

## ОСОБЕННОСТИ БАЗАЛЬНЫХ УРОВНЕЙ ГРЕЛИНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОСНОВНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

<sup>1</sup>ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

<sup>2</sup>УО «Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины», г. Гомель, Беларусь

Проведено комплексное исследование клиничко-лабораторных, инструментальных и антропометрических параметров 135 пациентам в возрасте 35–55 лет с абдоминальным ожирением и различными нарушениями углеводного обмена. При изучении взаимосвязей уровней грелина с диагностически значимыми для метаболического синдрома параметрами выявлена негативная корреляция между уровнями грелина натощак и индексами ИР – НОМА-IR, и положительная с индексами ИР Reciprocal of НОМА-IR, отрицательная с показателями индекса атерогенности, а также с показателями общего холестерина, с другими показателями жирового обмена статистически достоверной связи не выявлено. Учитывая влияние многих факторов на уровни грелина, был проведен многофакторный корреляционно-регрессионный анализ и предложено использовать расчетный метод, позволяющий спрогнозировать уровни грелина по основным показателям, выделенным с учетом значимости.

**Ключевые слова:** абдоминальное ожирение, инсулин, грелин, нарушенная толерантность к глюкозе, СД типа 2

### Введение

Прогрессирующий рост заболеваемости ожирением и сахарным диабетом типа 2 (СД типа 2) в мире позволил эпидемиологам охарактеризовать эти заболевания как неинфекционные эпидемии [1, 2]. В настоящее время взаимосвязь СД типа 2 и ожирения с артериальной гипертензией (АГ), дислипидемией рассматривается в рамках метаболического синдрома (МС), при этом доказано, что именно распределение жировой ткани в абдоминальной области и наличие инсулинорезистентности (ИР) обуславливают метаболические нарушения при данных заболеваниях [3, 4].

До настоящего времени окончательно не установлены причины и механизмы развития ИР при абдоминальном ожирении, не все составляющие МС можно четко связать и объяснить ИР, что ограничивает возможности профилактики и лечения МС в клинической практике и определяет необходимость широкомасштабных исследований в этой области.

Учитывая результаты недавних клинических исследований уникальных биологических эффектов грелина, протективную роль гормона в процессах регуляции пищевого поведения в гипоталамусе, массы тела, обмена глюкозы и инсулина, АГ, остается неясным значение гормона в формировании клинических проявлений ИР, прогрессировании нарушений углеводного обмена [5, 6]. В связи с этим важное значение приобретает уточнение его роли в формировании нарушений углеводного обмена при абдоминальном ожирении.

**Целью** данного исследования явилось изучение взаимосвязи значений грелина с диагностически значимыми для МС параметрами.

### Материал и методы исследования

Для выполнения поставленной цели обследовано 122 пациента в возрасте 35–55 лет ( $44,52 \pm 2,08$  года), которые были разделены на 2 группы исследования: основную ( $n = 96$ ) и контрольную, практически здоровые лица ( $n = 26$ ). В зависимости от на-

личия или отсутствия нарушений углеводного обмена в основной группе выделены три подгруппы больных: 1-я подгруппа – с абдоминальным ожирением и отсутствием нарушений углеводного обмена; 2-я подгруппа – с абдоминальным ожирением и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ); 3-я подгруппа – с абдоминальным ожирением и СД типа 2.

Абдоминальный тип ожирения оценивался на основании индекса массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, объема талии (ОТ)  $> 80$  см – для женщин и ОТ  $> 94$  см – для мужчин, согласно критериям IDF (2005 г.). Интерпретацию результатов уровней гликемии плазмы проводили по критериям ВОЗ (WHO, 1999 г.). Из исследования исключались больные с гиноидным ожирением, заболеваниями желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит в стадии обострения, язвенная болезнь желудка, хронический гепатит и др.); женщины с нарушением менструального цикла и менопаузального периода; тяжелыми соматическими (цирроз печени, онкологические заболевания и т.д.) и психическими заболеваниями, а также больные, принимающие препараты, оказывающие влияние на углеводный обмен ( $\beta$ -блокаторы, глюкокортикоидные препараты, тиазидные диуретики и т.д.).

Определение антропометрических показателей включало: измерение роста, массы тела, ОТ, отношение объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ), расчет ИМТ (масса тела (кг)/рост (м<sup>2</sup>), Систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление измеряли в положении сидя, после 5 минут отдыха с последующей оценкой среднего значения трех измерений.

Лабораторные исследования проводились на базе клинично-диагностической лаборатории ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». Биохимические и гормональные показатели определяли в сыворотке крови, взятой утром из кубитальной вены между 8.00 и 9.00 после 12-часового голодания, а также через 2 часа после приема пищи (гликемия и ин-

сулинемия). После отделения сыворотки с использованием холодной центрифуги, полученные пробы до исследования хранили в криостате при  $t = -30^\circ$  до выполнения исследований.

Определение концентрации базальной глюкозы в плазме крови из периферической вены проводилось глюкозооксидазным методом.

Концентрации общего холестерина (общий ХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли ферментативным методом с использованием наборов реагентов фирмы «СОРМЕУ» (Польша) на спектрофотометре «Солар» РМ 2111 (Беларусь), холестерол липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) – расчетным методом с определением индекса атерогенности (ИА).

Концентрации гормонов в сыворотке крови измеряли иммуноферментным методом с использованием диагностических наборов производства фирмы «DRG International» (США) на автоматическом иммуноферментном анализаторе «ВЕР 11 Plus» фирмы «Behring» (Германия): иммунореактивный инсулин (базальный и постпрандиальный) – с помощью тест-системы «DRG Human Insulin EIA – 2935».

Состояние инсулинорезистентности характеризовалось расчетными индексами, имеющими высокую степень корреляции с эугликемическим клэмп-тестом [6]. Индексы инсулинорезистентности вычислялись по формулам:  $\text{НОМА-IR} = G_0 \times \text{INS}_0 / 22,5$ , где  $G_0$  – концентрация глюкозы в плазме натощак (ммоль/л),  $\text{INS}_0$  – концентрация инсулина в сыворотке натощак (мкЕд/мл). За пороговое значение ИР принимали НОМА-IR, равный 2,77.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерного статистического пакета 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

$p < 0,05$ . Проводилось построение многофакторной корреляционно-регрессионной модели оптимальной сложности с помощью программного пакета. Модель соответствовала характеристикам, позволяющим учитывать наименьшее число факторов, предотвращая увеличение большого количества ошибок на стадии формирования модели [7]. Для определения оптимальности сформированной модели использовались два критерия – совокупный коэффициент корреляции  $R$  и остаточная дисперсия линии регрессии  $S^2_{ост}$ . Формирование модели начинали с получения зависимости:

$$Y = f(x_{max}) \quad (1)$$

где

$Y$  – исследуемый показатель;

$x_{max}$  – фактор, имеющий минимальную сумму баллов.

Дальнейшее усложнение модели проводилось включением в нее следующих факторов в зависимости от количества присвоенных баллов при ранжировании. Усложнение (по количеству факторов, включенных в модель) заканчивали при  $S^2_{ост n} - S^2_{ост n-1} \leq 5\%$ , а  $R_n > R_{n-1}$ .

Далее формировали прогнозную многофакторную модель линейного типа

$$Y(x) = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \dots + a_mx_m \quad (2)$$

где  $Y$  – исследуемый показатель;

$x_1, x_2, x_3, x_m$  – показатели факторов, влияющих на величину показателя  $Y$ ;

$a_0$  – коэффициент множественной регрессии для линейного уравнения с учетом количества используемых переменных;

$a_1, a_2, a_3, a_m$  – коэффициенты множественной регрессии для линейного уравнения для каждого фактора.

### Результаты исследования

Имеются единичные публикации противоречивых точек зрения в отношении взаимосвязи уровней грелина с показателями ИР [8, 9]. В нашем исследовании выявлена негативная корреляция между тощаковыми уровнями грелина и индексом ИР – НОМА-IR ( $r = 0,60$ ;  $p < 0,01$ ) (рисунок 1), и положительная с индексами ИР Reciprocal

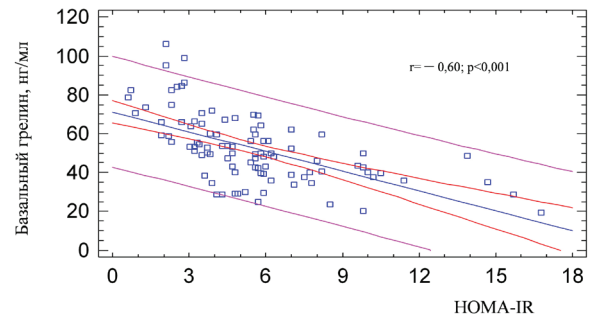


Рисунок 1 – Зависимость между базальным уровнем грелина и показателем НОМА-IR

of НОМА-IR ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,05$ ). Представляют интерес исследования о роли грелина в регуляции АД. Установлено, что данный гормон оказывает положительное влияние на гемодинамические показатели: сокращает постнагрузку и усиливает сердечный выброс [9]. При анализе корреляционных связей уровней грелина и АД выявлена отрицательная связь между уровнями грелина с уровнями САД ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,01$ ) и ДАД ( $r = 0,39$ ;  $p < 0,01$ ).

Выявленная негативная корреляция между уровнем грелина и АД является косвенным подтверждением влияния грелина на формирование синдрома ИР и указывает на возможное вовлечение его в регуляцию сосудистого тонуса, а именно, гипогрелинемия способствует возникновению АГ.

В ряде исследований обнаружено участие базального грелина в регуляции липидного обмена, полученные результаты разноречивы и единичны [10].

Среди показателей базальной липидемии в нашем исследовании зафиксирована отрицательная корреляционная связь концентрации грелина с показателями ИА ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,001$ ), с другими показателями жирового обмена статистически достоверной связи не выявлено. Полученные результаты предполагают возможное участие грелина в формировании липидных нарушений, однако требуются дальнейшие изучения для доказательств указанного предположения.

Данные продемонстрировали, что уровни грелина взаимосвязаны с большим числом других факторов. При использовании однофакторных моделей нами выявлены корреляционные связи, значимость которых требует уточнения, что инициировало про-

ведение многофакторного анализа с использованием многофакторной корреляционно-регрессионной модели. В ходе экспертной оценки показателей, оказывающих влияние на уровни грелина, были выделены и приняты в модель 19 факторов: (X1 – пол, X2 – возраст, X3 – ИМТ, X4 – ОТ/ОБ, X5 – ОТ, X6 – глюкоза (кап.), X7 – глюкоза (вен.), X8 – фруктозамин, X9 – инсулин (тощ.), X10 – С-пептид, X11 – проинсулин, X12 – общий ХС, X13 – ХС ЛПВП, X14 – ХС ЛПНП, X15 – ИА, X16 – НОМА-IR, X17 – САД, X18 – ДАД, X19 – Reciprocal of НОМА). Многофакторный анализ показателей проводился по каждой подгруппе больных, а также в группе контроля. На основании анализа полученных матриц коэффициентов корреляции, ранжирования факторов по убыванию абсолютных значений стандартизованных коэффициентов множественной регрессии, а также оценки совокупного коэффициента корреляции R и остаточной дисперсии линии регрессии  $S^2_{ост}$  получены статистически значимые показатели R – в 1-й подгруппе 0,83, во 2-й подгруппе – 0,89, в 3-й подгруппе – 0,85 и в группе контроля – 0,88.

При оценке значимых показателей в 1-й подгруппе выделено 7 факторов из 19 анализируемых, значимо влияющих в обеих группах на величину грелина (X7 – глюкоза (вен.), X19 – Reciprocal of НОМА, X16 – НОМА-IR, X3 – ИМТ, X9 – инсулин (тощ.), X15 – ИА, X17 – САД); во 2-й подгруппе 5 факторов (X6 – глюкоза (вен.), X17 – САД, X9 – инсулин (тощ.), X13 – ХС ЛПВП, X10 – С-пептид), в 3-й подгруппе – 6 факторов (X3 – ИМТ, X5 – ОТ, X4 – ОТ/ОБ, X7 – глюкоза (вен.), X15 – ИА и X12 – общий ХС) и в контрольной группе 6 факторов (X9 – инсулин (тощ.), X19 – Reciprocal of НОМА, X16 – НОМА-IR, X5 – ОТ, X7 – глюкоза (вен.), X11 – проинсулин).

При сравнении основных выделенных факторов в подгруппах можно заключить, что общими значимыми факторами, оказывающими влияние на грелин, являются уровни гликемии и инсулина, НОМА-IR, в 1-й и 3-й – ИМТ, что подтверждает литературные [7, 9, 10] и описанные нами выше

данные об участии грелина в формировании нарушений углеводного обмена при ожирении. Кроме того, в подгруппах имелась взаимосвязь уровней грелина с показателями липидного обмена – в 3-й подгруппе ( $r = 0,22$ ) с ИА и во 2-й – с ХС ЛПВП ( $r = 0,19$ ), а также в 1-й ( $r = -0,37$ ) и 2-й ( $r = -0,34$ ) подгруппах с показателями САД, что также позволяет предположить его влияние на липидный обмен и АД и согласуется с литературными данными [8, 10, 11].

Результаты многофакторного анализа позволили установить главные факторы, влияющие на величину грелина и оценить степень этого влияния. Учитывая разрешающие способности данной модели, была построена математическая модель, позволяющая спрогнозировать расчет уровней грелина по основным показателям выделенным с учетом получения значимости при  $S^2_{ост\ n} - S^2_{ост\ n-1} \leq 5\%$ , а  $R_n > R_{n-1}$ , используя линейное уравнение –

$$Y_{(x)} = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \dots + a_mx_m, \quad (3).$$

Данная модель значима, имеет высокую информативность и, следовательно, может использоваться для прогноза ( $R^2 = 0,846$ , F-критерий Фишера = 28,762,  $P = 0,006$ ).

В результате проведенного анализа были получены следующие уравнения для 3-х подгрупп и контрольной группы:

для 1-й подгруппы:

$$Y_{(x)} = -25,97 + 48,47 x_7 - 12,9 x_{19} - 32,2x_{16} - 0,85 x_3 + 7,2 x_9 - 7 x_{15} - 0,63 x_{11};$$

для 2-й подгруппы:

$$Y_{(x)} = 20,8 + 8,36 x_6 - 0,7 x_{17} + 0,25 x_9 + 46,1 x_{13} + 3,7 x_{10};$$

для 3-й подгруппы:

$$Y_{(x)} = 342,9 - 1,9 x_3 - 0,17 x_5 - 265,53 x_4 + 3,9 x_7 - 10,13 x_{15} + 13,6 x_{12};$$

для контрольной группы:

$$Y_{(x)} = 120,9 - 23,93 x_9 + 98,62 x_{19} + 125,7x_{16} - 0,23 x_5 - 20,76 x_7 + 1,39 x_{11}.$$

Приведем пример расчета прогнозируемого уровня грелина у больного с ожирением и НТГ: во 2-й подгруппе было выделено 5 факторов (глюкоза (вен.), САД, инсулин (тощ.), ХС ЛПВП, С-пептид). Подставляя в уравнение (для 2-й подгруппы)

показатели больного, получаем предполагаемый уровень грелина.

$$Y = 20,8 + 8,36 \times 6,1 - 0,7 \times 150 + 0,25 \times 20 + 46,1 \times 1,2 + 3,7 \times 3,2 = 38,95 \text{ (нг/мл)}.$$

Таким образом, полученные в нашей работе сведения о взаимосвязи негативной динамики грелина и ожирением, особенно абдоминальной его формы, функционального состояния  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, а также взаимосвязь с показателями АД, жирового обмена (ИА), позволяют рассматривать грелин в качестве «кандидата» в маркеры риска развития СД типа 2 на фоне ожирения. Дальнейшее проспективное обследование наших больных позволит детализировать диагностическую значимость показателей уровней грелина крови.

### Выводы

Выявленные корреляционные взаимосвязи с основными компонентами синдрома ИР, характеризующими абдоминальное ожирение – ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ; показателями углеводного обмена и ИР – базальной инсулинемией и индексами ИР – НОМА-IR ( $r = 0,60$ ;  $p < 0,01$ ), Reciprocal of НОМА-IR ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,05$ ), позволяют расценивать гипогрелинемию как компонент, участвующий в формировании МС.

По результатам комплексного обследования выделены основные факторы формирования нарушений углеводного обмена и предложены расчетные методы, позволяющие определить группы вероятного риска возникновения СД типа 2 и прогнозирования уровней грелина на основании многофакторного корреляционно-регрессионного анализа, используя линейное уравнение  $Y_{(x)} = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \dots + a_mx_m$ .

### Библиографический список

1. Аметов, А.С. Ожирение–эпидемия XXI века / А.С. Аметов // Тер. архив. – 2002. – № 10. – С. 5-7.

2. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 / S. Wild [et al.] // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 1047-1053.

3. Alberti, K.G. The metabolic syndrome / K.G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 1415-1428.

4. Grundy, S.M. Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease / S.M. Grundy // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89, № 6. – P. 2595-2600.

5. Insulin-dependent modulation of plasma ghrelin and leptin concentrations is less pronounced in type 2 diabetic patients / C. Anderwald [et al.] // Diabetes. – 2003. – Vol. 52. – P. 1792-1798.

6. The influence of insulin on circulating ghrelin. / D.E. Flanagan [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2003 – Vol. 284. – P. 313-316.

7. Кобринский, Б.А. Значение визуализации данных при компьютерной обработке в медицине / Б.А. Кобринский // Вестник АМН СССР. – 1988. – № 8. – С. 92-97.

8. Plasma resist in, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance / J.V. Silha [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2003. – Vol. 149 – P. 331-335.

9. Biological, Physiological, Pathophysiological, and Pharmacological Aspects of Ghrelin / A.J. Van der Lely [et al.] // Endocr. Rev. – 2004. – Vol. 25, № 3. – P. 426-457.

10. Roles of leptin and ghrelin in the loss of body weight caused by a low fat, high carbohydrate diet / D.S. Weigle [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88. – P. 1577–1587.

11. Ghrelin levels correlate with insulin levels, high-density lipoprotein cholesterol, but not with ginger, menopausal status or cortisol levels in humans / J.Q. Purnell [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88, № 12. – P. 5747-5752.

**O.V. Chernish, I.V. Bliznec**

**PECULIARITIES OF BASAL LEVELS OF GHRELIN DEPENDING ON BASIC  
MANIFESTATIONS OF METABOLIC SYNDROME**

A complex study of clinical-laboratory, instrumental and anthropometrical parameters was performed for 135 patients aged 35-55 with abdominal obesity and different carbohydrate metabolism disorders. While studying the correlations of ghrelin levels with diagnostically significant for metabolic syndrome parameters there were detected the negative correlation between the ghrelin levels fasting and insulin resistance indices of HOMA-IR, the positive with insulin resistance indices of Reciprocal of HOMA-IR, the negative with indicators of atherogenicity index as well as with indicators of total cholesterol; the statistically significant correlation with other parameters of fat metabolism was not detected. Taking into consideration the influence of many factors on ghrelin levels there was performed multifactor correlation-regression analysis and there was proposed to use design method allowing to prognose ghrelin levels on the basic indicators allocated taking into account the importance.

**Key words:** *patients, abdominal obesity, insulin, ghrelin, broken glucose tolerance, type 2 diabetes*

*Поступила 15.09.10*

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОЙ  
РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ  
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ФОРМ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**  
*ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения»,  
г. Минск, Беларусь*

Проведено обследование 1829 больных дифференцированными формами рака ЩЖ. Изучено состояние сердечнососудистой, дыхательной, костной, иммунной и регуляторных систем (тиреоидная, симпатoadреналовая), окислительного метаболизма, психоэмоционального статуса, качества жизни. Установлены клинико-лабораторные проявления дезадаптирующих состояний в раннем послеоперационном периоде, которые сохраняются в последующие годы и протекают на фоне хронического окислительного стресса, повышенного уровня цитокинов в крови. Определена их патогенетическая связь с осложнениями лечения, супрессивной терапией, содержанием катехоламинов, факторами прогноза заболевания. Выявлено снижение качества жизни в различных аспектах жизнедеятельности вследствие дезадаптирующих состояний, а также особенностей центральной и мозговой гемодинамики, внешнего дыхания и тиреоидного статуса, что ассоциировано со снижением участия в трудовой деятельности. С учетом результатов клинико-патогенетического исследования разработаны алгоритм и методология комплексной медицинской реабилитации после хирургического лечения дифференцированных форм рака ЩЖ.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, сердечно-сосудистая и дыхательная системы, окислительный метаболизм, иммунитет, комплексная медицинская реабилитация

### **Введение**

В настоящее время в мире и в Республике Беларусь регистрируется рост распространенности дифференцированных форм рака щитовидной железы (ЩЖ) [1, 2, 3]. Лечение этой патологии сопряжено с травмой, стрессом, изменением метаболических процессов поскольку включает удаление опухоли и регионарных лимфатических узлов, супрессивную гормональную и нередко лучевую терапию [2, 3, 12]. Кроме того, при выполнении хирургического лечения возможны осложнения, доля которых по данным различных авторов колеблется от 4 до 52% [2, 3, 4, 8]. Также прием супрессивных доз левотироксина натрия может приводить к субклиническому тиреотоксикозу, усугублять тяжесть соматической патологии, увеличивать кардиоваскулярный риск, способствовать снижению костной массы [1, 5, 9, 16]. Однако результативность супрессивной терапии левотироксином натрия остается недоста-

точной, так как более чем у 40% пациентов искомого результата не достигается [7, 12]. Необходимо принять во внимание данные о значении состояния иммунной и антиоксидантной систем в обеспечении противоопухолевой защиты [6, 13, 14]. В то же время эффективность терапии возрастает в ходе комплексной медицинской реабилитации, направленной на различные клинико-патогенетические звенья дезадаптации [10]. Помимо этого, обучение правилам самоконтроля течения болезни способствует достижению результата [10, 11]. В связи с этим, для улучшения эффективности лечения пациентов, прооперированных по поводу дифференцированных форм рака щитовидной железы, возрастает потребность в реабилитационных мероприятиях. Это и определило необходимость разработки методологии медицинской реабилитации после хирургического лечения с целью повышения эффективности лечения при данной патологии.