

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© А. Ф. ВЕРБОВОЙ, О. Н. РЕШЕТОВА, 2009

УДК 616-056.257-055.1-053.67-092:612.018.2]-07

А. Ф. Вербовой, О. Н. Решетова

ГРЕЛИН И ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЮНОШЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Кафедра эндокринологии (зав. — доктор мед. наук А. Ф. Вербовой) Самарского государственного медицинского университета

Статья посвящена изучению взаимосвязи грелина, гормона роста, инсулина, индекса Каро, липидного спектра, антропометрических показателей у пациентов с ожирением и избыточной массой тела. Обследовано 76 юношей в возрасте 18—23 лет с ожирением. В контрольную группу включено 15 практически здоровых лиц того же возраста. У этой категории больных выявлен достоверно сниженный уровень грелина и прослеживается тенденция к его уменьшению с нарастанием степени ожирения. Установленная гиперинсулинемия и сниженный индекс Каро свидетельствуют об инсулинорезистентности у юношей с ожирением.

Ключевые слова: ожирение, грелин, инсулин, индекс Каро.

The paper deals with the study of a correlation of grelin, growth hormone, insulin, Caro's index, lipid spectrum, anthropometric characteristics in patients with obesity and overweight. Seventy-six young obese males aged 18 to 23 years were examined. A control group included 15 apparently healthy individuals of the same age. This cohort of patients was found to have a significantly reduced level of grelin that tended to decrease with the increased grade of obesity. The established hyperinsulinemia and decreased Caro's index suggest that young obese young males are insulin-resistant.

Key words: obesity, grelin, insulin, Caro's index.

Частота ожирения и избыточной массы тела повсеместно увеличивается, особенно в возрастных группах старше 50 лет. Но это не делает ожирение чисто гериатрической или далекой от подростковой медицины проблемой, так как почти у 60% взрослых ожирение начинается в детском и подростковом возрасте [2, 5, 9]. Проблема избыточной массы тела у лиц молодого возраста в настоящее время особенно актуальна, так как именно в этой возрастной группе быстро увеличивается распространенность ожирения и связанных с ним гормонально-метаболических нарушений.

На протяжении последнего 10-летия обсуждается роль гормона грелина (Грл) в механизмах центральной регуляции аппетита и массы тела. Установлена способность Грл стимулировать аппетит, эвакуаторную функцию желудка, моторику кишечника, что приводит к увеличению количества потребляемой пищи. Регулярное введение Грл добровольцам способствует увеличению массы тела [10]. В ряде исследований было показано, что Грл является стимулятором секреции гормона роста (ГР) [13].

Имеющаяся у больных с ожирением и избыточной массой тела булимия подчеркивает вовлечение в патологический процесс гипоталамических центров голода [7—9]. Это и послужило основанием для проведения исследования.

Данных о секреции Грл при ожирении в юношеском возрасте практически нет, не изучена его взаимосвязь с инсулином, липидным спектром.

Цель исследования — изучить связь между уровнем Грл и некоторыми метаболическими показателями у юношей с ожирением и избыточной массой тела.

Материалы и методы

Обследован 91 мужчина. Основную группу составили 76 юношей с ожирением и избыточной массой тела, средний возраст $19,5 \pm 1,6$ года. В контрольную группу включено 15 здоровых лиц, средний возраст $20,3 \pm 0,8$ года. Большинство (72,4%) больных с ожирением не считали себя таковыми и жалоб не предъявляли. Жалобы выявлялись при активном расспросе: 60% больных беспокоили головные боли различного характера; 53,8% — одышка и колющие боли в области сердца; 30,4% — потливость; 3,4% — повышенный аппетит; 16,2% — жажда; 3% — головокружение. В анамнезе: 72% пациентов отмечали хаотичное питание с поздними ужинами и избытком в рационе углеводов и жиров. У 81,7% больных имелись близкие родственники, страдающие ожирением, — один или оба родителя, брат, сестра. У 30% лиц в анамнезе выявлен хронический тонзиллит, у 9% пациентов четко прослеживалась связь начала заболевания с произведенной тонзиллэктомией, 5% больных перенесли сотрясение головного мозга; у 13,6% обследованных не выявлено четкой связи ожирения с наследственностью и перенесенными ранее заболеваниями.

Избыточная масса тела или ожирение наблюдались у всех 76 больных, причем у 68,6% из них масса тела продолжала прогрессировать, у остальных 31,4% оставалась стабильной в течение последних 2—3 лет заболевания. Таким образом, в группе юношей преобладали пациенты с прогрессирующим течением заболевания. У 24,3% больных избыточная масса тела имела с раннего детского возраста и нарастала постепенно; 12,2% пациентов отмечали на фоне уже имеющейся с раннего детства избыточной массы тела новую ошутимую при-

Таблица 1

Показатели липидного обмена у юношей с ожирением и избыточной массой тела

Показатель	Контрольная группа (n = 15)	Обследованные с ожирением (n = 76)	p
ХС, ммоль/л	5,6 ± 1,08	5,6 ± 1,25	1,00
ТГ, ммоль/л	1,6 ± 0,63	1,7 ± 0,72	0,50
ЛПВП, ммоль/л	1,5 ± 0,35	1,2 ± 0,25	0,001
ЛПНП, ммоль/л	3,4 ± 1,18	3,6 ± 1,22	0,56
Коэффициент атерогенности	3,2 ± 1,61	4,0 ± 1,90	0,14

Примечание. Здесь и в табл. 2—4 p — достоверность различий с показателями контрольной группы.

бавку в течение 1-го года пубертатного периода; у 63,5% юношей ожирение впервые возникло в пубертатный период. 25% больных отмечали, что масса тела легко увеличивалась на фоне снижения двигательной активности и повышения калорийности пищи и уменьшалась при повышении физической нагрузки, снижении калорийности питания. Рост обследованных колебался от 165 до 196 см, составляя в среднем $180 \pm 0,10$ см. Мелкие розовые полосы растяжения на коже встречались у 92,3% пациентов. У большей части (87,2%) больных ожирение и высокорослость сочетались с гинекомастией истинного, ложного или смешанного характера, что подтверждалось данными ультразвукового исследования молочных желез. У 12,8% юношей гинекомастия отсутствовала.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Степень ожирения определяли по рекомендациям экспертов ВОЗ (1997): при ИМТ 25—29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ диагностировали избыточную массу тела; ожирение I степени устанавливали при ИМТ 30—34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, II степени — при ИМТ 35—39,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, III степени — ИМТ ≥ 40 $\text{кг}/\text{м}^2$. I степень ожирения имел 31 человек, II — 30 юношей, III — 10. Избыточная масса тела диагностирована у 5 пациентов. Для определения характера распределения жира использовали показатель отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). При ОТ/ОБ более 1 у юношей констатировали абдоминальный тип ожирения. У 63 (83%) пациентов с ожирением диагностировано глутеофemorальное ожирение, у 13 (17%) человек — абдоминальное. Длительность заболевания составила 5—14 лет.

Артериальное давление (АД) измеряли трехкратно на правой руке в положении сидя в течение 10 мин и считали повышенным, если оно превышало 140/90 мм рт. ст.

Натощак в сыворотке крови измеряли концентрации Грл, инсулина, триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС), липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), ГР, глюкозы. Уровень Грл измеряли методом иммуноферментного анализа (ИФА) на аппарате Expert Plus ("Asys", Австрия) с помощью иммуноферментного набора фирмы "Diagnostic System Laboratories" (США). Уровни липидов измеряли спектрофотометрическим методом на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Screen Master plus компании "Hospitex diagnostic"

(Швейцария). Инсулин и ГР определяли методом ИФА на аппарате AxSYM ("Abott", Германия). Содержание глюкозы измеряли глюкозооксидазным методом на биохимическом анализаторе Liasys компании "AMS" (Италия). Индекс инсулинорезистентности рассчитывали по методике Каро, как величину отношения уровня глюкозы к инсулину, измеренного у обследуемого натощак [11].

Статистическую обработку полученных данных осуществляли методом вариационного и корреляционного анализа. Рассчитывали среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение (σ), коэффициент корреляции Пирсона (r). Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони. Результаты в тексте и таблицах представлены в виде $M \pm \sigma$. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05. Математическая обработка проведена на IBM PC в среде электронных таблиц Excel фирмы "Microsoft" и с помощью программы SPSS Statistica.

Результаты и их обсуждение

В табл. 1 приведены результаты исследования липидного спектра. Содержание ХС у пациентов с ожирением практически не отличалось от показателей контрольной группы. Уровень ТГ и ЛПНП имел лишь тенденцию к повышению ($p = 0,50$ и $p = 0,56$ соответственно). В то же время показатель ЛПВП достоверно снижался ($p = 0,001$). По-видимому, этим можно объяснить некоторое повышение коэффициента атерогенности ($p = 0,14$). Н. Т. Старкова и Е. В. Бирюкова [8] в своих исследованиях также подчеркивали отсутствие значимых липидтранспортных нарушений плазмы у юношей с ожирением натощак.

Уровень гликемии (табл. 2) был достоверно повышен ($p = 0,02$) у пациентов с ожирением, но в пределах нормальных значений ($4,8 \pm 0,90$ ммоль/л). Концентрация инсулина у них значительно выше ($27,8 \pm 5,82$ мкЕД/мл; $p = 0,01$), чем в контрольной группе ($8,9 \pm 3,73$ мкЕД/мл). Индекс Каро значительно снижен ($p = 0,001$), что свидетельствует об инсулинорезистентности. Нами выявлена корреляция между уровнем инсулина и ростом юношей ($r = +0,31$; $p = 0,01$), ИМТ ($r = +0,28$; $p = 0,02$), ОТ ($r = +0,31$; $p = 0,01$), ОБ ($r = +0,36$; $p = 0,001$), индексом Каро ($r = -0,61$; $p = 0,001$). Ряд авторов также установили инсулинорезистентность при данной патологии [1, 3, 4, 6, 8, 12].

Таблица 2

Содержание Грл, ГР, показатели углеводного обмена у юношей с ожирением и избыточной массой тела

Показатель	Контрольная группа (n = 15)	Обследованные с ожирением (n = 76)	p
Грл, нг/мл	51,9 ± 10,81	33,3 ± 5,67	0,01
ГР, пмоль/л	8,5 ± 3,5	10,3 ± 3,9	0,71
Инсулин, мкЕД/мл	8,9 ± 3,73	27,8 ± 5,82	0,01
Индекс Каро	0,6 ± 0,3	0,24 ± 0,13	0,001
Гликемия, ммоль/л	4,3 ± 0,46	4,8 ± 0,90	0,02

Таблица 3

Базальный уровень гормонов у юношей в зависимости от степени ожирения

Показатель	Контрольная группа (n = 15)	Обследованные с ожирением		
		I степени (n = 31)	II степени (n = 30)	III степени (n = 10)
Грл, нг/мл	51,9 ± 10,81	32,9 ± 6,12 <i>p</i> = 0,03	36,1 ± 7,18 <i>p</i> = 0,12 <i>p</i> ₁ = 0,60	27,9 ± 6,05 <i>p</i> = 0,06 <i>p</i> ₂ = 0,53 <i>p</i> ₃ = 0,41
ГР, пмоль/л	8,5 ± 3,5	10,3 ± 5,87 <i>p</i> = 0,65	8,6 ± 6,22 <i>p</i> = 0,77 <i>p</i> ₁ = 0,75	17,5 ± 8,34 <i>p</i> = 0,53 <i>p</i> ₂ = 0,43 <i>p</i> ₃ = 0,19
Инсулин, мкЕД/мл	8,9 ± 3,73	21,6 ± 7,03 <i>p</i> = 0,001	25,6 ± 5,64 <i>p</i> = 0,001 <i>p</i> ₁ = 0,24	45,6 ± 7,28 <i>p</i> = 0,01 <i>p</i> ₂ = 0,02 <i>p</i> ₃ = 0,06
Индекс Каро	0,6 ± 0,3	0,3 ± 0,10 <i>p</i> = 0,001	0,2 ± 0,10 <i>p</i> = 0,001 <i>p</i> ₁ = 0,01	0,2 ± 0,10 <i>p</i> = 0,001 <i>p</i> ₂ = 0,02 <i>p</i> ₃ = 1,0
Гликемия, ммоль/л	4,3 ± 0,46	4,8 ± 0,92 <i>p</i> = 0,001	4,7 ± 0,61 <i>p</i> = 0,03 <i>p</i> ₁ = 0,37	4,6 ± 0,53 <i>p</i> = 0,15 <i>p</i> ₂ = 0,05 <i>p</i> ₃ = 0,64

Примечание. *p* — достоверность различия с показателями контрольной группы; *p*₁ — достоверность различия между показателями групп пациентов с I и II степенью ожирения; *p*₂ — достоверность различия между показателями групп пациентов с I и III степенью ожирения; *p*₃ — достоверность различия между показателями групп пациентов с III и II степенью ожирения.

Уровень систолического артериального давления (САД) в группе больных с ожирением и избыточной массой тела составил 139,4 ± 9,70 мм рт. ст., что достоверно превышало (*p* = 0,001) уровень САД в контрольной группе (119,0 ± 7,10 мм рт. ст.). Уровень диастолического артериального давления (ДАД) у пациентов с ожирением (87,0 ± 7,11 мм рт. ст.) также достоверно выше, чем в контрольной группе (78,0 ± 5,20 мм рт. ст., *p* = 0,002). В группе больных с ожирением мы выявили корреляцию АД с массой тела (*r* = +0,39; *p* = 0,001), ИМТ (*r* = +0,43; *p* = 0,001), ОТ (*r* = +0,42; *p* = 0,001), ОБ (*r* = +0,32; *p* = 0,01), ОТ/ОБ (*r* = +0,27; *p* = 0,02), а также с уровнем ХС (*r* = +0,32; *p* = 0,01), ЛПНП (*r* = +0,35; *p* = 0,001), коэффициентом атерогенности (*r* = +0,34; *p* = 0,001). В контрольной группе подобных корреляций не выявлено. Это говорит о роли ожирения в развитии артериальной гипертензии у этих юношей. Известно, что определенную роль в развитии артериальной гипертензии играет гиперинсулинемия [8], однако корреляций между инсулином и уровнем АД нами не обнаружено.

У обследованных с ожирением и избыточной массой тела выявлено достоверное снижение уровня Грл (33,3 ± 5,67 нг/мл, *p* = 0,01) по сравнению с контрольной группой (51,9 ± 10,81 нг/мл). По данным S. Kapurakala и соавт. [15], уровень Грл у лиц с ожирением также снижен.

Аналогичное снижение содержания Грл у больных с ожирением обнаружили и G. Mingone и соавт. [16].

Снижение уровня Грл сопровождалось недостоверным (*p* = 0,44) повышением содержания ГР (см. табл. 2). Наши данные согласуются с результатами исследования Misra Madhustima и соавт. [17]. Авторы в своей работе также отмечают отсутствие зависимости между содержанием Грл и ГР при воздействии на энергетический баланс, выявив отсутствие корреляционных связей между Грл и ГР в различных точках теста. В то же время M. R. Dguse и соавт. [14] обнаружили взаимосвязь уровня Грл и ГР при ожирении. Под влиянием Грл повышение содержания ГР более выражено у лиц с нормальной массой тела, а у лиц с ожирением воздействие Грл на уровень ГР ослаблено.

Проведение корреляционного анализа в контрольной группе позволило выявить зависимость между уровнем Грл и массой тела (*r* = +0,52; *p* = 0,04), ростом юношей (*r* = +0,59; *p* = 0,02), ОТ (*r* = +0,54; *p* = 0,04), ОТ/ОБ (*r* = +0,57; *p* = 0,03), а также показателями липидного спектра: ХС

Таблица 4

Содержание гормонов у юношей в зависимости от типа ожирения

Показатель	Контрольная группа (n = 15)	Тип ожирения обследованных	
		глутеоефеморальный (n = 63)	абдоминальный (n = 13)
Грл, нг/мл	51,9 ± 10,81	33,7 ± 6,83 <i>p</i> = 0,02	31,0 ± 7,29 <i>p</i> = 0,07 <i>p</i> ₁ = 0,72
ГР, пмоль/л	8,5 ± 3,5	9,5 ± 6,24 <i>p</i> = 0,64	8,4 ± 5,22 <i>p</i> = 0,80 <i>p</i> ₁ = 0,83
Инсулин, мкЕД/мл	8,9 ± 3,73	26,1 ± 4,84 <i>p</i> = 0,01	29,9 ± 8,49 <i>p</i> = 0,001 <i>p</i> ₁ = 0,58
Гликемия, ммоль/л	4,3 ± 0,46	4,9 ± 0,90 <i>p</i> = 0,02	4,5 ± 0,71 <i>p</i> = 0,4 <i>p</i> ₁ = 0,16
Индекс Каро	0,6 ± 0,3	0,3 ± 0,10 <i>p</i> = 0,001	0,2 ± 0,10 <i>p</i> = 0,001 <i>p</i> ₁ = 0,03
ХС, ммоль/л	5,6 ± 1,08	5,5 ± 1,21 <i>p</i> = 0,77	6,1 ± 1,32 <i>p</i> = 0,19 <i>p</i> ₁ = 0,13
ТГ, ммоль/л	1,6 ± 0,63	1,7 ± 0,70 <i>p</i> = 0,62	1,8 ± 0,70 <i>p</i> = 0,43 <i>p</i> ₁ = 0,65
ЛПВП, ммоль/л	1,5 ± 0,35	1,2 ± 0,30 <i>p</i> = 0,001	1,1 ± 0,25 <i>p</i> = 0,001 <i>p</i> ₁ = 0,16
ЛПНП, ммоль/л	3,4 ± 1,18	3,5 ± 1,20 <i>p</i> = 0,77	4,1 ± 1,20 <i>p</i> = 0,13 <i>p</i> ₁ = 0,10
Коэффициент атерогенности	3,2 ± 1,61	3,9 ± 1,90 <i>p</i> = 0,19	4,8 ± 1,80 <i>p</i> = 0,02 <i>p</i> ₁ = 0,12

Примечание. *p* — достоверность различия с показателями контрольной группы; *p*₁ — достоверность различия между показателями групп пациентов с глутеоефеморальным и абдоминальным типами ожирения.

($r = +0,58$; $p = 0,02$), ЛПНП ($r = +0,57$; $p = 0,03$), ЛПВП ($r = -0,53$; $p = 0,04$); коэффициентом атерогенности ($r = +0,57$; $p = 0,03$).

Корреляционный анализ в группе пациентов с ожирением и избыточной массой тела показал отсутствие достоверных связей между уровнем Грл и гормонально-метаболическими показателями. Такая разная направленность корреляций в контрольной и основной группах, несмотря на снижение концентрации Грл, может свидетельствовать о потере физиологического действия Грл у больных с ожирением, что подтверждает вовлечение этого гормона в развитие гормонально-метаболических нарушений при данной патологии. Наши данные согласуются с результатами исследования М. Perreault и соавт. [18]: в эксперименте на мышах авторы показали, что при алиментарном ожирении секреция Грл и чувствительность к нему нарушены.

В табл. 3 приведены данные о секреции Грл, ГР, инсулина, а также об уровне гликемии в зависимости от степени ожирения. Установлено, что содержание Грл снижается при увеличении степени ожирения, достигая минимальных значений при ожирении III степени. Это сопровождалось лишь тенденцией к повышению уровня ГР при прогрессировании ожирения. Гликемия между подгруппами значимо не изменялась. Концентрация инсулина у пациентов достоверно выше даже при I степени ожирения и нарастает с увеличением массы жировой ткани. Выраженность инсулинорезистентности, о которой свидетельствует индекс Каро, возрастает пропорционально степени ожирения.

В табл. 4 отражены гормонально-метаболические показатели в зависимости от типа ожирения. Более выраженные атерогенные изменения липидного спектра отмечаются у лиц с абдоминальным типом ожирения. Уровень Грл был практически одинаковым и при абдоминальном, и при глютеофеморальном ожирении. Содержание инсулина также не различалось при этих типах ожирения ($p = 0,58$). Но при этом индекс Каро был достоверно ниже ($p = 0,03$) при абдоминальном ожирении ($0,2 \pm 0,10$).

Выводы

1. Содержание Грл у юношей с ожирением и избыточной массой тела достоверно снижено и прослеживается тенденция к его уменьшению с нарастанием степени ожирения.

2. Гиперинсулинемия и снижение индекса Каро свидетельствуют об инсулинорезистентности, которая увеличивается с нарастанием степени ожирения.

3. Абдоминальная форма ожирения у лиц молодого возраста характеризуется атерогенными изменениями липидного спектра и более выраженной инсулинорезистентностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеева В. В., Красильникова Е. И., Зубина И. М., Шляхто Е. В. // Тер. арх. — 2002. — № 10. — С. 12—15.
2. Бутрова С. А. // Лечащий врач. — 2000. — № 5—6. — С. 30—32.
3. Витебская А. В., Васюкова О. В. // Пробл. эндокринол. — 2006. — Т. 52, № 6. — С. 39—41.
4. Мамедов М. Н. Метаболический синдром — больше, чем сочетание факторов риска: принципы диагностики и лечения: Пособие для врачей. — М., 2006.
5. Потемкин В. В. // Рос. мед. журн. — 1997. — № 3. — С. 51—53.
6. Соколов Е. И., Старкова Н. Т., Дворяшина И. В. и др. // Рос. мед. журн. — 1997. — № 3. — С. 20—24.
7. Старкова Н. Т. Клиническая эндокринология: Руководство для врачей. — М., 1996.
8. Старкова Н. Т., Бирюкова Е. В. Ожирение у подростков / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М., 2006. — С. 333—352.
9. Строев Ю. И., Чурилов Л. П., Чернова Л. А., Бельгов А. Ю. Ожирение у подростков. — СПб., 2003.
10. Asakawa A., Inui A., Kaga R. et al. // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 120. — P. 337—345.
11. Caro J. F. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — Vol. 73, N 4. — P. 691—695.
12. Chisholm D. J., Campbell L. V., Kraegen E. W. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 1997. — VI. 24, N 9—10. — P. 782—784.
13. Date Y., Kojima M., Murakami N. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2000. — Vol. 275, N 2. — P. 477—480.
14. Druce M. R., Wren A. M., Park A. J. et al. // J. Obes. — 2005. — Vol. 29, N 9. — P. 1130—1136.
15. Kanumakala S., Greaves R., Pedreira C. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90, N 5. — P. 2691—2695.
16. Mingrone G., Granato L., Valera-Mora E. et al. // Am. J. Clin. Nutr. — 2006. — Vol. 83, N 5. — P. 1017—1024.
17. Misra Madhustima, Miller Karen K., Herzog David B. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 4. — P. 1605—1612.
18. Perreault M., Istrate N., Wang L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 7. — P. 879—885.

Поступила 04.12.07