77$ в группе 3, т.е. при наличии абдоминального ожирения и ВВСД2.

При анализе базальных уровней грелина тощаковый уровень грелина в группе обследованных с МС составил $51,22\pm11,55$ нг/мл и был достоверно ниже контрольных значений — $88,76\pm16,9$ нг/мл ($p<0,001$). Нами не было отмечено различий в уровнях грелина в зависимости от пола обследованных. Так уровни грелина составили $62,2\pm16,1$ и $57,5\pm15,2$ нг/мл у мужчин и женщин в группе обследованных с МС ($p=0,17$) и $89,71\pm20,7$ и $86,74\pm24,08$ нг/мл у мужчин и женщин ($p=0,4$) в группе контроля. Полученные данные совпадают с результатами, описываемыми в литературе, где указывается, что снижение уровней грелина происходит в постменопаузальном периоде у женщин и в возрасте старше 60 лет — у мужчин [14], значимые же половые различия отмечаются в детском и подростковом возрасте [14, 22].

При анализе вариативности базальных уровней грелина отмечено, что наиболее низкий уровень грелина ($41,29\pm11,3$ нг/мл) был зафиксирован в 3-й группе. При этом отмечено прогрессивное снижение уровня грелина с нарастанием выраженности нарушений углеводного обмена от $61,06\pm11,9$ в группе 1, до $51,32\pm11,4$ в группе 2 и $41,29\pm11,3$ нг/мл в группе 3 (рис. 1), что подтверждено при проведении аппроксимации ($R^2=0,9904$).

Далее нами был проведен анализ вариативности уровня грелина от степени ожирения (рис. 2). Полученные результаты свидетельствуют, что при возрастании степени ожирения в группе 1 регистрируется снижение уровня грелина с $71,59\pm7,09$ при 1-й степени до $50,34\pm6,58$ при 2-й степени ($p<0,05$) и $55,39\pm16,35$ нг/мл при 3-й степени ожирения ($p<0,05$ vs 1-й степени ожирения). В группе 3 также отмечена аналогичная динамика прогрессивного снижения уровня грелина с $50,12\pm16,5$ при 1 степени до $29,12\pm11,9$ ($p<0,05$) и $25,85\pm7,5$ ($p<0,05$) при 2 и 3 степенях ожирения соответственно. Следует отметить, что при сравнении уровней грелина у лиц со 2-й и 3-й степенями ожирения разница оказалась недостоверной, что может быть объяснено небольшим количеством пациентов с 3-й степенью ожирения ($n=11$).

При оценке вариативности уровня грелина от степени ожирения нами отмечено, что наиболее достоверные значения были выявлены в группе 3, что нашло подтверждение при построении степенного тренда и аппро-

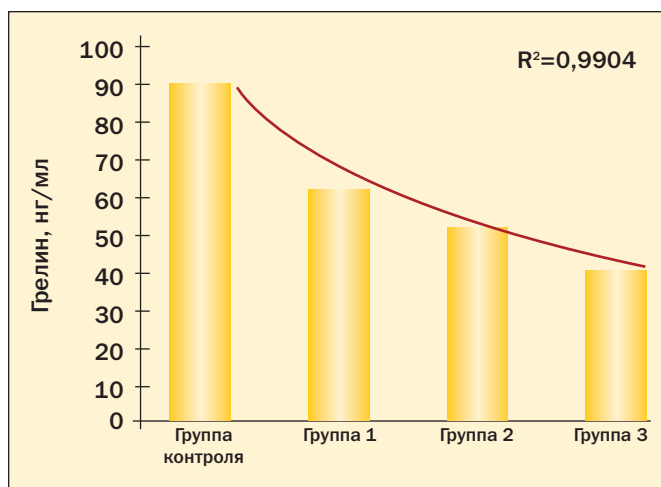


Рис. 1. Вариативность базального уровня грелина в зависимости от степени выраженности метаболических нарушений.

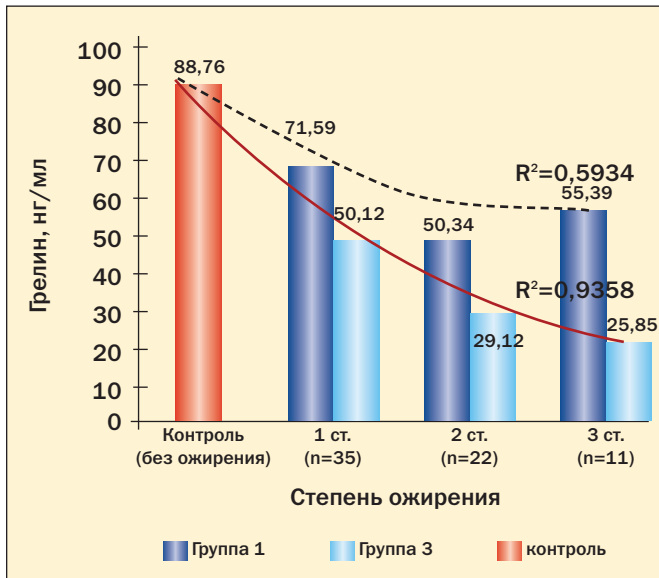


Рис. 2. Уровни базального грелина в зависимости от степени ожирения (n=96).

ксимации полученных результатов ($R^2=0,9358$) по сравнению с группой 1 ($R^2=0,5934$).

Зависимость уровня грелина от ИМТ нашла подтверждение и при корреляционном анализе: уровни грелина отрицательно коррелировали с ИМТ ($r=0,41$; $p<0,05$). Также выявлена отрицательная статистически достоверная связь уровней грелина с индексом ОТ/ОБ и ОТ ($r=0,39$; $p<0,05$).

Большой интерес представляют исследования роли грелина в регуляции АД. Установлено, что данный гормон оказывает положительное влияние на гемодинамические показатели: сокращает постнагрузку и усиливает сердечный выброс [16]. Вазодилаторный эффект, возможно, осуществляется через ось гормон роста–ИФР-1–НО [18]. При анализе корреляционных связей уровней грелина и АД выявлена отрицательная связь между уровнями грелина с уровнями систолического ($r=0,40$; $p<0,01$) и диастолического АД ($r=0,39$; $p<0,01$) (см рис. 3, 4).

На сегодняшний день спорным остается факт об участии грелина в регуляции метаболизма глюкозы и инсулина, поэтому нами был проведен анализ зависимости базального уровня грелина от показателей, характеризующих углеводный обмен и инсулинорезистентность. В полученных результатах отмечена статистически значимая отрицательная корреляционная связь грелина с показателями гликемии ($r=0,18$; $p<0,05$) (см. рис. 5), фруктозамина ($r=0,34$; $p<0,05$), инсулина ($r=0,18$; $p<0,01$) (см. рис. 6), С-пептида ($r=0,15$; $p<0,05$) и индексом ИР – НОМА–ИР ($r=0,23$; $p<0,05$), и положительная с индексами ИР Reciprocal of НОМА–ИР и QUICKI ($r=0,22$; $p<0,05$ и $r=0,19$; $p<0,05$ соответственно) (рис. 7).

Среди показателей базальной липидемии зафиксирована отрицательная корреляционная связь концентрации грелина с показателем индекса атерогенности ($r=0,32$, $p<0,01$) с другими же показателями липидного спектра статистически значимой связи не выявлено.

Как указывалось ранее, низкие уровни грелина коррелируют с нарастанием массы тела, тем самым подтверждая роль этого гормона в формировании ожирения.

Таким образом, низкие уровни грелина ассоциирова-

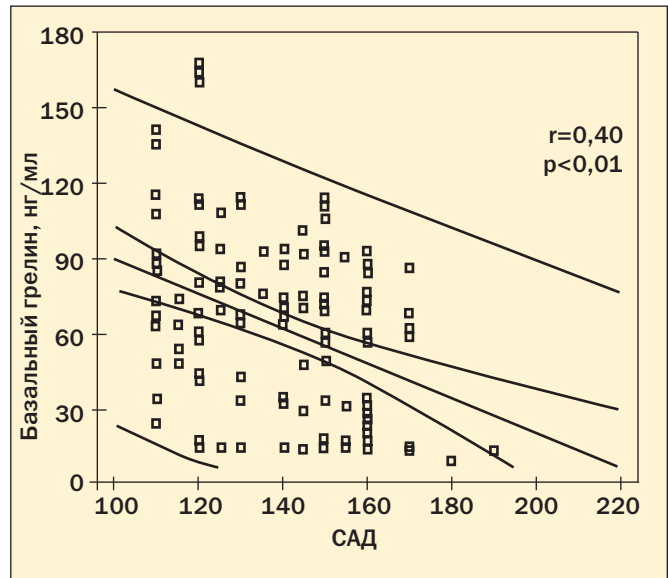


Рис. 3. Корреляционная связь базального уровня грелина и САД.

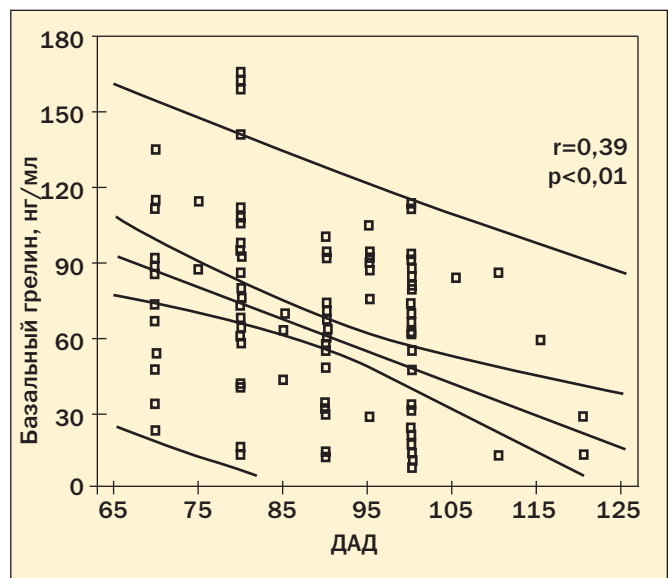


Рис. 4. Корреляционная связь базального уровня грелина и ДАД.

ны с базальной гиперинсулинемией, показателями инсулинорезистентности и со степенью нарушений углеводного обмена, т.е. СД 2. Наши данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований [8, 17, 18, 20, 22]. Так, Т. Ostergard и соавт. было показано, что тошачковые концентрации грелина снижены у здоровых потомков больных диабетом типа 2, т.е. у потенциально предрасположенных к СД 2 лиц [17]. Низкие концентрации грелина были ассоциированы с инсулинорезистентностью у больных с синдромом поликистозных яичников [18, 20] и при ожирении у детей и подростков [11]. Негативная корреляция между тошачковыми уровнями грелина и инсулина была выявлена Т. Shiiya и соавт. [22]. Приведенные данные свидетельствуют, что низкие уровни грелина (гипогрелинемия) могут играть значимую и причинную роль в развитии СД 2.

Выявленная негативная корреляция между уровнем грелина и АД является косвенным подтверждением влияния грелина на формирование МС и указывает на возможное вовлечение его в регуляцию сосудистого

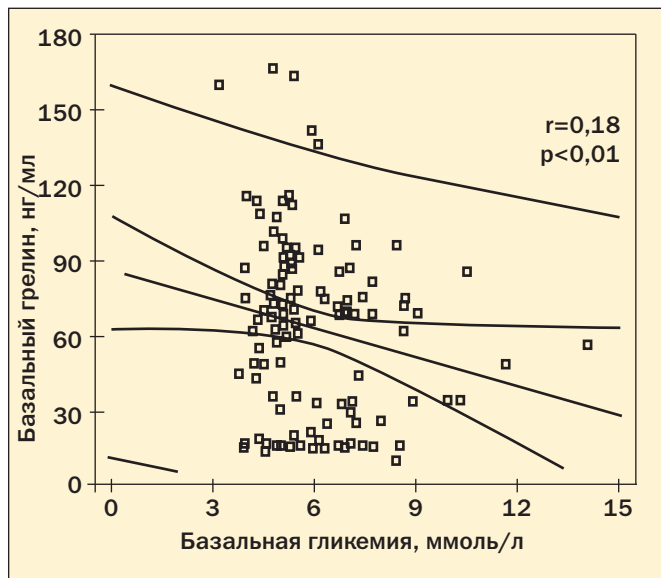


Рис. 5. Корреляционная связь базального уровня грелина и базальной гликемии.

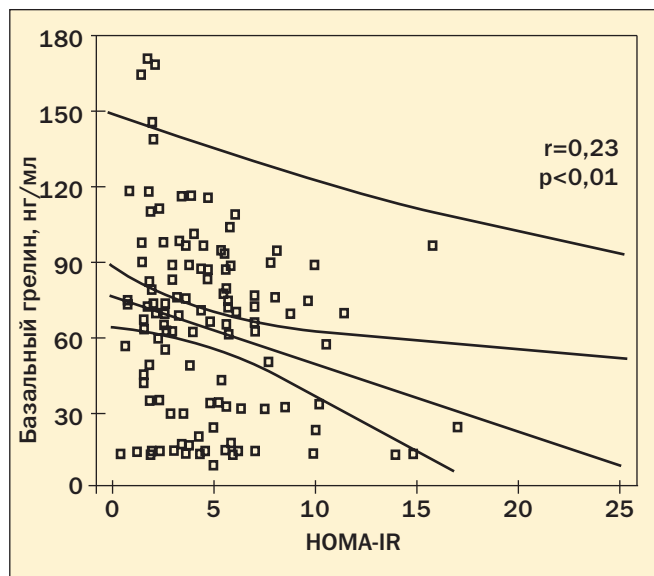


Рис. 7. Корреляционная связь базального уровня грелина и показателями HOMA-IR.

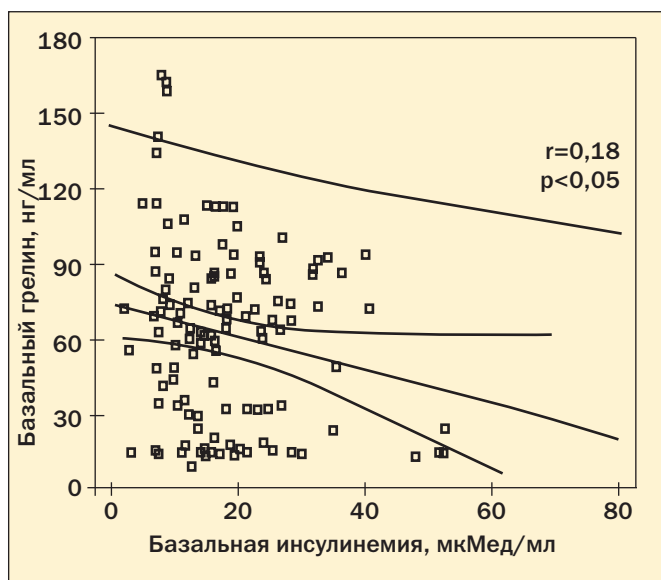


Рис. 6. Корреляционная связь базального уровня грелина и базальной инсулинемии.

тонуса, а именно, гипогрелинемия способствует возникновению артериальной гипертензии.

Выводы

1. Отмечено снижение базальных уровней грелина у лиц с ожирением при МС и выявлена отрицательная корреляция с ИМТ, ОТ и ОТ/ОБ, что свидетельствует о возможном влиянии дефицита грелина на формирование висцеральной формы ожирения.

2. Наиболее значимое снижение уровня грелина отмечено при ВВСД или ВВСД2, при этом грелинемия отрицательно коррелирует с концентрацией инсулина, гликемии, фруктозамина, показателями инсулинорезистентности HOMA-IR и QUICKI, что может играть роль в этиологии диабета типа 2.

3. Негативная ассоциация между уровнями грелина и АД указывает на участие грелина в регуляции АД и подтверждает возможную роль его дефицита в возникновении артериальной гипертензии.

Литература

- Балаболкин М.И. Инсулинорезистентность и ее значение в патогенезе нарушений углеводного обмена и сахарного диабета типа 2. // Сахарный диабет. – 2002. – №1. – С. 12–22.
- Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение // М.: Мед-практика. – 2002. – С. 127.
- Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В. Эпидемиология сахарного диабета. Сахарный диабет. Руководство для врачей. – М.: Универсум. – 2003. – С. 75–93.
- Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диabetологию. Руководство для врачей. – М.: Издательство Берг. – 1998. – С. 37–38.
- Диденко В.А. Метаболический синдром, история вопроса и этиопатогенез. // Лабораторная медицина. – 1999. – №2. – С. 12–18.
- Altman J. Weight in the balance. // Neuroendocrinology. – 2002. – Vol. 76. – P. 131–136.
- Bonora E., Targher G., Alberiche M. et al. // Diabetes Care. – 2000. – Vol. 23. – P. 57–63.
- Flanagan D., Evans M. et al. The influence of insulin on circulating ghrelin. // Am J Physiol. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 284. – P. 313–316.
- Gnanapavan S., Kola B., Bustin S.A. et al. // J Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87. – P. 2988–2991.
- Hansen B. // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1999. – Vol. 892. – P. 1–24.
- Ikezaki A., Hosoda H. et al. // Diabetes. – 2002. – Vol. 51. – P. 3408–3411.
- Isomaa B., Almagren P., Tuomi T. et al. // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24. – P. 683–689.
- Kojima M., Hosoda H., Date Y. et al. // Nature. – 1999. – Vol. 402. – P. 656–660.
- Lely A., Tschop M., Heiman M. et al. Biological, Physiological, Pathophysiological, and Pharmacological Aspects of Ghrelin. // Endocrine Reviews. – 2004. – Vol. 25. – P. 426–457.
- Lewis G.F., Carpentier A. et al. // Endoc. Rev. – 2002. – Vol. 23. – P. 201–229.
- Okumura H., Nagaya N., Enomoto M. et al. // J Cardiovasc. Pharmacol. – 2002. – Vol. 39. – P. 779–783.
- Ostergard T., Hansen T.K., Nyholm B. et al. // Diabetologia. – 2003. – Vol. 46. – P. 134–136.
- Pagotto U., Gambineri A.J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87. – P. 5625–5629.
- Pouliot M.C., Despres J.P., Lemieux S. et al. // Am. J. Cardiol. – 1994. – Vol. 73. – P. 460–468.
- Tschop M., Horn R., Schill et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87. – P. 4607–4610.
- Schreiner P.J., Terry J.G., Evans G.W. et al. // Am. J. Epidemiol. – 1996. – Vol. 144. – P. 335–345.
- Shiiba T., Nakasato M., Mizuta M. et al. Plasma Ghrelin Levels in Lean and Obese Humans and the Effect of Glucose on Ghrelin Secretion // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2002. – Vol. 87. – P. 240–244.
- Tschop M., Weyer C. et al. // Diabetes. – 2001. – Vol. 50. – P. 707–709.
- World Health Organization : Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. – Geneva, 1999. – Part 1.
- Yokoyama H., Emoto M., Fujiwara S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89. – P. 1481–1484.