

## Дефицит грелина у больных сахарным диабетом 2-го типа: взаимосвязь с ожирением, дисфункцией жировой ткани и вариабельностью гликемии

В.В. Климонтов, Д.М. Булумбаева, О.Н. Фазуллина, Н.Б. Орлов, В.И. Коненков

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

### Резюме

Грелин – пептидный гормон, продуцируемый главным образом в желудке, играет важную роль в регуляции пищевого поведения, энергетического баланса и гомеостаза глюкозы.

**Цель исследования.** Определить взаимосвязи между уровнем грелина в сыворотке крови натощак, композитным составом тела, эндокринной функцией жировой ткани и параметрами вариабельности гликемии (ВГ) у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа с наличием и отсутствием ожирения.

**Материалы и методы.** Обследовано 124 пациента с СД 2-го типа, в том числе 42 без ожирения и 82 с ожирением. Контролем являлись 30 здоровых лиц без ожирения. Концентрации грелина, лептина, резистина, висфатина в сыворотке крови натощак определяли с помощью мультиплексного анализа. Композитный состав тела исследовали с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Суточные и ночные параметры ВГ рассчитывали по данным непрерывного мониторинга уровня глюкозы.

**Результаты и обсуждение.** Уровень грелина у больных СД оказался достоверно ниже в сравнении с контролем ( $p < 0,00001$ ). Пациенты с ожирением имели более низкую концентрацию гормона, чем больные без ожирения ( $p = 0,002$ ). Уровень грелина обратно коррелировал с индексом массы тела, общей массой жировой ткани (ЖТ) и массой ЖТ на бедрах. Общая масса ЖТ оказалась наиболее значимым предиктором концентрации грелина в многофакторном регрессионном анализе ( $R^2 = 0,18$ ). У больных СД выявлено достоверное повышение уровня лептина, резистина и висфатина в сыворотке крови (во всех случаях  $p < 0,001$ ). Уровень грелина обратно коррелировал с концентрациями резистина и висфатина. Положительные корреляции зафиксированы между уровнем грелина и ночными параметрами ВГ: стандартным отклонением, средней амплитудой колебаний гликемии и индексом риска гипергликемии.

**Заключение.** Снижение уровня грелина в сыворотке крови натощак ассоциировано с ожирением, дисфункцией жировой ткани и ночной ВГ у больных СД 2-го типа.

*Ключевые слова:* сахарный диабет, ожирение, грелин, жировая ткань, адипокин, вариабельность гликемии.

*Для цитирования:* Климонтов В.В., Булумбаева Д.М., Фазуллина О.Н. и др. Дефицит грелина у больных сахарным диабетом 2-го типа: взаимосвязь с ожирением, дисфункцией жировой ткани и вариабельностью гликемии. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (10): 28–33. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000150

## Ghrelin deficiency in patients with type 2 diabetes: the relationships with obesity, adipose tissue dysfunction and glucose variability

V.V. Klimontov, D.M. Bulumbaeva, O.N. Fazullina, N.B. Orlov, V.I. Konenkov

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

**Aim.** Ghrelin, a peptide hormone mostly produced by stomach, plays an important role in regulation of feeding behavior, energy balance and glucose homeostasis. The aim: to determine the relationships between fasting serum levels of ghrelin, body composition, adipose tissue endocrine function and glucose variability (GV) in type 2 diabetic subjects with and without obesity.

**Materials and methods.** We observed 124 individuals with type 2 diabetes, including 42 non-obese subjects and 82 patients with obesity. Thirty non-obese healthy subjects were acted as control. The concentrations of ghrelin, leptin, resistin, and visfatin in the fasting serum were determined by Multiplex analysis. Body composition was assessed with DEXA. The 24-hour and nocturnal GV parameters were derived from continuous glucose monitoring.

**Results and discussion.** Ghrelin levels in patients with diabetes were decreased significantly as compared to control ( $p < 0.00001$ ). Subjects with obesity demonstrated lower ghrelin concentrations than non-obese patients ( $p = 0.002$ ). The levels of ghrelin correlated negatively with body mass index, total and gynoid fat mass. Total fat mass was most reliable predictor of ghrelin concentration in multiple regression analysis ( $R^2 = 0.18$ ). In patients with diabetes significant increase in the levels of leptin, resistin and visfatin was revealed (all  $p < 0.001$ ). Ghrelin correlated negatively with resistin and visfatin levels. Positive correlations were found between ghrelin and nocturnal GV parameters: SD, Mean Amplitude of Glucose Excursions, and High Blood Glucose Index.

**Conclusion.** The reduced fasting serum level of ghrelin is associated with obesity, adipose tissue dysfunction and nocturnal GV in subjects with type 2 diabetes.

*Keywords:* diabetes, obesity, ghrelin, adipose tissue, adipokine, glucose variability.

*For citation:* Klimontov V.V., Bulumbaeva D.M., Fazullina O.N., et al. Ghrelin deficiency in patients with type 2 diabetes: the relationships with obesity, adipose tissue dysfunction and glucose variability. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (10): 28–33. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000150

АКМ – отношение альбумин/креатинин мочи  
ВГ – вариабельность гликемии  
ИМТ – индекс массы тела  
КСТ – композитный состав тела

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
НМГ – непрерывный мониторинг уровня глюкозы  
СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
 ХБП – хроническая болезнь почек  
 ХС – холестерин  
 CONGA-2 – 2-часовой индекс длительного повышения гликемии  
 HbA1c – гликированный гемоглобин  
 HbG1 – индекс риска гипергликемии

LBGI – индекс риска гипогликемии  
 LI – индекс лабильности  
 MAG – средняя скорость изменения гликемии  
 MAGE – средняя амплитуда колебаний гликемии  
 SD – стандартное отклонение

Ожирение и сахарный диабет (СД) 2-го типа признаны неинфекционными эпидемиями в большинстве стран мира [1]. В связи с этим изучение изменений регуляции аппетита, пищевого поведения и энергетического метаболизма при данных заболеваниях является одной из приоритетных задач современной медицины. В ряду гормонов, стимулирующих потребление пищи, особая роль отводится грелину – пептидному регулятору с широким спектром биологической активности. Основным местом синтеза грелина являются клетки слизистой оболочки фундального отдела желудка. Уровень грелина в крови максимален в состоянии натощак; прием пищи, напротив, тормозит секрецию гормона [2, 3]. Функция грелина не ограничивается стимуляцией аппетита: гормон вовлечен в регуляцию моторики желудка, вкусового восприятия, пищевого поведения, секреции гормона роста, цикла «сон-бодрствование», а также метаболизма глюкозы [2, 4].

Указанные свойства грелина определяют интерес к его изучению у больных с ожирением и СД. В 2002 г., через 3 года после открытия грелина, обнаружено повышение его уровня у больных с ожирением на фоне синдрома Прадера–Вилли [5]. Однако у пациентов с алиментарным ожирением уровень грелина неожиданно оказался низким [6, 7]. Сообщалось о снижении продукции грелина и у больных СД 2-го типа [8], однако причины этого снижения и его связь с метаболическими параметрами не ясны.

**Целью** нашего исследования стало изучение взаимосвязей между уровнем грелина в сыворотке крови натощак, композитным составом тела (КСТ), эндокринной функцией жировой ткани и параметрами вариабельности гликемии (ВГ) у больных СД 2-го типа с наличием и отсутствием ожирения.

## Материалы и методы

**Дизайн:** одномоментное (поперечное) обсервационное исследование. В исследование включены мужчины и женщины в возрасте от 40 до 70 лет с продолжительностью СД 2-го типа  $\geq 1$  года. **Критерии исключения:** прием аналогов глюкагоноподобного пептида-1; желудочно-кишечные заболевания; состояние после бариатрических операций; застойная сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность: скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

**Характеристика пациентов.** Включено 124 больных СД 2-го типа, 48 мужчин и 76 женщин в возрасте от 43 до 70 лет (медиана – 63 года). Длительность СД варьировала от 9 до 17 лет. Большая часть пациентов находилась на инсулинотерапии ( $n=103$ ), из них 32 пациента находились на базальном инсулине, 60 – на базис-болюсной инсулинотерапии, 11 больных получали комбинированный инсулин.

*Сведения об авторах:*

Булумбаева Динара Мухтаровна – м.н.с. лаб. эндокринологии

Фазуллина Ольга Николаевна – м.н.с. лаб. эндокринологии

Орлов Николай Борисович – к.м.н., с.н.с. лаб. клинической иммуногенетики

Коненков Владимир Иосифович – д.м.н., проф., академик РАН, научный руководитель филиала, зав. лаб. клинической иммуногенетики

В большинстве случаев инсулин сочетался с пероральными сахароснижающими препаратами, включая метформин ( $n=81$ ), сульфонилмочевину ( $n=25$ ) или ингибиторы дипептидилпептидазы-4 ( $n=7$ ). Комбинацию препаратов метформина и сульфонилмочевины получали 14 пациентов, монотерапию метформином – 7. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) находился в пределах от 5,3 до 13% (медиана – 8,2%). Осложнения СД включали артериальную гипертензию ( $n=121$ ), хроническую болезнь почек (ХБП) 1–3-й стадии ( $n=103$ ), диабетическую ретинопатию ( $n=100$ ), ишемическую болезнь сердца ( $n=51$ ), макроангиопатию нижних конечностей ( $n=19$ ), неалкогольную жировую болезнь печени ( $n=103$ ), периферическую нейропатию ( $n=123$ ) и автономную нейропатию ( $n=58$ ).

Нормальный индекс массы тела (ИМТ) имели 22 человека, у 20 зафиксирована избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>), у 82 пациентов – ожирение (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>). При статистическом анализе пациенты с нормальной и избыточной массой тела рассматривались как одна группа.

**Исследование уровня гормонов.** В сыворотке крови, взятой натощак в 8 ч утра, определяли уровень грелина и гормонов ЖТ: лептина, резистина и висфатина с помощью мультиплексного анализа с использованием Bio-Plex Protein Assay System фирмы Bio-Rad (США) и коммерческих наборов того же производителя. Метод позволяет проводить одномоментное исследование концентрации нескольких молекул в образце биологического материала. Результаты сопоставляли с контрольной группой, в которую вошли 30 здоровых лиц без ожирения, 9 мужчин и 21 женщина, в возрасте от 41 года до 70 лет.

**Исследование КСТ** проводилось с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Lunar Prodigy (США) с использованием программы Total Body Composition, в соответствии с инструкцией фирмы – производителя денситометра. Определяли массу ЖТ и мягких нежировых тканей, массу туловищного жира. Для оценки распределения жировой клетчатки исследовали соотношение массы ЖТ в центральной области живота и на бедрах. При измерении жира на животе (англ. android fat) исследовали область, ограниченную снизу срезом таза, сверху – линией, проходящей выше сечения таза на 20% расстояния между срезами таза и шеи, с боков – срезами рук. При измерении жировой ткани на бедрах (англ. gynoid fat) оценивали область, ограниченную сверху линией, проходящей ниже среза таза на 1,5 высоты вышеописанной области «android», с боков – срезами ног.

**Определение параметров ВГ.** Профессиональный непрерывный мониторинг уровня глюкозы (НМГ) проводился с помощью системы Medtronic MiniMed iPro2 (iPro™ 2 digital recorder, ММТ-7741) с сенсором Enlite™ (ММТ-7008). Результаты НМГ загружались в онлайн систему CareLink iPro™ (Medtronic, США). НМГ в режиме реального времени осуществлялся с помощью инсулиновых помп Paradigm

**Контактная информация:**

Климонтков Вадим Валерьевич – д.м.н., зам. руководителя филиала по научной работе, зав. лабораторией эндокринологии; тел.: +7(383)335-96-33; e-mail: klimontov@mail.ru

**Таблица 1.** Клинико-лабораторная характеристика больных СД 2-го типа с наличием и отсутствием ожирения, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Параметр	ИМТ <30 кг/м <sup>2</sup> (n=42)	ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup> (n=82)	p
Возраст, годы	61,5 [56; 65]	62 [58; 64]	0,95
Длительность СД, годы	11 [8; 17]	13 [9; 17]	0,49
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,5 [26; 28,9]	33,5 [31,6; 36,9]	<0,0001
Окружность талии/окружность бедер	0,9 [0,88; 1,05]	1 [0,95; 1,09]	0,1
НbA1c, %	7,7 [6,6; 9,4]	8,4 [7,4; 9,7]	0,04
ХС, ммоль/л	5,2 [4,5; 6,1]	5,1 [4,1; 5,95]	0,34
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1 [2,5; 3,7]	2,9 [2,3; 3,8]	0,9
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,0; 1,6]	1,1 [1,0; 1,4]	0,01
Триглицериды, ммоль/л	1,6 [1; 2,7]	1,8 [1,3; 2,6]	0,14
Мочевая кислота, мкмоль/л	305 [218; 259]	312 [252; 353]	0,22
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	73 [59; 85]	71 [58; 82]	0,56
АКМ, мг/ммоль	1,72 [0,49; 3,7]	0,9 [0,45; 1,8]	0,58
С-пептид, нг/мл	0,58 [0,25; 1,15]	0,91 [0,48; 1,38]	0,07

*Примечание.* ХС – холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, СКФ – по формуле СКД-ЕР1 (2009), АКМ – отношение альбумин/креатинин мочи.

**Таблица 2.** Средний уровень глюкозы и параметры ВГ у больных СД 2-го типа с наличием и отсутствием ожирения, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Параметр	ИМТ <30 кг/м <sup>2</sup> (n=23)	ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup> (n=42)	p
<i>24-часовые параметры</i>			
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	7,3 [6,8; 9,3]	8,6 [7,1; 10,2]	0,04
SD, ммоль/л	2,1 [1,8; 2,6]	1,9 [1,6; 2,4]	0,4
MAGE, ммоль/л	3,9 [3,4; 5,1]	4,1 [3,3; 5]	0,51
LI, (ммоль/л) <sup>2</sup> /час	2,4 [1,6; 3,5]	1,8 [1,4; 2,7]	0,11
CONGA-2, ммоль/л	6,0 [5,6; 7]	7,6 [5,9; 9,1]	0,02
LBGI, усл. ед.	1,6 [0,7; 5]	1,1 [0; 2,5]	0,07
HBGI, усл. ед.	3,9 [2,7; 7,6]	6,5 [2,9; 11,4]	0,26
MAG, ммоль/л/ч	2,1 [1,8; 2,7]	2 [1,6; 2,6]	0,33
<i>Ночные параметры</i>			
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	6,2 [5,7; 7,4]	7,1 [6,1; 8,3]	0,15
SD, ммоль/л	1,2 [0,9; 2,1]	1,1 [0,8; 1,8]	0,77
MAGE, ммоль/л	2,5 [2,2; 4]	2,8 [2,1; 3,5]	0,78
LI, (ммоль/л) <sup>2</sup> /ч	1,0 [0,9; 2,4]	1,1 [0,7; 1,5]	0,33
CONGA-2, ммоль/л	5,2 [4,8; 6,2]	6,5 [5,2; 7,2]	0,06
LBGI, усл. ед.	1,8 [0,7; 7,1]	1,1 [0,3; 2,1]	0,08
HBGI, усл. ед.	1,8 [0,7; 4]	3,1 [1,2; 5,9]	0,33
MAG, ммоль/л/ч	1,5 [1,3; 2]	1,3 [1,2; 1,9]	0,2

Real-Time MMT-722 (Medtronic, США), результаты обрабатывались с помощью системы CareLink Pro™ (Medtronic, США). Суточные и ночные параметры ВГ: стандартное отклонение (SD), среднюю амплитуду колебаний гликемии (MAGE), индекс лабильности (LI), 2-часовой индекс длительного повышения гликемии (CONGA-2), индекс риска гипогликемии (LBGI), индекс риска гипергликемии (HBGI) и среднюю скорость изменения гликемии (MAG) рассчитывали с помощью калькулятора EasyGV (v. 9.0), предложенного N. Hill и соавт. [9]. Диагностическое значение указанных индексов рассмотрено в недавних обзорах [10, 11].

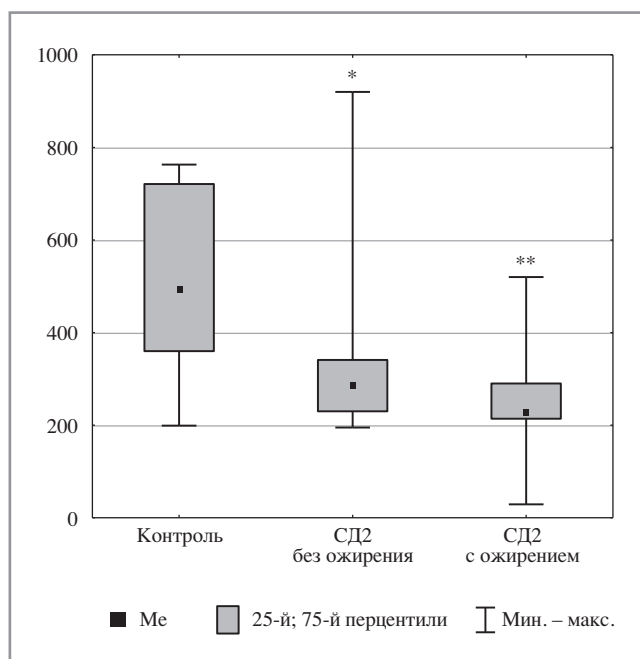
*Этические аспекты.* Протокол исследования одобрен Этическим комитетом института. Все пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

*Статистический анализ.* Статистическая обработка проведена с использованием программы Statistica 10.0 (Stat-Soft Inc., США). Учитывая, что распределение большинства изученных признаков отличалось от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна-Уитни (для двух групп) и ANOVA Краскела-Уоллиса (для трех групп и более). Взаимосвязь признаков изучали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена, многофакторного пошагового регрессионного анализа. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Данные представлены как медиана [25-й; 75-й перцентили].

## Результаты

Клиническая характеристика групп пациентов представлена в **табл. 1**. Больные с ожирением, в сравнении с пациентами с нормальной или избыточной массой тела, имели более высокий уровень НbA1c и более низкий уровень ХС ЛПВП. Наблюдалась тенденция к более низкому уровню С-пептида в группе пациентов с ожирением. Инсулинотерапию получали 31 пациент без ожирения и 72 пациента с ожирением (74 и 88%, соответственно). Суточная доза инсулина больше у лиц с ожирением: 54 [32; 76] и 39 [15; 55] ЕД ( $p=0,005$ ). Среднесуточный уровень гликемии, а также индекс CONGA-2 также выше у лиц с ожирением; другие параметры ВГ не показали межгрупповых различий (**табл. 2**). Общая масса ЖТ, масса ЖТ на туловище, в центральной области живота и на бедрах ожидаемо оказалась больше у больных с ожирением в сравнении с пациентами с ИМТ <30 кг/м<sup>2</sup> (**табл. 3**).

Уровень грелина натощак у пациентов с СД 2-го типа оказался существенно меньшим, чем у здоровых лиц (в среднем в 2,5 раза: 240 [220; 320] и 490 [360; 720] пг/мл, соответственно;  $p<0,00001$ ). При этом у пациентов с ожирением концентрация грелина значимо ниже, чем у больных с ИМТ <30 кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,002$ ; **см. рисунок**). Уровень грелина показал обратную корреляцию с ИМТ ( $r=-0,42$ ;  $p<0,0001$ ). У жен-



**Уровень грелина в сыворотке крови (пг/мл) у пациентов с СД 2-го типа в зависимости от наличия ожирения.**

\* –  $p < 0,002$  в сравнении с контрольной группой, \*\* –  $p < 0,01$  в сравнении с контролем и группой больных с ожирением.

щин наблюдалась отрицательная взаимосвязь между уровнем грелина и окружностью бедер ( $r = -0,41$ ;  $p = 0,0002$ ); у мужчин подобная взаимосвязь отсутствовала ( $r = -0,16$ ;  $p = 0,28$ ). Связь концентрации грелина с окружностью талии была слабой и статистически не значимой ( $r = -0,16$ ;  $p = 0,08$ ).

Уровень грелина отрицательно коррелировал с общей массой ЖТ ( $r = -0,42$ ;  $p = 0,003$ ) и массой ЖТ на бедрах ( $r = -0,34$ ;  $p = 0,02$ ). При этом у мужчин наблюдалась обратная взаимосвязь между уровнем грелина и соотношением массы ЖТ в зонах android/gynoid ( $r = -0,36$ ;  $p = 0,01$ ), а у женщин данная взаимосвязь была положительной ( $r = 0,47$ ;  $p = 0,0002$ ). Наблюдалась слабая положительная корреляция между кон-

центрацией грелина и общей массой нежировых мягких тканей ( $r = 0,32$ ;  $p = 0,03$ ). С другими параметрами КСТ концентрация грелина не коррелировала.

У пациентов с СД в сравнении с контролем выявлено значительное повышение уровня лептина ( $p < 0,0001$ ), резистина ( $p < 0,0001$ ) и висфатина ( $p = 0,0003$ ). Уровни этих гормонов достоверно выше у больных с ожирением (табл. 4). Концентрация грелина обратно взаимосвязана с уровнем резистина ( $r = -0,58$ ;  $p < 0,0001$ ) и висфатина ( $r = -0,5$ ;  $p < 0,0001$ ). Данные взаимосвязи более тесные у мужчин ( $r = -0,63$ ;  $p < 0,0001$ ) и  $r = -0,57$ ;  $p < 0,0001$ , соответственно). Связь с уровнем лептина оказалась слабой ( $r = -0,21$ ;  $p = 0,02$ ).

Нами зафиксированы положительные взаимосвязи между уровнем грелина и ночными параметрами ВГ: SD ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,0001$ ), MAGE ( $r = 0,37$ ;  $p = 0,002$ ) и HbG1 ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,02$ ). При этом со средним «мониторным» уровнем глюкозы, суточными параметрами ВГ, уровнем HbA1c и С-пептида концентрация грелина не коррелировала.

Уровень грелина у мужчин и женщин значимо не различался ( $p = 0,73$ ). Не выявлено значимых взаимосвязей между концентрацией грелина и возрастом, длительностью СД, уровнем ХС, триглицеридов и мочевой кислоты. Концентрация грелина значимо не различалась в группах больных, получавших и не получавших инсулин ( $p = 0,28$ ), а также у пациентов на разных режимах инсулинотерапии ( $p = 0,77$ ). С суточной дозой инсулина уровень грелина не коррелировал ( $r = 0,13$ ;  $p = 0,2$ ).

В многофакторном пошаговом регрессионном анализе общая масса ЖТ оказалась наиболее значимым предиктором концентрации грелина в сыворотке крови ( $\beta = -0,46$ ;  $R^2 = 0,18$ ;  $p = 0,002$ ).

## Обсуждение

Результаты нашего исследования свидетельствуют об ассоциации между ожирением, распределением и дисфункцией ЖТ и сывороточным уровнем грелина в состоянии натощак у больных СД 2-го типа. Данные согласуются с результатами других исследований, выявивших снижение уровня грелина в циркуляции у пациентов с метаболическим синдромом [12] и СД 2-го типа [8]. В данном исследовании

**Таблица 3. Параметры КСТ у больных СД 2-го типа с наличием и отсутствием ожирения, Ме [25-й; 75-й перцентили]**

Параметр	ИМТ <30 кг/м <sup>2</sup> (n=42)	ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup> (n=82)	p
Масса ЖТ, кг	26 [21,2; 31,3]	35,9 [32; 40,3]	<0,0001
Масса ЖТ, %	35,9 [32; 40,3]	43,2 [40; 46,4]	0,0002
Масса ЖТ на туловище, кг	16,2 [14; 19,7]	21,4 [19,4; 23,4]	0,18
Масса ЖТ в центральной области живота (android), кг	2,8 [2,6; 3,3]	4,1 [3,7; 4,5]	<0,0001
Масса ЖТ на бедрах (gynoid), кг	3,7 [2,5; 4,8]	5,0 [4,3; 6,6]	0,001
Масса мягких нежировых тканей, кг	26 [21,2; 31,3]	35,9 [32; 40,3]	<0,0001

**Таблица 4. Концентрации гормонов ЖТ в сыворотке крови (нг/мл) у больных СД 2-го типа с наличием и отсутствием ожирения, Ме [25-й; 75-й перцентили]**

Параметр	Контрольная группа (n=30)	Пациенты с СД 2-го типа		p
		ИМТ <30 кг/м <sup>2</sup> (n=42)	ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup> (n=82)	
Лептин	8,3 [3,0; 18,8]	8,1 [5,0; 21,8] $p_k = 0,68$	18,4 [10,6; 35,5] $p_k = 0,0001$	<0,0001
Резистин	2,8 [2,3; 3,1]	3,5 [2,9; 7,6] $p_k < 0,0001$	9,1 [3,6; 11,5] $p_k < 0,0001$	0,0002
Висфатин	1,8 [1,3; 2,2]	2,1 [1,3; 4,2] $p_k < 0,0001$	3,7 [1,8; 4,6] $p_k < 0,0001$	0,01

Примечание. p – достоверность различий между группами пациентов с СД;  $p_k$  – значимость различий с контрольной группой.



мы зафиксировали обратную взаимосвязь между уровнем грелина и ИМТ и показали, что данная взаимосвязь реализуется через массу ЖТ.

Механизмы, лежащие в основе взаимосвязи между аккумуляцией жира и снижением продукции грелина, не вполне ясны. Ранее показано, что концентрация грелина у здоровых людей снижается после пероральной или внутривенной нагрузки глюкозой; снижение уровня грелина зафиксировано и у пациентов с СД после приема пищи [6]. По экспериментальным данным, высокое содержание жира в пище уменьшает продукцию грелина в желудке и его уровень в плазме крови [13]. Эти данные позволяют предполагать, что секреция грелина подавляется в условиях положительного энергетического баланса. С этим предположением согласуется факт увеличения концентрации грелина у пациентов с СД 2-го типа на фоне гипокалорийной диеты [14], а также у пациентов, перенесших бариатрические операции на желудочно-кишечном тракте с сохранением фундального отдела желудка [15].

Представляет интерес взаимосвязь снижения продукции грелина с характером ожирения и ассоциированными с ожирением метаболическими расстройствами. Ранее сообщалось, что у больных СД 2-го типа уровень грелина в плазме обратно коррелирует с индексом инсулинорезистентности НОМА [12, 15]. В нашем исследовании уровень грелина показал взаимосвязь с общей массой ЖТ, однако связь с массой туловищного жира и массой ЖТ в центральной области живота не зафиксирована. Следует заметить, что в данном исследовании мы не оценивали содержание висцеральной ЖТ, масса которой в наибольшей степени ассоциирована с чувствительностью к инсулину [16]. Возможно, взаимосвязь между снижением уровня грелина и аккумуляцией жира несколько различается у мужчин и женщин. По нашим данным, у мужчин с СД 2-го типа уровень грелина находится в обратной взаимосвязи с соотношением массы ЖТ в центральной области живота и на бедрах, в то время как у женщин уровень гормона ассоциирован с гиноидным ожирением.

Связь дефицита грелина с ожирением подтверждают обнаруженные нами взаимосвязи между уровнем гормона и признаками гормональной дисфункции ЖТ. В качестве маркеров гормональной функции ЖТ выбраны лептин, резистин и висфатин. Известно, что как подкожная, так и висцеральная ЖТ вносят существенный вклад в продукцию данных адипокинов у человека, экспрессия их генов возрастает при ожирении и может играть существенную роль в развитии инсулинорезистентности и связанных с ней метаболических расстройств [17–20]. Нами зафиксирована обратная связь между снижением уровня грелина и увеличением продукции резистина и висфатина. В настоящее время нет данных о прямых взаимодействиях грелина и адипокинов на уровне секреции и реализации действия гормонов. Вероятно, выявленные нами взаимосвязи между уровнем грелина и адипокинов носят непрямой характер и объясняются зависимостью данных гормонов от энергетического баланса и/или массы ЖТ.

В данной работе мы зафиксировали положительные взаимосвязи между уровнем грелина и ночными параметрами ВГ, отражающими колебания уровня глюкозы преимущественно в диапазоне гипергликемии [21]. Заметим,

что именно ночная ВГ в наибольшей степени связана с особенностями гормональной регуляции, так как на дневные параметры ВГ оказывают влияние приемы пищи и физическая активность. Суточные ритмы грелина и инсулина реципрокны: секреция грелина повышается в ночные часы, когда уровень инсулина минимален [6, 22]. Грелин оказывает гипергликемический эффект, тормозя секрецию инсулина [4, 23]. В связи с этим можно предположить, что снижение секреции грелина может способствовать уменьшению колебаний гликемии у больных СД. Согласно другой гипотезе, не предполагающей прямых причинно-следственных связей между недостаточностью грелина и ВГ, «сглаживающий» эффект на ВГ оказывает инсулинорезистентность, с которой может быть ассоциирован дефицит грелина.

Прогностическая значимость дефицита грелина при СД и ожирении нуждается в уточнении. Предполагают, что снижение продукции грелина может способствовать развитию сердечно-сосудистой патологии. Рецепторы грелина широко представлены в сердечно-сосудистой системе. Гормон повышает сократительную способность миокарда, уменьшает апоптоз кардиомиоцитов, оказывает дилатирующее воздействие на периферические сосуды, снижает артериальное давление [24]. Грелин стимулирует ангиогенез в условиях ишемии и рассматривается как перспективное средство для лечения критической ишемии нижних конечностей [25]. По данным длительного (19 лет) проспективного исследования, высокий уровень грелина у исходно здоровых лиц является протективным фактором в отношении развития ишемической болезни сердца [26]. Низкий уровень грелина в острый период инфаркта миокарда оказался предиктором развития СД 2-го типа в течение года наблюдения [27].

Проведенное нами исследование имеет очевидные ограничения. Во-первых, мы исследовали уровень грелина только в состоянии натощак и не оценивали его постпрандиальных колебаний. Во-вторых, мы измеряли уровень общего грелина, не дифференцируя ацилированную и неацилированную формы гормона. Поперечный дизайн исследования не позволяет судить о причинно-следственных взаимосвязях между признаками. Вместе с тем в данной работе впервые показаны взаимосвязи между снижением уровня грелина, распределением и дисфункцией жировой ткани, а также ночными параметрами ВГ у больных СД 2-го типа. Механизмы подавления продукции грелина при ожирении и СД 2-го типа заслуживают дальнейших исследований. Между тем уже сейчас очевидно, что снижение уровня грелина может являться своеобразным маркером выраженности ожирения и гормональной дисфункции ЖТ у больных СД 2-го типа.

## Заключение

Больные СД 2-го типа характеризуются сниженным уровнем грелина в сыворотке крови в состоянии натощак. Снижение концентрации грелина у этих больных ассоциировано с ожирением, дисфункцией жировой ткани и с уменьшением параметров ВГ в ночные часы.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global report on diabetes. World Health Organization, 2016. Available at: <http://apps.who.int> (Дата обращения: 22.05.2018).
2. Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, Andrews ZB, Anker SD, Argente J, Batterham RL, Benoit SC, Bowers CY, Broglio F,

- Casanueva FF, D'Alessio D, Depoortere I, Geliebter A, Ghigo E, Cole PA, Cowley M, Cummings DE, Dagher A, Diano S, Dickson SL, Diéguez C, Granata R, Grill HJ, Grove K, Habegger KM, Heppner K, Heiman ML, Holsen L, Holst B, Inui A, Jansson JO, Kirchner H, Korbonits M, Laferrère B, LeRoux CW, Lopez M, Morin S, Nakazato M, Nass R, Perez-Tilve D, Pfluger PT, Schwartz TW, Seeley RJ, Sleeman M, Sun Y, Sussel L, Tong J, Thorner MO, van der Lely AJ, van der Ploeg LH, Zigman JM, Kojima M, Kangawa K, Smith RG, Horvath T, Tschöp MH. Ghrelin. *Mol Metab*. 2015;4(6):437-60. doi: 10.1016/j.molmet.2015.03.005.
3. Shukla AP, Mauer E, Igel LI, Truong W, Casper A, Kumar RB, Saunders KH, Aronne LJ. Effect of Food Order on Ghrelin Suppression. *Diabetes Care*. 2018;41(5):e76-e77. doi: 10.2337/dc17-2244
  4. Poher AL, Tschöp MH, Müller TD. Ghrelin regulation of glucose metabolism. *Peptides*. 2018;100:236-42. doi: 10.1016/j.peptides.2017.12.015
  5. Cummings DE, Clement K, Purnell JQ, Vaisse C, Foster KE, Frayo RS, Schwartz MW, Basdevant A, Weigle DS. Elevated plasma ghrelin levels in Prader Willi syndrome. *Nat Med*. 2002;8(7):643-4. doi: 10.1038/nm0702-643
  6. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, Nozoe S, Hosoda H, Kangawa K, Matsukura S. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(1):240-4. doi: 10.1210/jcem.87.1.8129
  7. Cigdem Arica P, Kocael A, Tabak O, Taskin M, Zengin K, Uzun H. Plasma ghrelin, leptin, and orexin-A levels and insulin resistance after laparoscopic gastric band applications in morbidly obese patients. *Minerva Med*. 2013;104(3):309-16.
  8. Al Qarni AA, Joatar FE, Das N, Awad M, Eltayeb M, Al-Zubair AG, Ali ME, Al Masaud A, Shire AM, Gumaa K, Giha HA. Association of Plasma Ghrelin Levels with Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus among Saudi Subjects. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017;32(2):230-40. doi: 10.3803/EnM.2017.32.2.230
  9. Hill NR, Nick SO, Choudhary P, Levy JC, Hindmarsh P, Matthews DR. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technol Ther* 2011;13(9):921-8. doi: 10.1089/dia.2010.0247
  10. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества контроля гликемии и риска осложнений. *Сахарный диабет*. 2014;17(2):76-82 [Klimontov VV, Myakina NE. Glycaemic variability in diabetes: a tool for assessing the quality of glycaemic control and risk of complications. *Sakharnyi Diabet = Diabetes Mellitus* 2014;17(2):76-82 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM2014276-82
  11. Suh S, Kim JH. Glycemic variability: How do we measure it and why is it important? *Diabetes Metab J* 2015;39:273-82. doi: 10.4093/dmj.2015.39.4.273
  12. Ali TM, Mehanna OM, El Askary A. The association between ghrelin levels and markers of arterial stiffness and inflammatory markers in Saudi subjects with metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11(Suppl 2):S721-S725. doi: 10.1016/j.dsx.2017.05.005
  13. Zhang S, Zhang Q, Zhang L, Li C, Jiang H. Expression of ghrelin and leptin during the development of type 2 diabetes mellitus in a rat model. *Mol Med Rep*. 2013;7(1):223-8. doi: 10.3892/mmr.2012.1154
  14. Belinova L, Kahleova H, Malinska H, Topolcan O, Windrichova J, Oliyarnyk O, Kazdova L, Hill M, Pelikanova T. The effect of meal frequency in a reduced-energy regimen on the gastrointestinal and appetite hormones in patients with type 2 diabetes: A randomised crossover study. *PLoS One*. 2017;12(4):e0174820. doi: 10.1371/journal.pone.0174820
  15. Santiago-Fernández C, García-Serrano S, Tome M, Valdes S, Ocaña-Wilhelmi L, Rodríguez-Cañete A, Tinahones FJ, García-Fuentes E, Garrido-Sánchez L. Ghrelin levels could be involved in the improvement of insulin resistance after bariatric surgery. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64(7):355-62. doi: 10.1016/j.endinu.2017.05.002
  16. Amato MC, Guarnotta V, Giordano C. Body composition assessment for the definition of cardiometabolic risk. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(7):537-43. doi: 10.3275/8943
  17. Jonas MI, Kurylowicz A, Bartoszewicz Z, Lisik W, Jonas M, Domienik-Karłowicz J, Puzianowska-Kuznicka M. Adiponectin/resistin interplay in serum and in adipose tissue of obese and normal-weight individuals. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:95. doi: 10.1186/s13098-017-0293-2
  18. Terra X, Auguet T, Quesada I, Aguilar C, Luna AM, Hernández M, Sabench F, Porras JA, Martínez S, Lucas A, Pellitero S, Llutart J, del Castillo D, Richart C. Increased levels and adipose tissue expression of visfatin in morbidly obese women: the relationship with pro-inflammatory cytokines. *Clin Endocrinol (Oxford)*. 2012;77(5):691-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04327.x
  19. Chang YH, Chang DM, Lin KC, Shin SJ, Lee YJ. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(6):515-7. doi: 10.1002/dmrr.1201
  20. Huang X, Yang Z. Resistin's, obesity and insulin resistance: the continuing disconnect between rodents and humans. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(6):607-15. doi: 10.1007/s40618-015-0408-2
  21. Klimontov VV, Myakina NE. Glucose variability indices predict the episodes of nocturnal hypoglycemia in elderly type 2 diabetic patients treated with insulin. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11(2):119-24. doi: 10.1016/j.dsx.2016.08.023
  22. Birketvedt GS, Geliebter A, Kristiansen I, Fjergenschau Y, Goll R, Florholmen JR. Diurnal secretion of ghrelin, growth hormone, insulin binding proteins, and prolactin in normal weight and overweight subjects with and without the night eating syndrome. *Appetite*. 2012;59(3):688-92. doi: 10.1016/j.appet.2012.07.015
  23. Tong J, Davis HW, Gastaldelli A, D'Alessio D. Ghrelin Impairs Prandial Glucose Tolerance and Insulin Secretion in Healthy Humans Despite Increasing GLP-1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2405-14. doi: 10.1210/jc.2015-4154
  24. Rizzo M, Rizvi AA, Sudar E, Soskic S, Obradovic M, Montalto G, Boutjdir M, Mikhailidis DP, Isenovic ER. A review of the cardiovascular and anti-atherogenic effects of ghrelin. *Curr Pharm Des*. 2013;19(27):4953-63. doi: 10.2174/1381612811319270018
  25. Neale JPH, Pearson JT, Katare R, Schwenke DO. Ghrelin, MicroRNAs, and Critical Limb Ischemia: Hungering for a Novel Treatment Option. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:350. doi: 10.3389/fendo.2017.00350
  26. Laurila M, Santaniemi M, Kesäniemi YA, Ukkola O. High plasma ghrelin protects from coronary heart disease and Leu72Leu polymorphism of ghrelin gene from cancer in healthy adults during the 19 years follow-up study. *Peptides*. 2014;61:122-9. doi: 10.1016/j.peptides.2014.09.012
  27. Барбараш О.Л., Груздева О.Л., Акбашева О.Е., Белик Е.В., Учасова Е.Г., Каретникова В.Н., Федорова Т.С. Биохимические показатели, ассоциированные с развитием сахарного диабета через год после перенесенного инфаркта миокарда. *Клиническая медицина* 2014;92(11):52-9 [Barbarash OL, Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Belik EV, Uchasova EG, Karetnikova VN, Fedorova TS. Biochemical characteristics associated with diabetes mellitus one year after myocardial infarction. *Klinicheskaya Meditsina (Moscow)*. 2014;92(11):52-9 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2014-3-87-94

Поступила 04.06.2018