

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 612.015.39: 617.762.7

Взаимосвязи компонентов метаболического синдрома с уровнем гормонов, вовлеченных в регуляцию метаболизма жировой ткани

А. Ю. Бабенко¹, Г. А. Матвеев¹, Т. И. Алексеенко¹,
И. В. Деревницкий², М. А. Кокина¹, Е. В. Шляхто¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Матвеев Георгий Александрович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: +7(812)702-55-95,
E-mail: zx5000@mail.ru

Статья поступила в редакцию
18.09.19 и принята к печати 02.12.19.

Резюме

Актуальность. Метаболический синдром (МС) — патологическое состояние, которое характеризуется абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью (ИР), артериальной гипертензией (АГ) и дислипидемией (ДЛП). МС способствует развитию сахарного диабета 2-го типа, ишемической болезни сердца, инсульта и других сердечно-сосудистых событий. В настоящее время уделяется большое внимание изучению факторов, лежащих в основе его развития, в том числе гормонов, вовлеченных в жировой метаболизм. Изучение изменения уровня гормонов, оказывающих влияние на метаболизм жировой ткани при МС, а также исследование взаимосвязей этих изменений с различными компонентами МС необходимы для разработки эффективных методов его лечения. **Целью** нашего исследования стало изучение взаимосвязи различных компонентов МС с уровнем гормонов, влияющих на метаболизм жировой ткани у пациентов, страдающих ожирением. **Материалы и методы.** В исследование было включено 88 пациентов с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м²) (26 мужчин; 62 женщины), средний возраст $42,0 \pm 11,2$ года, средняя масса тела $109,7 \pm 25,1$ кг, ИМТ $= 37,9 \pm 6,2$ кг/м², у 60 пациентов выявлена ДЛП, у 12 пациентов зафиксировано нарушение углеводного обмена в виде нарушения толерантности к глюкозе по результатам перорального глюкозотолерантного теста, у 22 пациентов диагностирована АГ. Всем пациентам была выполнена оценка уровня гормонов, вовлеченных в регуляцию жирового метаболизма (глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1), глюкозозависимый инсулиотропный пептид (ГИП), грелин, лептин, адипонектин), липидограммы (общий холестерин (ХС), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности, триглицериды (ТГ)), глюкозы венозной плазмы натощак, инсулина, рассчитан индекс НОМА-ИР. **Результаты.** Уровни лептина и ГПП-1 были повышены при МС по сравнению со здоровыми людьми, а уровни грелина, адипонектина и ГИП снижены. У женщин отмечались более значимое повышение лептина и менее выраженное снижение грелина, чем у мужчин. ИМТ был положительно взаимосвязан с уровнем инсулина, лептина, индексом НОМА-ИР и отрицательно — с уровнем грелина. Окружность талии (ОТ) как основной антропометрический параметр, ассоциированный с висцеральным ожирением, положительно коррелировала с уровнем инсулина и индексом НОМА-ИР и отрицательно — с уровнем грелина и адипонектина. Уровень грелина был в наибольшей степени связан с уровнем глюкозы, а диастолическое артериальное давление (АД) было взаимосвязано с уровнем

нем ГИП. **Выводы.** В настоящем исследовании подтверждены ранее установленные взаимосвязи ИМТ и ОТ с выраженностью ИР (повышение уровня инсулина и индекса НОМА-ИР), лептинорезистентности (повышение уровня лептина) и развитием дефицита адипонектина. Динамика адипонектина и грелина в большей степени была взаимосвязана с висцеральным типом ожирения. Достаточно новыми и требующими дальнейшего изучения явились установленные взаимосвязи уровней ГИП и грелина и взаимосвязь ГИП с уровнем диастолического АД.

Ключевые слова: метаболический синдром, инсулинорезистентность, грелин, лептин, адипонектин, глюкагоноподобный пептид 1, глюкозозависимый инсулиотропный пептид, индекс массы тела, окружность талии, окружность бедер, индекс инсулинорезистентности НОМА

Для цитирования: Бабенко А. Ю., Матвеев Г. А., Алексеенко Т. И., Деревицкий И. В., Кокина М. А., Шляхто Е. В. Взаимосвязи компонентов метаболического синдрома с уровнем гормонов, вовлеченных в регуляцию метаболизма жировой ткани. Артериальная гипертензия. 2019;25(6):639–652. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-639-652

Interrelations of components of metabolic syndrome with the level of the hormones involved in regulation of adipose tissue metabolism

A. Y. Babenko¹, G. A. Matveev¹, T. I. Alekseenko¹, I. V. Derevitskii², M. A. Kokina¹, E. V. Shlyakhto¹

¹ Almazov National Research Centre, St Petersburg, Russia

² ITMO University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Georgy A. Matveev,
Almazov National Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341, Russia,
Phone: +7(812)702–55–95.
E-mail: zx5000@mail.ru

Received 18 September 2019;
accepted 2 December 2019.

Abstract

Background. Metabolic syndrome (MS) is a pathological condition characterized by abdominal obesity, insulin resistance, arterial hypertension (HTN) and dyslipidemia. MS contributes to type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, stroke and other cardiovascular events. Currently, much attention is paid to the study of the underlying factors, including hormones involved in fat metabolism. The changes in the level of hormones affecting the metabolism of adipose tissue in MS, as well as the relationship of these changes with various MS components, should be studied for the development of effective treatment approaches. **Objective.** To study the relationship of various MS components with the level of hormones affecting the metabolism of adipose tissue in patients with MS. **Design and methods.** The study included 88 obese patients (26 males; 62 females), average age $42,0 \pm 11,2$ years, average body weight $109,7 \pm 25,1$ kg, body mass index (BMI) $37,9 \pm 6,2$ kg/m². Dyslipidemia was detected in 60 patients, carbohydrate metabolism disturbance (impaired glucose tolerance) was recorded in 12 patients, and HTN — in 22 patients. All patients underwent an assessment of the level of hormones involved in the regulation of fat metabolism (glucagon-like peptide 1 (GLP-1), glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP), ghrelin, leptin, adiponectin), lipid profiles (cholesterol, high-density lipoprotein, low density lipoprotein, triglyceride), fasting venous plasma glucose, insulin. The HOMA-IR index was calculated. **Results.** Levels of leptin and GLP-1 were increased in MS compared with healthy people, and levels of ghrelin, adiponectin, and GIP were reduced. Women showed a more significant increase in leptin and a less pronounced decrease in ghrelin

than in men. BMI positively correlated with the level of insulin, leptin, the HOMA-IR index and negatively with the level of ghrelin. Waist circumference correlated positively with insulin levels and the HOMA-IR index and negatively with ghrelin and adiponectin levels. Ghrelin was associated with glucose level and diastolic blood pressure correlated with the GIP level. **Conclusions.** Our study confirms the previously established relationships between BMI and waist circumference with the severity of insulin resistance (increased insulin levels and the HOMA-IR index), leptin resistance (increased leptin levels) and the development of adiponectin deficiency. The dynamics of adiponectin and ghrelin were more closely related to the visceral type of obesity. The established relationships between the levels of GIP and ghrelin and relationship of GIP with diastolic blood pressure require further investigation.

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, ghrelin, leptin, adiponectin, glucose-dependent insulinotropic peptide, glucagon-like peptide 1, body mass index, waist circumference, hip circumference, HOMA-IR index

For citation: Babenko AY, Matveev GA, Alekseenko TI, Derevitskii IV, Kokina MA, Shlyakhto EV. Interrelations of components of metabolic syndrome with the level of the hormones involved in regulation of adipose tissue metabolism. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(6):639–652. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-639-652

Введение

Метаболический синдром (МС) — патологическое состояние, характеризующееся абдоминальным (висцеральным) ожирением, инсулинорезистентностью (ИР), артериальной гипертензией (АГ), дислипидемией (ДЛП) (гипертриглицеридемия и снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)), нарушениями углеводного обмена, а также формированием протромботического и провоспалительного статуса [1]. Его компоненты являются независимыми факторами риска развития таких заболеваний, как сахарный диабет 2-го типа (СД2) и атеросклеротические заболевания сердца и сосудов (ишемическая болезнь сердца, инсульт, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей и другие) [2]. В настоящее время уделяется большое внимание изучению факторов, лежащих в основе развития МС. Учитывая тот факт, что висцеральное ожирение является самым ранним компонентом МС, дисфункция висцеральных адипоцитов и изменение продукции ими адипоцитокинов входят в число основных кандидатов на эту роль. В настоящее время не вызывает сомнений значение нарушения чувствительности адипоцитов к инсулину и лептину в формировании гиперинсулинемии, гиперлептинемии [3, 4] и дефицита адипонектина [5], характерных для МС. Уровни адипонектина и лептина обратно пропорциональны друг другу и связаны с индексом массы тела (ИМТ) и другими компонентами МС. Так, по данным Н. Yanai и Н. Yoshida (2019), уровень этих адипоцитокинов был связан с уровнем в плазме apoB-48, apoC-III и триглицеридов (ТГ) ($p < 0,05$), в отличие от других адипоцитокинов (резистин, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли альфа) [5]. Адипонектин увеличивает ЛПВП и уменьшает ТГ, выступая как маркер нарушения метаболизма ТГ [6]. Адипонектин также участвует в регуляции артериального давления

(АД) через центральные и эндотелий-зависимые механизмы и обратно взаимосвязан с уровнем АД и риском АГ. Согласно метаанализу [7], адипонектин тормозит продукцию глюкозы печенью, и его низкий уровень рассматривают как предиктор развития СД2 [5]. В последние годы активно изучается роль других гормонов, вовлеченных в жировой метаболизм, таких как грелин, глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1), глюкозозависимый инсулино-тропный пептид (ГИП).

Грелин, хорошо известный как орексигенный гормон, вовлеченный в регуляцию аппетита, в последнее время привлек внимание исследователей как потенциальный регулятор метаболизма липидов и глюкозы. Однако некоторые его эффекты, в частности, влияние на липолиз в жировой ткани, были продемонстрированы *ex vivo*, но не *in vivo* [8]. Подавляющее большинство исследователей свидетельствует, что уровень грелина натощак значительно снижен при ожирении по сравнению с людьми без избытка массы тела [9]. Низкий уровень грелина натощак, как и отсутствие его адекватного снижения в постпищевом статусе у пациентов с ожирением [10] и СД2 [11], также может быть объяснен формированием резистентности к этому гормону. При этом степень нарушения продукции грелина коррелирует с количеством висцерального жира и выраженностью ИР [12]. Кроме ИМТ, уровень грелина, по данным отдельных исследований, связан с уровнем липидов [13]. Между тем складывается впечатление, что направленность влияния — со стороны повышения уровня ТГ, которое вызывает нарушение чувствительности к грелину [14] и лептину [15]. По данным У. Мао с соавторами (2016), у здоровых людей и людей с АГ без ожирения уровень грелина обратно пропорционально коррелировал с уровнем АД [16]. При этом он был положительно связан с уровнем АД у женщин с ожирением, хотя

отрицательная связь с ИМТ была более значимой [17]. Уровень лептина был одинаково высок при ожирении, независимо от наличия АГ [17].

ГПП-1 недавно привлек к себе внимание исследователей как гормон, играющий важную роль в секреции инсулина в ответ на стимуляцию, прежде всего глюкозой. Жирные и желчные кислоты также могут стимулировать его секрецию [18, 19], что указывает на вовлеченность ГПП-1 в метаболизм липидов. Следует отметить, что инсулин и лептин также стимулируют выработку ГПП-1, по данным экспериментальных исследований [20], но сохранены ли эти эффекты при ожирении, в условиях инсулин- и лептинрезистентности, не вполне ясно. В свою очередь, ГПП-1 и грелин находятся во взаимомодулирующих отношениях: ГПП-1 рассматривают как ингибитор продукции грелина [21], а грелин в недавних исследованиях *in vitro* проявил себя как положительный модулятор секреции ГПП-1 [22]. Таким образом, у людей без ожирения между уровнем ГПП-1 и грелином отмечается отрицательная взаимосвязь. Между тем у пациентов с ожирением из-за нарушения описанных взаимосвязей отмечена положительная корреляция уровней ГПП-1 и грелина [10, 24]. Клинические исследования, оценивающие ответ ГПП-1 у людей с нормальной массой тела и с ожирением, показали, что увеличение массы тела может вызвать функциональный дефицит ГПП-1, что облегчает поддержание фенотипа ожирения. Так, в исследовании М. Yamaoka-Tojo и соавторов (2010) уровень ГПП-1 у пациентов с МС был повышен и коррелировал с уровнем ТГ и количеством компонентов МС [25]. Продemonстрированный в ряде исследований факт, что физиологические дозы ГПП-1 уменьшают аппетит и количество потребляемой пищи только у людей с нормальной массой тела, а для получения аналогичных эффектов у пациентов с ожирением требуется введение супрафизиологических доз ГПП-1 [24–26], подтверждает наличие резистентности к этому гормону при ожирении. Изучение ответа адипоцитов белой жировой ткани показало, что ГПП-1 сильно стимулировал липолиз в адипоцитах, изолированных из подкожной абдоминальной жировой ткани пациентов с тяжелым ожирением [27], но не оказывал никакого эффекта на липолиз подкожной абдоминальной жировой ткани у здоровых волонтеров [28]. Эти результаты также достаточно убедительно указывают на наличие резистентности к ГПП-1 при ожирении. Инфузия ГПП-1 усиливает NO-зависимую вазодилатацию и снижает АД [29]. Предполагается, что снижение АД у пациентов с сахарным диабетом может быть также обусловлено стимулирующим эффектом ГПП-1 на натрийурез [30]. Однако эффекты ГПП-1

на АД до конца не определены, а имеющиеся данные противоречивы [30–32].

Еще один инкретин — ГИП, помимо глюкозо-зависимой регуляции продукции инсулина и глюкагона, способствует аккумуляции энергии, прямо действуя на жировую ткань [33], и вовлечен в метаболизм липидов [34]. ГИП регулирует обмен ТГ и участвует в депонировании липидов в подкожной жировой ткани [35–36]. Он может стимулировать поступление ТГ из кровотока, увеличивая их депонирование в адипоцитах [36]. Данные о продукции ГИП при ожирении, МС и СД2 тоже весьма противоречивы. По данным одних исследователей, уровень ГИП повышен у пациентов с СД2 [37], в других работах идентифицирован нормальный [38] или немного сниженный [39] уровень ГИП. Не обнаружено прямой связи между ожирением и уровнем ГИП у людей. Но при этом есть данные, что уровень ГИП также был повышен у пациентов с ожирением и МС, но не был связан с количеством компонентов МС [24]. Между тем уровень ГИП, так же, как и уровень других гормонов, регулирующих жировой метаболизм, может быть зависим от уровня ТГ: у пациентов с СД2 более высокий уровень ГИП был ассоциирован с более высоким уровнем ТГ как натощак, так и после приема пищи [35, 37]. Экспрессия рецептора ГИП в подкожной жировой ткани снижена при ожирении, и передача сигналов рецептора ГИП нарушается при ИР и при ожирении [40]. Кроме того, ГИП также может снижать чувствительность жировой ткани к инсулину [41]. В свете этих данных неожиданной оказалась выявленная в исследовании ADDITION-PRO ассоциация высокого уровня ГИП натощак с низкой концентрацией холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) независимо от пола и с более высокой концентрацией ХС ЛПВП у женщин [35]. Однако, проводя ассоциацию с данными о влиянии уровня ТГ на чувствительность тканей к лептину, грелину и инсулину, можно предположить, что именно высокий уровень ТГ является причиной последующих гормональных изменений — резистентности к инсулину и к ГИП. Из компонентов МС в наименьшей степени изучены взаимосвязи АД с ГИП. Единичные экспериментальные исследования продемонстрировали повышение АД при снижении уровня ГПП-1 и ГИП и вазодилатацию — при повышении [42, 43]. Однако недостаток клинических данных очевиден.

Подводя итог, можно отметить, что различные исследования обычно были сосредоточены на взаимосвязях между отдельными гормонами и отдельными компонентами МС. В результате сложная интегрированная эндокринная реакция на избыток

жира в организме и ее эффект на развитие остальных компонентов МС не были должным образом проанализированы. Накопленные к настоящему времени данные указывают на то, что чувствительность к гормонам, вовлеченным в жировой метаболизм и соответственно являющимся кандидатами на роль маркеров МС, существенно нарушена при ожирении и/или гипертриглицеридемии, и характер взаимосвязей также часто изменен. Поэтому **целью** настоящего исследования стала комплексная оценка взаимосвязей уровней ряда наиболее значимых гормонов, вовлеченных в жировой метаболизм с различными компонентами МС.

Материалы и методы

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (протокол № 63 от 14.04.2014). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты в возрасте от 18 до 60 лет были обследованы на наличие компонентов МС: оценены ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$, наличие или отсутствие АГ, нарушений углеводного обмена в виде нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), ДЛП.

Критерии включения: 1) мужчины и женщины старше 18 лет; 2) ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$. Критерии не включения: 1) наличие клинически значимой сопутствующей патологии; 2) наличие сахарного диабета; 3) прием препаратов, влияющих на массу тела (антидепрессанты, нейролептики, аноретики и тому подобное) и уровень гликемии; 4) изменение в режиме приема препаратов для лечения АГ, ДЛП; 5) хирургическое лечение ожирения в анамнезе.

Дизайн: поперечное одномоментное исследование.

При включении в исследование всем пациентам выполнялся физикальный осмотр: измерение роста (см), массы тела (кг), с расчетом ИМТ по формуле: масса тела (кг)/рост² (м²), оценкой окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ) (см) и расчетом соотношения ОТ/ОБ.

Были взяты образцы крови натощак для оценки уровня глюкозы в плазме натощак, липидного профиля, уровня инсулина натощак.

Оценку биохимических параметров проводили с использованием автоматического анализатора (Cobasc311, автоматизированный биохимический анализатор, Германия) и коммерческих наборов (наборы реагентов, Roche, Швейцария). Референсные значения для различных биохимических параметров: глюкоза в плазме натощак (3,30–6,10 ммоль/л) с диапазоном измерения 0,11–41,1 ммоль/л; общий ХС с диапазоном измерения 0,1–20,7 ммоль/л и нор-

мальным значением 3,50–5,00 ммоль/л; ТГ сыворотки с диапазоном измерения 0,1–10,0 ммоль/л и нормальным значением $< 1,77 \text{ ммоль/л}$; ЛПВП с диапазоном измерения 0,08–3,12 ммоль/л и нормальным значением $> 1,20 \text{ ммоль/л}$. Уровень инсулина в сыворотке крови измеряли с использованием автоматического анализатора (Cobase 411, Roche, полностью автоматизированный биохимический анализатор, Швейцария) и с использованием коммерческих наборов Insulin Elecsys (Cobase, Roche, Швейцария), с диапазоном измерения 1,39–6945 МкМЕ/мл и нормальным значением 17,8–173,0 пмоль/л. Коэффициент пересчета пмоль/л $\times 0,144 = \text{мкМЕ/мл}$.

Индекс НОМА-ИР был использован для расчета ИР по формуле:

$$\frac{\text{Глюкоза} \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right) \times \text{Инсулин} \left(\frac{\text{мкМЕ}}{\text{мл}} \right)}{22,5}$$

Кроме того, у всех пациентов была выполнена оценка уровня гормонов, вовлеченных в регуляцию жирового метаболизма (ГПП-1, ГИП, грелин, лептин, адипонектин) натощак. Уровень грелина, адипонектина, ГПП-1 и ГИП в плазме крови, а лептина — в сыворотке крови измеряли с помощью иммуноферментного анализа с использованием автоматического анализатора (BioRad 680-монитор, автоматизированный анализатор, США).

Для грелина (коммерческий набор BCM Diagnostics, США) диапазон измерения 0,0–1000 пг/мл, для ГПП-1 (коммерческий набор BCM Diagnostics, США) диапазон измерения 0,0–25,0 пг/мл, чувствительность 0,04 пг/мл, для адипонектина (коммерческий набор BioVendor, Румыния) диапазон измерения 0,026–100 мкг/мл, коэффициент чувствительности 0,026 мкг/мл, для ГИП (коммерческий набор ELISA Kit for Gastric Inhibitory Polypeptide, Cloud-CloneCorp, США) диапазон измерения 61,7–5000 пг/мл, коэффициент чувствительности $< 23,9 \text{ пг/мл}$, для лептина (коммерческий набор для проведения иммуноферментного анализа (ИФА), DBC, Канада) диапазон измерения от 2,0 до 11,0 нг/мл, чувствительность 0,5 нг/мл.

Учитывая влияние на уровень грелина таких факторов, как продолжительность сна, фаза менструального цикла, температура воздуха, пациенты были предупреждены о необходимости спать не менее 7 часов, женщины репродуктивного возраста — приходить на обследование в лютеиновую фазу менструального цикла.

Всего в исследование было включено 88 пациентов с ожирением (ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$): 26 мужчин и 62 женщины. Средний возраст $42,0 \pm 11,2$ года (табл. 1).

Таблица 1

**ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ,
ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ**

Исследуемые параметры		Пациенты, n = 88	Референсные или целевые интервалы, где применимо
Возраст, годы		42,0 ± 11,15	—
Масса тела, кг		109,67 ± 25,08	—
ИМТ, кг/м ²		37,88 ± 6,22	< 25
ОТ, см	Мужчины	126,44 ± 18,68	< 90
	Женщины	111,5 ± 15,54	< 84
ОБ, см	Мужчины	123,23 ± 20,07	—
	Женщины	120,32 ± 11,44	—
Глюкоза натощак, ммоль/л		5,4 ± 0,76	3,3–6,1
Инсулин натощак, пмоль/л		162,87 ± 123,5	17,8–173,0
НОМА-IR		5,91 ± 6,02	< 2,77
ОХС, ммоль/л		5,12 ± 1,1	< 4,5
ХС ЛПВП, ммоль/л	Мужчины	1,03 ± 0,27	> 1,0
	Женщины	1,34 ± 0,39	> 1,2
ХС ЛПНП, ммоль/л		3,2 ± 0,9	< 1,8
ТГ, ммоль/л		1,5 ± 0,78	< 1,7
САД, мм рт. ст.		128,8 ± 24,32	< 140
ДАД, мм рт. ст.		74,0 ± 11,07	< 85

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 2

**УРОВНИ ГОРМОНОВ, ВОВЛЕЧЕННЫХ В МЕТАБОЛИЗМ ЖИРОВОЙ ТКАНИ
В ОБСЛЕДОВАННОЙ ГРУППЕ, И ИХ РЕФЕРЕНСНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ**

Показатель		Пациенты, n = 88	Референсные интервалы
Адипонектин, мкг/мл	Мужчины	6,02 (3,0; 12,6)	> 6
	Женщины	7,0 (3,5; 14,3)	9–12
Лептин, нг/мл	Мужчины	28,8 (6,3; 158,0)	0,5–13,8
	Женщины	81,18 (31,1; 155,39)	1,1–27,6
Грелин, нг/мл		5,13 (0,49; 36,5)	8,5–16,6

Таблица 3

**УРОВНИ ИНКРЕТИНОВ И ГРЕЛИНА В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ
ПО СРАВНЕНИЮ С ГРУППОЙ КОНТРОЛЯ**

Показатель	Пациенты с ожирением, n = 88	Группа контроля, n = 19	p
ГПП-1 натощак, нг/мл	4,5663 (0,14; 36,52)	0,2 (0,0; 0,54)	0,000062
ГИП, пг/мл	250,724 (57,67; 710,2)	607,91 (37,42; 1117,21)	0,004
Грелин, пг/мл	6,3894 (0,49; 36,5)	8,07 (0,53; 19,601)	0,012

Примечание: ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1; ГИП — глюкозозависимый инсулиотропный пептид.

Таблица 4

**УРОВНИ АДИПОЦИТОКИНОВ, ИНКРЕТИНОВ И ГРЕЛИНА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

Показатель	Значение в группе	Женщины	Мужчины
Адипонектин, мкг/мл	7,17 (3,0; 14,3)	7,9 (3,5; 14,3)	6,02 (3,0; 12,6)
ГПП-1, нг/мл	4,57 (0,14; 36,52)	4,64 (1,04; 36,52)	4,4 (0,14; 14,83)
ГИП, пг/мл	250,72 (57,67; 710,2)	250,72 (57,67; 710,2)	250,72 (58,68; 551,85)
Грелин натошак, нг/мл	6,39 (0,49; 62,31)	7,39 (0,82; 36,5)	4,26 (0,49; 14,78)*
Лептин, нг/мл	71,67 (6,31; 158,0)	84,028 (31,1; 155,39)	45,0 (6,3; 158,0)**

Примечание: ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1; ГИП — глюкозозависимый инсулиотропный пептид; * — p между уровнем у мужчин и женщин $< 0,0056$; ** — p между уровнем у мужчин и женщин $< 0,000007$.

Учитывая влияние на уровень всех исследуемых гормонов — ИМТ, пола, липидов и гликемии — и отсутствие общепринятых нормальных значений у ГПП-1 и ГИП, в исследование была включена группа здоровых людей, сопоставимых по возрасту и соотношению полов с группой пациентов с ожирением, но не имевших избытка массы тела, нарушений липидного и углеводного обмена, с нормальным уровнем АД: 19 человек — 5 мужчин (26,3%) и 14 женщин (73,7%), ИМТ от 22 до 25 кг/м², уровень глюкозы натощак $< 6,0$ ммоль/л, средний возраст 48,6 года (от 26 до 65). Уровни изучаемых гормонов у обследованных пациентов с ожирением и референсные интервалы (где применимо) представлены в таблице 2, а уровни ГИП, ГПП-1 и грелина пациентов с МС в сравнении с показателями группы контроля — в таблице 3.

Для части изучаемых гормонов (ГПП-1 и ГИП) диапазон нормальных значений не определен, в связи с чем за норму были приняты уровни данных гормонов, оцененные в группе здорового контроля, — у здоровых людей (с нормальной массой тела, уровнем глюкозы крови, АД, липидов, без известных сердечно-сосудистых и других значимых заболеваний), аналогичного возраста и соотношения полов (табл. 3).

Статистический анализ был проведен с использованием STATISTICA 10 (StatSoft Inc, США) для Windows. Данные были представлены как медиана и перцентили, среднее $\pm$ стандартное отклонение или частоты (%). Все непараметрические данные были проанализированы с помощью критерия хи-квадрат. Был проведен множественный регрессионный анализ, чтобы установить связь между различными параметрами. Различия при $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты

Среди включенных в исследование пациентов преобладали женщины (табл. 1). У всех пациентов

зарегистрировано ожирение: средняя масса тела $109,7 \pm 25,1$ кг, ИМТ $37,9 \pm 6,2$ кг/м². У 60 пациентов (68,2%) выявлена ДЛП, у 12 (13,6%) — нарушение углеводного обмена в виде НТГ, у 22 (25%) — АГ. Уровни ИМТ между мужчинами и женщинами не различались ($p < 0,15$).

При этом уровни инкретинов и адипонектина не различались у мужчин и женщин, а уровни лептина и грелина были существенно выше у женщин ($p < 0,000007$ и $p < 0,0056$ соответственно) (рис. 1).

Учитывая, что дисбаланс гормонов может быть взаимосвязан как с ожирением, так и с его висцеральным характером, были проанализированы уровни гормонов в зависимости от массы тела, ИМТ, ОТ и ОБ как параметров, отражающих характер ожирения. Также была оценена их связь с различными компонентами МС.

Взаимосвязь уровня адипоцитокинов с компонентами МС

Уровень лептина был значимо повышен ($p < 0,001$), а медиана уровня адипонектина была ниже нижнего предела референсных интервалов как у мужчин, так и у женщин (табл. 2, 4), и эти значения были ниже, чем средний уровень адипонектина (20,1 мкг/мл) среди здоровых взрослых без ожирения, проживающих в Санкт-Петербурге [44]. Между средней массой тела, ОТ и уровнем адипонектина отмечалась достаточно сильная отрицательная взаимосвязь (для средней массы тела $r = -0,35$, $p = 0,015$, для ОТ $r = -0,36$, $p = 0,012$) (рис. 2 а, б). При этом связь с ИМТ носила характер тенденции ($r = -0,26$, $p = 0,065$), что свидетельствует о взаимосвязи этого адипоцитокина именно с висцеральным типом ожирения. Адипонектин также слабо положительно коррелировал с уровнем ЛПВП ($r = 0,31$, $p = 0,047$).

Оценка взаимосвязи уровня лептина с антропометрическими и метаболическими параметрами проводилась отдельно для мужчин и женщин, учи-

Рисунок 1. Различия уровня лептина и грелина у мужчин и женщин с метаболическим синдромом

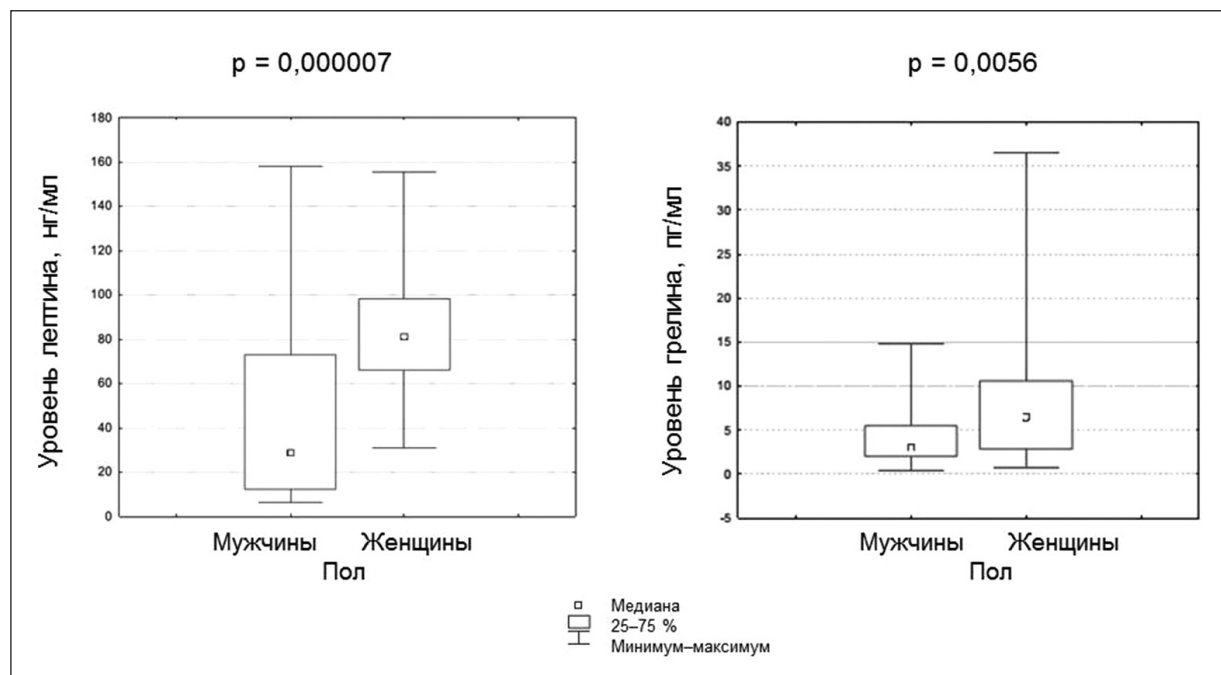


Рисунок 2. Взаимосвязь уровня глюкозозависимого инсулиотропного пептида с индексом НОМА-ИР

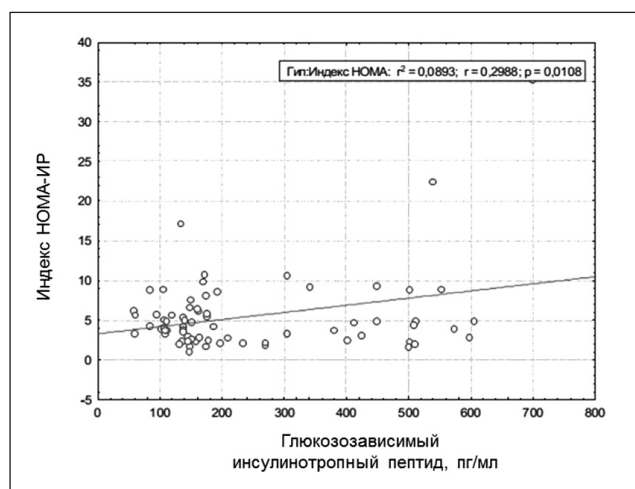


Рисунок 3. Взаимосвязь глюкагоноподобного пептида 1 с массой тела у мужчин с метаболическим синдромом

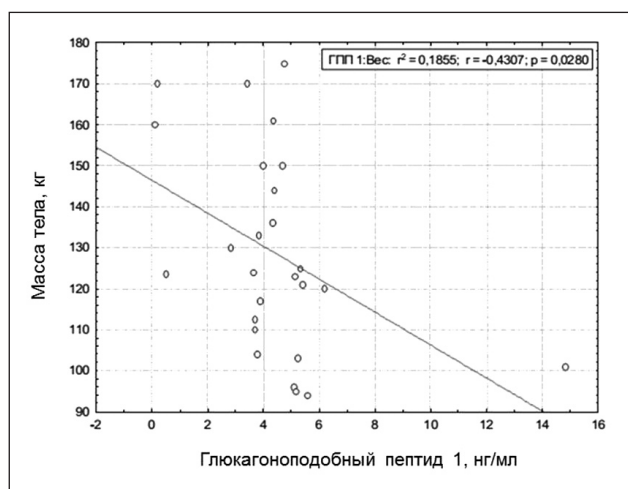
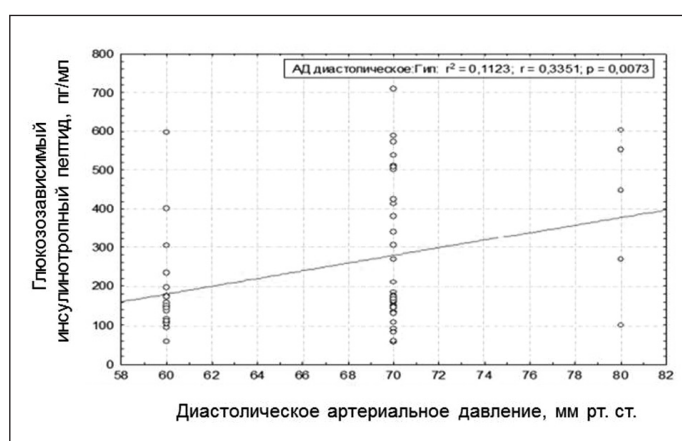


Рисунок 4. Взаимосвязь уровня глюкозозависимого инсулиотропного пептида с уровнем диастолического артериального давления у нормотензивных пациентов с метаболическим синдромом



тывая существенные различия в его уровне в зависимости от пола. В результате уровень лептина как в группе мужчин, так и (в меньшей степени) в группе женщин был сильно прямо взаимосвязан со средней массой тела ($r = 0,67$, $p < 0,001$ для мужчин, $r = 0,49$, $p < 0,001$ для женщин), ИМТ ($r = 0,71$, $p < 0,001$ для мужчин, $r = 0,49$, $p < 0,001$ для женщин), ОТ ($r = 0,56$, $p = 0,003$ для мужчин, $r = 0,32$, $p = 0,015$ для женщин), ОБ ($r = 0,57$, $p = 0,002$ для мужчин, $r = 0,45$, $p < 0,001$ для женщин). При этом в группе мужчин определялась сильная взаимосвязь лептина с параметрами, отражающими ИР, — индексом НОМА-ИР ($r = 0,7$, $p = 0,01$) и уровнем инсулина ($r = 0,63$, $p = 0,03$).

Взаимосвязь инкретинов с различными компонентами МС

Уровень ГПП-1 у пациентов с МС был значимо выше, чем у здоровых людей контрольной группы ($p = 0,00062$), а уровень ГИП, напротив, был значимо ниже ($p = 0,004$). Уровень ГИП был взаимосвязан с индексом НОМА-ИР ($r = 0,299$, $p = 0,011$) (рис. 2), что, вероятно, указывает на его значительный вклад в уровень инсулина в крови.

Для ГПП-1 определялись пол-специфичные взаимосвязи с массой тела и уровнем липидов. Уровень этого инкретина у мужчин был сильно и значимо отрицательно взаимосвязан со средней массой тела ($r = -0,43$, $p = 0,028$) (рис. 3), в то время как у женщин эти связи были незначимы. ГПП-1 также был положительно взаимосвязан с ЛПВП ($r = 0,25$, $p = 0,036$) и отрицательно — с ТГ ($r = -0,26$, $p = 0,025$). Уровень диастолического АД был взаимосвязан с уровнем ГИП ($r = 0,33$, $p = 0,007$) в группе пациентов без АГ (рис. 4).

Во всей группе не обнаружилось четких взаимосвязей уровня инкретинов с параметрами углеводного обмена, однако в изолированной группе с предиабетом была выявлена сильная положительная взаимосвязь уровня ГПП-1 с уровнем инсулина ($r = 0,8$, $p = 0,017$) и индексом НОМА-ИР ($r = 0,84$, $p = 0,01$) (рис. 5).

Взаимосвязь уровня грелина с различными компонентами МС

Уровень грелина натощак был значимо ниже у пациентов с МС по сравнению как с референсными интервалами, так и с показателями группы здорового контроля ($p = 0,012$) (табл. 3, 4). Уровень грелина был слабо отрицательно связан со средней массой тела ($r = -0,23$, $p = 0,034$) и ОТ пациентов ($r = -0,24$, $p = 0,026$). Связь с ИМТ носила характер тенденции ($r = -0,2$, $p = 0,088$). Можно сказать, что как адипонектин, так и грелин были

негативно связаны с выраженностью висцерального ожирения.

Неожиданным оказалось, что из всех изученных гормонов уровень грелина был в наибольшей степени связан с уровнем глюкозы натощак ($r = -0,38$, $p = 0,0005$) (рис. 6).

Из взаимосвязей уровней гормонов, вовлеченных в метаболизм жиров и глюкозы, представляет интерес обнаруженная отрицательная связь уровня грелина и ГИП ($r = -0,41$, $p < 0,001$) (рис. 7). Эта взаимосвязь представляется достаточно логичной, учитывая высокую вовлеченность обоих гормонов в жировой метаболизм.

Еще одной неожиданной находкой нашего исследования явилось отсутствие каких-либо значимых взаимосвязей между уровнями лептина, грелина, ГИП и уровнями большинства липидов (общий ХС, ЛПНП, ТГ, липопротеины очень низкой плотности).

Обсуждение

Проведенный нами анализ взаимосвязи уровня ряда гормонов, которые в последние годы активно изучаются как маркеры эндокринного дисбаланса при МС, показал, что разные гормоны связаны с различными компонентами МС. Наибольшее число взаимосвязей, выявленных практически для всех изученных гормонов, было получено для ожирения и ИР. Так же, как и в большинстве более ранних исследований, мы обнаружили повышение лептина и снижение адипонектина у пациентов с ожирением, при этом уровень адипонектина был связан прежде всего с висцеральным типом ожирения.

Уровень грелина натощак был снижен у пациентов с МС. Эти данные совпадают с результатами большинства исследователей, которые также отмечают низкий уровень грелина натощак при ожирении. Наличие отмеченной в нашем исследовании отрицательной корреляции между ИМТ и уровнем грелина также подтверждает эти результаты. В нашем более раннем исследовании [45] и работах других авторов [12] обнаруживалось отсутствие адекватного снижения уровня грелина в постпищевом статусе у пациентов с высокими степенями ожирения (ИМТ выше 35 кг/м^2) и СД2, что указывает на развитие резистентности к грелину при ожирении. При этом выраженная взаимосвязь уровня грелина и адипонектина именно с ОТ — маркером висцерального типа ожирения, указывает на развитие резистентности к грелину и дефицит адипонектина именно при висцеральном ожирении. Таким образом, полученные в нашем исследовании данные подтверждают результаты А. Katsuki с соавторами (2004), показавшими, что степень нарушения про-

Рисунок 5. Взаимосвязь уровня глюкагоноподобного пептида 1 с уровнем инсулина и индексом НОМА-ИР у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе

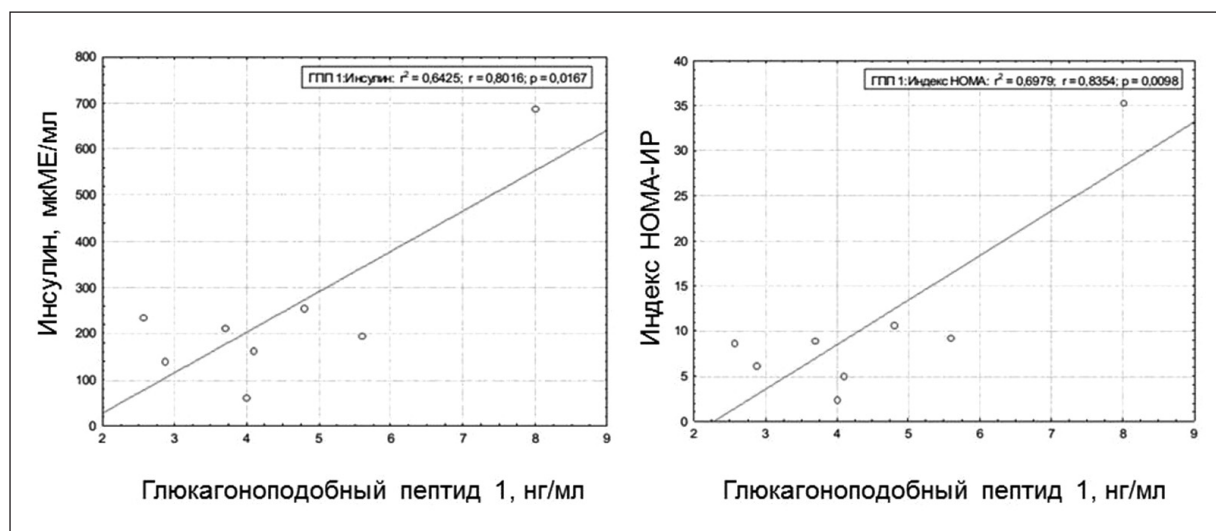


Рисунок 6. Взаимосвязь грелина с уровнем глюкозы крови натощак

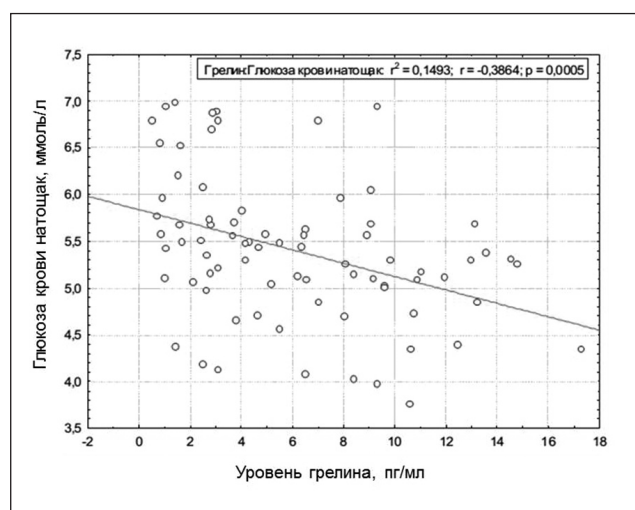
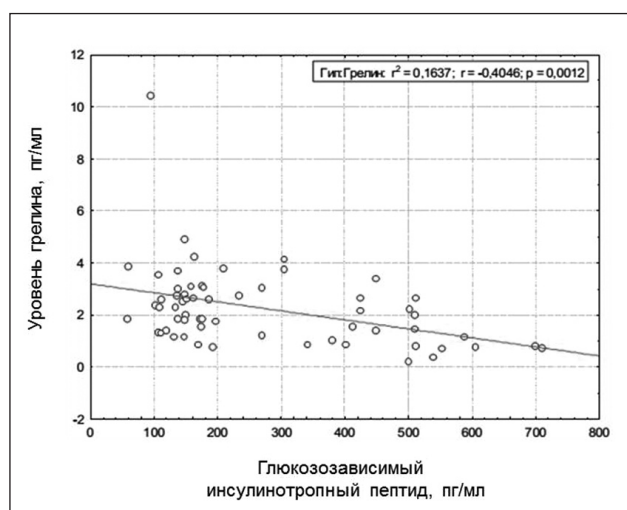


Рисунок 7. Взаимосвязь грелина и глюкозозависимого инсулиотропного пептида



дукции грелина коррелирует с количеством висцерального жира и выраженностью ИР [12]. И если резистентность к грелину и дефицит адипонектина представляют собой характеристики именно синдрома ИР, то высокий уровень лептина ассоциирован с ожирением, и резистентность к нему нарастает вместе с выраженностью ожирения, а не только синдрома ИР.

Изменения уровня инкретинов в нашем исследовании носили разнонаправленный характер. Уровень ГПП-1 был повышен у пациентов с МС по сравнению с группой здорового контроля, а уровень ГИП — снижен. Данные других исследований дают весьма противоречивые результаты об уровнях инкретинов при ожирении и СД2. Так, в исследовании M. S. Hussein и соавторов (2014) уровень ГПП-1 был значительно снижен у пациентов с ожирением по сравнению со здоровым контролем, и от-

рицательно коррелировал с ИМТ, ОТ и НОМА-ИР [46]. В исследовании M. Yamaoka-Tojo и соавторов (2010), как и в нашем исследовании, был отмечен высокий уровень ГПП-1, который нарастал параллельно с числом компонентов МС [25]. В других исследованиях не было обнаружено значимых различий в уровне ГПП-1 натощак, но отмечалось уменьшение степени прироста уровня ГПП-1 после углеводистой пищи при ожирении [47], и ухудшение ответа нарастало по мере увеличения ИМТ, статуса нарушений углеводного обмена [48] и при наличии неалкогольной жировой болезни печени [49]. Пациенты с СД2 и наиболее серьезным предиабетом (сочетание гипергликемии натощак и НТГ) имели худший ответ по сравнению с пациентами с НТГ, изолированной гипергликемией натощак и в наибольшей степени — с людьми с нормогликемией. Описанные различия могут быть связаны с различиями

ем в используемых методиках (общий или активный ГПП-1) и влиянием таких факторов, как возраст, наличие или отсутствие других компонентов МС, прежде всего нарушений углеводного обмена. Так, в ADDITION-PRO Study уровень ГПП-1 натощак был выше у пациентов с нарушениями углеводного обмена по сравнению с пациентами с нормогликемией. Согласно нашим данным, повышение уровня ГПП-1 у пациентов с предиабетом опосредуется его эффектами на уровень инсулина в крови и ИР. Изменение уровня липидов, прежде всего ТГ — еще один фактор, который мог повлиять на результаты. Кроме того, в исследованиях, изучавших уровень ГПП-1 натощак и в постпищевом статусе у пациентов с СД2, все чаще звучит мысль о наличии различных фенотипов сахарного диабета с различным уровнем ГПП-1. Логично предположить, что различия в фенотипе ожирения (распределение жира в различных областях тела, подкожно или висцерально, отношение количества подкожного и висцерального жира) также могут сопровождаться различиями в уровне инкретиннов. Выявленная взаимосвязь уровня ГПП-1 у мужчин с ОТ в определенной степени подтверждает это предположение.

Данные по уровню ГИП при МС немногочисленны и также носят противоречивый характер. Некоторые исследования демонстрируют гиперсекрецию ГИП при ожирении [50] и МС [25], которая может быть связана с компенсаторной гиперсекрецией инсулина, направленной на преодоление резистентности к инсулину [51]. Сложность изучения уровня ГИП обусловлена многоуровневыми влияниями как на уровень ГИП, так и на компоненты МС различных факторов. Так, в исследовании ADDITION-PRO была выявлена зависимость характера взаимосвязи уровня ТГ и ГИП от уровня инсулина у женщин: в условиях гиперинсулинемии уровень ТГ был наиболее высок при высоком уровне ГИП, а при низком уровне инсулина, наоборот, уровень ТГ был самым низким при высоком ГИП [35]. В нашем исследовании уровень ГИП был снижен и отрицательно связан с уровнем грелина, что может объясняться как топикой и последовательностью их секреции, так и возможным регулирующим действием со стороны грелина для выработки этого инкретина или снижением чувствительности К-клеток к пищевым стимулам у пациентов с ожирением. После приема пищи у пациентов с нормальной массой тела подавляется секреция грелина в фундальных отделах желудка. Ниже расположенные К-клетки подвздошной кишки, секретирующие ГИП, повышают его продукцию в ответ на поступление нутриентов. Однако характер этих взаимосвязей осложнен как различиями в ответе на различные типы нутриентов

(преимущественно в ответ на жирную пищу), так и изменениями в продукции этих гормонов у пациентов с ожирением. Как уже было отмечено выше, пациенты с ожирением имеют неадекватно низкий уровень грелина натощак и ослабленный его ответ на прием пищи. Ранее в литературе были описаны взаимомодулирующие отношения ГПП-1 и грелина, с ингибирующим действием ГПП-1 на уровень грелина [21] и стимулирующим эффектом грелина на уровень ГПП-1. Однако эти данные были получены в экспериментальных исследованиях. Выявление взаимосвязи уровня грелина и ГИП стало интересной находкой нашего исследования. Еще одним фактором, способным повлиять на результаты и объяснить противоречия, является выявленная взаимосвязь уровня ГИП с уровнем диастолического АД. Из всех компонентов МС взаимосвязи АД с ГИП изучены в наименьшей степени. Имеются лишь единичные экспериментальные исследования [42, 43], продемонстрировавшие повышение АД при снижении уровня ГПП-1 и ГИП и вазодилатацию — при повышении. В этом свете выявленная ассоциация уровня ГИП с диастолическим АД является интересной находкой нашего исследования. Тот факт, что эта взаимосвязь обнаружена у нормотензивных пациентов, может быть объяснена тем, что у пациентов с АД взаимосвязи могут быть изменены терапией, назначенной по поводу АД. Отсутствие учета уровня АД в некоторых исследованиях может объяснять разнородность данных. В отличие от других исследований, мы не обнаружили связи уровня большинства изученных гормонов с уровнем липидов. Возможным объяснением вновь может быть тот факт, что пациенты, имевшие ранее диагностированную ДЛП, получали липидснижающую терапию, которая изменила возможные взаимосвязи.

Выводы

Подводя итог, мы можем заключить, что висцеральное ожирение и МС характеризуются нарушением чувствительности не только к лептину и грелину, что было отмечено в более ранних исследованиях, но и к ГПП-1. Фенотип ожирения, вероятно, оказывает влияние на изменение уровня как адипоцитокинов и грелина, так и инкретиннов. Взаимосвязь с уровнем диастолического АД из инкретинных гормонов была продемонстрирована только для ГИП. Из изученных гормонов с нарушениями углеводного обмена в наибольшей степени был связан уровень грелина. К сожалению, небольшое число пациентов с нарушениями углеводного обмена не позволило нам проанализировать связь изучаемых гормонов с различными его подтипа-

ми — повышенной гликемией натощак, НТГ и их сочетанием. Нельзя исключить, что эти подтипы в различной степени окажутся связаны с уровнями инкретиновых гормонов, регулирующих секрецию инсулина и уровнями адипоцитокинов и грелина, в большей степени связанных с ИР. Отсутствие четких связей нарушений углеводного обмена с инкретинами в нашем исследовании может объясняться тем, что различные подтипы предиабета были включены в одну группу. В целом ограничение нашего исследования заключается в небольшом количестве пациентов, что не позволяет проанализировать на должном уровне все изучаемые компоненты. Между тем даже при небольшом объеме выборки определены сложные и многофакторные связи уровня изученных гормонов с различными компонентами МС.

Финансирование / Financial support

Исследование было выполнено как часть научного проекта, поддержанного грантом Российского Научного Фонда (соглашение № 17–75–30052). / The study was carried out as a part of a research project supported by the Russian Scientific Foundation (agreement № 17–75–30052).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(4):629–636. doi:10.1161/ATVBAHA.107.151092
2. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):399–404. doi.org/10.1210/jc.2006-0513
3. Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, Bardini G, Mencucci A, Pierazzuoli E et al. Glucagon-like peptide (GLP)-1 and leptin concentrations in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2000;17(10):713–719. doi:10.1046/j.1464-5491.2000.00367.x
4. Zhang Y, Scarpace PJ. The role of leptin in leptin resistance and obesity. *Physiol Behav*. 2006;88(3):249–256. doi:10.1016/j.physbeh.2006.05.038
5. Yanai H, Yoshida H. Beneficial effects of adiponectin on glucose and lipid metabolism and atherosclerotic progression: mechanisms and perspectives. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5):1190. doi:10.3390/ijms20051190
6. Chan DC, Watts GF, Ng TW, Uchida Y, Sakai N, Yamashita S et al. Adiponectin and other adipocytokines as predictors of markers of triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Clin Chem*. 2005;51(3):578–585. doi:10.1373/clinchem.2004.045120
7. Kim DH, Kim C, Ding EL, Townsend MK, Lipsitz LA. Adiponectin levels and the risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2013;62(1):27–32. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01453
8. Cervone DT, Sheremeta J, Kraft EN, Dyck DJ. Acylated and unacylated ghrelin directly regulate β -3 stimulated lipid turnover in rodent subcutaneous and visceral adipose tissue ex vivo but not in vivo. *Adipocyte*. 2019;8(1):1–15. doi:10.1080/21623945.2018.1528811
9. Rosická M, Krsek M, Matoulek M, Jarkovská Z, Marek J, Justová V et al. Serum ghrelin levels in obese patients: the relationship to serum leptin levels and soluble leptin receptors levels. *Physiol Res*. 2003;52(1):61–66.
10. Carroll JF, Kaiser KA, Franks SF, Deere C, Caffrey JL. Influence of BMI and gender on postprandial hormone responses. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(12):2974–2983. doi:10.1038/oby.2007.355
11. Babenko AY, Tikhonenko EV, Tsoy UA, Vasilieva EYu. Characteristics of eating behavior and the level of hormones regulating the appetite in patients with type 2 diabetes mellitus and body mass index more than 35. *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):30–38.
12. Katsuki A, Urakawa H, Gabazza EC, Murashima S, Nakatani K, Togashi K et al. Circulating levels of active ghrelin is associated with abdominal adiposity, hyperinsulinemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(5):573–577.
13. Barazzoni R, Bosutti A, Stebel M, Cattin MR, Roder E, Visintin L et al. Ghrelin regulates mitochondrial-lipid metabolism gene expression and tissue fat distribution in liver and skeletal muscle. *Am J Endocrinol Metab*. 2005;288(1):228–235. doi.org/10.1152/ajpendo.00115.2004
14. Banks WA, Burney BO, Robinson SM. Effects of triglycerides, obesity, and starvation on ghrelin transport across the blood-brain barrier. *Peptides*. 2008;29(11):2061–2065. doi:10.1016/j.peptides.2008.07.001
15. Zhao Y, Burkow D, Song B. Mathematically modeling the role of triglyceride production on leptin resistance. In: Patnaik S, Jain V (eds.). *Recent Developments in Intelligent Computing, Communication and Devices — Proceedings of ICCD*. 2017:291–301. (Advances in Intelligent Systems and Computing; Vol. 752). Springer Verlag. doi.org/10.1007/978-981-10-8944-2_35
16. Mao Y, Tokudome T, Kishimoto I. Ghrelin and blood pressure regulation. *Cur Hypertens Reports*. 2016;18(2):15. doi:10.1007/s11906-015-0622-5
17. Oner-Iyidoğan Y, Koçak H, Gürdöl F, Oner P, Issever H, Esin D. Circulating ghrelin levels in obese women: a possible association with hypertension. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007;67(5):568–576. doi.org/10.1080/0036510701210186
18. Albaugh VL, Banan B, Antoun J, Xiong Y, Guo Y, Ping J et al. Role of bile acids and GLP-1 in mediating the metabolic improvements of bariatric surgery. *Gastroenterology*. 2019;156(4):1041–1051.e4. doi:10.1053/j.gastro.2018.11.017
19. Smith NK, Hackett TA, Galli A, Flynn CR. GLP-1: Molecular mechanisms and outcomes of a complex signaling system. *Neurochem Int*. 2019;128:94–105. doi.org/10.1016/j.neuint.2019.04.010
20. Liu S, Liu R, Chiang YT, Song L, Li X, Jin T et al. Insulin detemir enhances proglucagon gene expression in the intestinal L cells via stimulating β -catenin and CREB activities. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;303(6):740–751. doi:10.1152/ajpendo.00328.2011
21. Anini Y, Brubaker PL. Role of leptin in the regulation of glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetes*. 2003;52(2):252–259. doi.org/10.2337/diabetes.52.2.252
22. Hagemann D, Holst JJ, Gethmann A, Banasch M, Schmidt WE, Meier JJ. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) suppresses ghrelin levels in humans via increased insulin secretion. *Regul Pept*. 2007;143(1–3):64–68. doi.org/10.1016/j.regpep.2007.03.002
23. Gagnon J, Baggio LL, Drucker DJ, Brubaker PL. Ghrelin is a novel regulator of GLP-1 secretion. *Diabetes*. 2015;64(5):1513–1521. doi:10.2337/db14-1176

24. Anandhakrishnan A, Korbonits M. Glucagon-like peptide-1 in the pathophysiology and pharmacotherapy of clinical obesity. *World J Diabetes*. 2016;7(20):572–598. doi:10.4239/wjd.v7.i20.572
25. Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Takahira N, Matsunaga A, Aoyama N, Masuda T et al. Elevated circulating levels of an incretin hormone, glucagon-like peptide-1, are associated with metabolic components in high-risk patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:17. doi:10.1186/1475-2840-9-17
26. Cho YM, Fujita Y, Kieffer TJ. Glucagon-like peptide-1: glucose homeostasis and beyond. *Annu Rev Physiol*. 2014;76:535–559. doi:10.1146/annurev-physiol-021113-170315
27. Sancho V, Trigo MV, Martrin-Duce A, Gonzralez N, Acitores A, Arnés L et al. Effect of GLP-1 on D-glucose transport, lipolysis and lipogenesis in adipocytes of obese subjects. *Int J Mol Med*. 2006;17(6):1133–1137. doi.org/10.3892/ijmm.17.6.1133
28. Bertin E, Arner P, Bolinder J, Hagstrom-Toft E. Action of glucagon and glucagon-like peptide-1-(7–36) amide on lipolysis in human subcutaneous adipose tissue and skeletal muscle in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(3):1229–1234. doi.org/10.1210/jcem.86.3.7330
29. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefer J, Bolz SS, Drucker DJ, Husain M. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide-1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide-1 receptor-dependent and — independent pathways. *Circulation*. 2008;117(18):2340–2350. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.739938
30. Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, Zehnder CE, Huber AR, Kreyenbuehl M et al. Glucagon-like peptide-1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):3055–3061. doi.org/10.1210/jc.2003-031403
31. Yamamoto H, Lee CE, Marcus JN, Williams TD, Overton JM, Lopez ME et al. Glucagon-like peptide-1 receptor stimulation increases blood pressure and heart rate and activates autonomic regulatory neurons. *J Clin Invest*. 2002;110(1):43–52. doi:10.1172/JCI15595
32. Yoon JS, Lee HW. Understanding the cardiovascular effects of incretin. *Diabetes Metab J*. 2011;35(5):437–443. doi:10.4093/dmj.2011.35.5.437
33. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2131–2157. doi:10.1053/j.gastro.2007.03.054
34. McIntosh CH, Widenmaier S, Kim SJ. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (Gastric Inhibitory Polypeptide; GIP). *Vitam Horm*. 2009;80:409–471. doi:10.1016/S0083-6729(08)00615-8
35. Møller KL, Vistisen D, Færch K, Johansen NB, Witte DR, Jonsson A et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide is associated with lower low-density lipoprotein but unhealthy fat distribution, independent of insulin: The ADDITION-PRO Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):485–493. doi:10.1210/jc.2015–3133
36. Ebert R, Nauck M, Creutzfeldt W. Effect of exogenous or endogenous gastric inhibitory polypeptide (GIP) on plasma triglyceride responses in rats. *Horm Metab Res*. 1991;23(11):517–521. doi:10.1055/s-2007-1003745
37. Alssema M, Rijkkelijkhuizen JM, Holst JJ, Teerlink T, Scheffer PG, Eekhoff EM et al. Preserved GLP-1 and exaggerated GIP secretion in type 2 diabetes and relationships with triglycerides and ALT. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(4):421–430. doi:10.1530/EJE-13-0487
38. Theodorakis MJ, Carlson O, Michopoulos S, Doyle ME, Juhaszova M, Petraki K et al. Human duodenal enteroendocrine cells: source of both incretin peptides, GLP-1 and GIP. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290(3):550–559. doi:10.1152/ajpendo.00326.2004
39. Vilsbøll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2001;50(3):609–613. doi.org/10.2337/diabetes.50.3.609
40. Ceperuelo-Mallafre V, Duran X, Pachón G, Roche K, Garrido-Sánchez L, Vilarrosa N et al. Disruption of GIP/GIPR axis in human adipose tissue is linked to obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):908–919. doi:10.1210/jc.2013–3350
41. Timper K, Grisouard J, Sauter NS, Herzog-Radimerski T, Dembinski K, Peterli R et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide induces cytokine expression, lipolysis, and insulin resistance in human adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;304(1):1–13. doi.org/10.1152/ajpendo.00100.2012
42. Oshima N, Onimaru H, Matsubara H, Uchida T, Watanabe A, Imakiire T et al. Direct effects of glucose, insulin, GLP-1, and GIP on bulbospinal neurons in the rostral ventrolateral medulla in neonatal Wistar rats. *Neuroscience*. 2017;344:74–88. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.12.039
43. Gao X, Lindqvist A, Sandberg M, Groop L, Wierup N, Jansson L. Effects of GIP on regional blood flow during normoglycemia and hyperglycemia in anesthetized rats. *Physiol Rep*. 2018;6(8):13685. doi:10.14814/phy2.13685
44. Беляева О.Д., Баженова Е.А., Березина А.В., Большакова О.О., Чубенко Е.А., Гаранина А.Е. и др. Уровень адипонектина, показатели липидного и углеводного обменов у пациентов с абдоминальным ожирением. Артериальная гипертензия. 2009;15(3):309–314. [Belyaeva OD, Bazhenova EA, Berezina AV, Bolshakova OO, Chubenko EA, Garanina AE et al. Adiponectin levels, lipid profile and glucose metabolism in patients with abdominal obesity. *Arterial Hypertension*. 2009;15(3):309–314. In Russian].
45. Babenko AY, Savitskaya DA, Kononova YA, Trofimova AY, Simanenkova AV, Vasilyeva EYu et al. Predictors of effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy in patients with type 2 diabetes and obesity. *J Diabetes Res*. 2019;1365162. doi:10.1155/2019/1365162
46. Hussein MS, Abushady MM, Refaat S, Ibrahim R. Plasma level of glucagon-like peptide-1 in obese Egyptians with normal and impaired glucose tolerance. *Arch Med Res*. 2014;45(1):58–62. doi:10.1016/j.arcmed.2013.10.012
47. Ranganath LR, Beety JM, Morgan LM, Wright JW, Howland R, Marks V. Attenuated GLP-1 secretion in obesity: cause or consequence? *Gut*. 1996;38(6):916–919.
48. Færch K, Torekov SS, Vistisen D, Johansen NB, Witte DR, Jonsson A et al. GLP-1 response to oral glucose is reduced in prediabetes, screen-detected type 2 diabetes, and obesity and influenced by sex: the ADDITION-PRO Study. *Diabetes*. 2015;64(7):2513–2525.
49. Matikainen N, Bogl LH, Hakkarainen A, Lundbom J, Lundbom N, Kaprio J et al. GLP-1 responses are heritable and blunted in acquired obesity with high liver fat and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2014;37(1):242–251.
50. Creutzfeldt W, Ebert R, Willms B, Frerichs H, Brown JC. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) and insulin in obesity: increased response to stimulation and defective feedback control of serum levels. *Diabetologia*. 1978;14(1):15–24.
51. Roust LR, Stessin M, Go VLW, O'Brien PC, Rizza RA, Service FJ. Role of gastric inhibitory polypeptide in postprandial hyperinsulinemia of obesity. *Am J Physiol*. 1988;254(6Pt1):E767–74. doi.org/10.1152/ajpendo.1988.254.6.E767

Информация об авторах

Бабенко Алина Юрьевна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель НИЛ диабетологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0559-697X;

Матвеев Георгий Александрович — аспирант, НИЛ диабетологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2695-4924;

Алексеев Татьяна Игоревна — аспирантка, младший научный сотрудник НИЛ диабетологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4376-3721;

Деревицкий Илья Владиславович — инженер Национального центра когнитивных разработок, ИТМО, ORCID: 0000-0002-8624-5046;

Кокина Мария Александровна — врач лабораторной диагностики клиники диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шляхто Евгений Владимирович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

Author information

Alina Y. Babenko, MD, PhD, DSc, Chief Researcher, Head, Research Laboratory of Diabetology, Institute of Endocrinology, Almazov National Research Centre, ORCID: 0000-0002-0559-697X;

Georgy A. Matveev, MD, Postgraduate Student, Research Laboratory of Diabetology, Institute of Endocrinology, Almazov National Research Centre, ORCID: 0000-0002-2695-4924;

Tatiana I. Alekseenko, MD, Postgraduate Student, Junior Researcher, Research Laboratory of Diabetology, Institute of Endocrinology, Almazov National Research Centre, ORCID: 0000-0003-4376-3721;

Ilya V. Derevitskii, Engineer, National Center for Cognitive Development, National Center for Cognitive Technologies, ITMO University, ORCID: 0000-0002-8624-5046;

Maria A. Kokina, MD, Laboratory Diagnostics Specialist, Clinical Diagnostic Laboratory, Almazov National Research Centre;

Evgeny V. Shlyakhto, MD, PhD, DSc, Professor, Director General, Almazov National Research Centre, ORCID: 0000-0003-2929-0980.