



К. А. ТАРЯНИК

Українська медична стоматологічна академія, Полтава

Роль гормону голоду в регуляції харчової поведінки пацієнтів із хворобою Паркінсона

Мета — оцінити зв'язок між рівнем греліну, індексом маси тіла та перебігом захворювання у пацієнтів із хворобою Паркінсона.

Матеріали і методи. Обстежено 40 пацієнтів із хворобою Паркінсона та 20 осіб без ознак нейродегенеративного захворювання (контрольна група), які перебували на обстеженні та стаціонарному лікуванні в неврологічному відділенні. Пацієнтів розподілили на дві групи залежно від тривалості захворювання: 1-ша ($n = 20$) — у середньому ($12,1 \pm 2,3$) року, 2-га ($n = 20$) — у середньому ($7,3 \pm 1,6$) року. Діагноз установлювали згідно з критеріями Всесвітнього банку мозку Великої Британії. Ступінь тяжкості захворювання визначали за шкалою Хена—Яра. Усім пацієнтам після підписання інформованої згоди проводили загальноклінічне та неврологічне обстеження з оцінкою антропометричних показників (зріст, маса тіла). Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою ВООЗ (1997). Визначали рівень греліну в сироватці крові вранці натще після 12-годинного голодування за допомогою методу імуноферментного аналізу в Науково-дослідному інституті генетичних, імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії.

Результати. У групі пацієнтів з тривалішим перебігом захворювання зафіксували підвищення ІМТ, що можна трактувати як передожиріння або надмірну масу тіла. У групі з меншою тривалістю захворювання відзначили зниження ІМТ, що супроводжувалося втратою маси тіла. У контрольній групі цей показник був у нормі. В обох групах пацієнтів були хворі з різними формами перебігу захворювання, але в другій групі переважали пацієнти з акінетико-ригідною формою захворювання, тобто вони більше страждали від скутості та малорухливості. В нормі рівень греліну підвищується вранці під час настання голоду та знижується після прийому їжі. Схожу картину спостерігали у контрольній групі, в якій вміст греліну вранці був підвищеним. При оцінці рівня греліну в плазмі крові натще у групах пацієнтів зафіксовано незначне зниження показника порівняно з контрольною групою.

Висновки. Встановлено чіткий зв'язок між тривалістю захворювання, індексом маси тіла та рівнем гормону голоду у пацієнтів із хворобою Паркінсона. На початкових етапах розвитку захворювання спостерігається зниження ІМТ, що є прогностично несприятливою ознакою. Коливання рівня греліну може бути пов'язане зі зниженням споживання енергії внаслідок дисфункції шлунково-кишкового тракту, збільшенням енерговитрат, спричиненим моторними виявами захворювання, посиленням метаболізму глюкози при застосуванні препаратів і зміною харчової поведінки пацієнтів.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, грелін, індекс маси тіла.

Хвороба Паркінсона (ХП) — хронічне захворювання, яке прогресує та характеризується втратою дофамінергічних нейронів у зонах, задіяних у руховій координації, що призводить до рухових

розладів. Крім моторних виявів, немоторні порушення передують початку захворювання. Симптоми зі змінами, особливо у травній системі та підтримці маси тіла [11, 14], порушення нюху, сну, запор виникають як на початку захворювання, так і на всіх стадіях [12, 16].

Втрата маси тіла часто спостерігається у пацієнтів з хворобою Паркінсона [3, 5—7, 18, 19].

Поширеність та ризик недоїдання становлять близько 24 і 60% відповідно [19]. Головною причиною цього стану може бути зменшення споживання енергії та/або збільшення витрат енергії внаслідок дисфагії, анорексії, шлунково-кишкової дисфункції, а також ригідності, тремору та леводопа-індукованих дискінезій. Леводопа може посилити метаболізм глюкози, що зумовить збільшення витрат енергії. Депресія, антипаркінсонічні препарати та медичні ускладнення, такі як пневмонія та злоякісні пухлини, рухові порушення з порушенням координації ротової порожнини, труднощі з жуванням можуть призвести до зменшення споживання їжі та зменшення маси тіла при ХП. Неправильне харчування може спричинити незворотні ускладнення, прискорити рухові, поведінкові та вегетативні порушення, значно знижує якість життя пацієнтів.

Відповідальним за регулювання прийому їжі є гіпоталамус, який отримує сигнали від зовнішнього та внутрішнього середовища про потреби в енергії. Одним із гормонів шлунково-кишкового тракту, який безпосередньо впливає на центри голоду та насичення гіпоталамуса, є грелін. Він містить 28 амінокислотних залишків. Є результатом послідовної протеолітичної деградації білкового попередника препогреліну та погреліну. Вперше грелін відкрито у 1999 р. японським вченим Масаясу Коджимом та його колегами [1, 2].

До 70% циркулюючого греліну у людини синтезується ентероендокринними P/D1-клітинами слизової оболонки дна шлунка, частина виробляється клітинами клубової, тонкої та дванадцятипалої кишок [1, 13], невелика кількість — підшлунковою залозою, печінкою, плацентою, яєчками, гіпофізом, легенями, нирками, щитоподібною залозою, лімфоїдними органами та клітинами імунної системи [13]. Крім цього, в аркуатних ядрах гіпоталамуса, які є важливими структурами в реалізації ефектів греліну, також виявлено невелику кількість грелінпродукувальних нейронів.

Індекс маси тіла пацієнтів впливає на прогресування ХП. В експериментальних умовах установлено, що при ХП ожиріння спричиняє втрату нейрональних клітин дофаміну в чорній речовині [4], а ожиріння в осіб середнього віку та діабет 2 типу значно підвищують рівень захворюваності на ХП [15, 8]. На відміну від ожиріння обмеження вживання калорій послаблює нейротоксичність, спричинену 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридином, як у мишей [8], так і у приматів [17]. Обмеження калорійності їжі у мавп може затримати процес старіння, а у людей — уповільнити прогресування захворювання на ХП. Роль греліну тісно пов'язують із патогенезом розвитку захворювання. Цей гормон розглядають як перспективний для лікування нейродегенеративних захворювань.

Мета роботи — оцінити зв'язок між рівнем греліну, індексом маси тіла та перебігом захворювання у пацієнтів із хворобою Паркінсона.

Матеріали і методи

Обстежено 40 пацієнтів із ХП та 20 осіб без ознак нейродегенеративного захворювання, які перебували на обстеженні та стаціонарному лікуванні в неврологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні імені М.В. Скліфосовського та в Центрі для пацієнтів із ХП та іншими нейродегенеративними захворюваннями на базі неврологічного відділення і кафедри нервових хвороб із нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії.

Пацієнтів розподілили на три групи: 1-ша — 20 осіб з тривалістю захворювання в середньому ($12,1 \pm 2,3$) року, 2-га — 20 осіб із тривалістю захворювання в середньому ($7,3 \pm 1,6$) року, 3-тя (контрольна) — 20 осіб без ознак патології.

Діагноз установлювали згідно з критеріями Всесвітнього банку мозку Великої Британії. Ступінь тяжкості захворювання визначали за шкалою Хена — Яра.

Усім пацієнтам після підписання інформованої згоди проводили загальноклінічне та неврологічне обстеження з оцінкою антропометричних показників (зріст, маса тіла). Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою ВООЗ (1997). Визначали рівень греліну в сироватці крові вранці натще після 12-годинного голодування за допомогою методу «конкурентного» імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням стандартного набору реактивів Elisa Kit (CEA991Hu) (США) і набору фірми Cloud-Clone Corp. (США) відповідно до інструкції виробника в Науково-дослідному інституті генетичних, імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали із застосуванням пакета програм IBM SPSS Statistics з обчисленням середньої арифметичної величини (M), середнього квадратичного відхилення (σ) та відношення шансів. Використовували також описові методи. Для перевірки відмінностей між пов'язаними групами пацієнтів застосовували критерій Вілкоксона, для перевірки рівності медіан (Me) між групами пацієнтів — тест Краскела — Уолліса з апостеріорним порівнянням за критерієм Манна — Уїтні, для аналізу ІМТ і віку в групах пацієнтів — параметричний метод ANOVA з поправкою Бонферроні. Результати вважали статистично значущими за умови $p < 0,05$.

Результати та обговорення

У дослідження було залучено пацієнтів з II—III стадією за шкалою Хена — Яра. Середній вік хворих становив ($56,43 \pm 8,17$) року.

Т а б л и ц я 1
Порівняння величини індексу маси тіла та вікових розбіжностей у групах пацієнтів ($M \pm \sigma$)

Група	ІМТ, кг/м ²	Середній вік, роки
Контрольна (n = 20)	22,41 ± 3,37	49,23 ± 9,16
1-ша (n = 20)	27,13 ± 3,59*	59,94 ± 7,97
2-га (n = 20)	19,4 ± 3,93	60,13 ± 10,39*
p (тест ANOVA)	0,042	0,046

Примітка. * Різниця щодо показників контрольної групи статистично значуща ($p < 0,05$; поправка Бонферроні).

Т а б л и ц я 2
Вміст греліну в плазмі крові вранці натще ($Me (Q_1-Q_3)$)

Група	Рівень греліну, пг/мл
Контрольна (n = 20)	1521,21 (1305,2—1666,67)
1-ша (n = 20)	1275,33 (1132,68—1500,87)*
2-га (n = 20)	1215,02 (864,94—1369,66)*
p (тест Краскела—Уолліса)	0,027

Примітка. * Різниця щодо показників контрольної групи статистично значуща ($p < 0,05$; тест Стіла—Дванса).

У 1-й групі пацієнтів відзначено підвищення ІМТ, що можна трактувати як передожиріння, або надмірну масу тіла, порівняно з 2-ю групою та контрольною, в якій ІМТ був у нормі (табл. 1).

У 2-й групі спостерігали зниження ІМТ, що супроводжувалося втратою маси тіла. Причинами втрати маси тіла при ХП можуть бути зниження споживання енергії внаслідок дисфункції шлунково-кишкового тракту, збільшення енерговитрат, зумовлене моторними виявами захворювання (тремором, ригідністю, дискінезіями) або посиленням метаболізму глюкози при застосуванні

Дослідження є частиною науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою «Клінічні, молекулярно-генетичні та нейрофізіологічні особливості перебігу різних форм хвороби Паркінсона» (номер держреєстрації 0119U102848).

Література

1. Кайдашев И. П. Роль молекулярных часов циркадианных ритмов в патогенезе метаболического синдрома // Эндокринология. — 2020. — № 2. — С. 158—170. doi: 10.1038/s41580-019-0179-2.
2. Логинова О. А., Орлова Е. Г., Ширшев С. В. Физиологические эффекты грелина // Вестн. Перм. Ун-та. Сер. Биология. — 2018. — № 4. — С. 443—453.
3. Aldana B. I. Microglia-specific metabolic changes in neurodegeneration // J. Mol. Biol. — 2019. — Vol. 431 (9). — P. 1830—1842. doi: 10.1016/j.jmb.2019.03.006.
4. Balash Y, Peretz C, Leibovich G, Herman T, Hausdorff JM, Giladi N. Falls in outpatients with Parkinson's disease: frequency, impact and identifying factors // J. Neurol. — 2005. — Vol. 252 (11). — P. 1310—1315. doi: 10.1007/s00415-005-0855-3.
5. Beyer P. L., Palarino M. Y., Michalek D., Busenbark K., Koller W. C. Weight change and body composition in patients with Parkinson's disease // Journal of the American Dietetic Association. — 1995. — Vol. 95 (9). — P. 979—983. doi: 10.1016/S0002-8223(95)00269-3.
6. Cersosimo M. G., Raina G. B., Pellene L. A. et al. Weight loss in Parkinson's disease: the relationship with motor symptoms and disease progression // BioMed. Research International. — 2018. — 2018. — P. 6. doi: 10.1016/j.brainres.2018.01.010.
7. Chen H., Zhang S. M., Schwarzschild M. A. et al. Obesity and the risk of Parkinson's disease // Am. J. Epidemiol. — 2004. — Vol. 159 (6). — P. 547—555. doi: 10.1093/aje/kwh059.
8. Choi W. S., Palmite, R. D., Xia Z. Loss of mitochondrial complex I activity potentiates dopamine neuron death induced by

препаратів леводопи. В обох групах були хворі з різними формами перебігу захворювання, але в 2-й групі переважали пацієнти з акінетико-ригідною формою, які більше страждали від скутості та малорухливості.

У нормі рівень греліну підвищується вранці під час настання голоду та знижується після прийому їжі. Схожу картину спостерігали в контрольній групі пацієнтів, в якій вміст греліну вранці був підвищеним.

У групах пацієнтів зафіксували незначне зниження рівня греліну в плазмі крові натще порівняно з контрольною групою. Найнижчий показник відзначено у 2-й групі (табл. 2). Це можна пояснити зміною в харчовій поведінці пацієнтів, порушенням режиму сну та бадьорості, частішим прийомом їжі у вечірній час. Пацієнти із ХП, особливо ті, хто приймає терапію препаратами леводопи, змушені обмежувати прийом білкової їжі до та після прийому препаратів, оскільки це впливає на їх рухові порушення, а отже, прийом їжі пацієнти зміщують на більш вечірній час.

Висновки

Таким чином, встановлено чіткий зв'язок між тривалістю захворювання, індексом маси тіла та рівнем гормону голоду у пацієнтів із хворобою Паркінсона. На початкових стадіях розвитку захворювання спостерігається зниження індексу маси тіла, що є прогностично несприятливою ознакою [10]. Пацієнти зі зниженою масою тіла мають вищий ризик розвитку дискінезій при лікуванні препаратами леводопи в міру прогресування захворювання. Коливання рівня греліну може бути пов'язане зі зниженням споживання енергії внаслідок дисфункції шлунково-кишкового тракту, збільшенням енерговитрат, спричиненим моторними виявами захворювання або посиленням метаболізму глюкози при застосуванні препаратів і зміною харчової поведінки пацієнтів.

- microtubule dysfunction in a Parkinson's disease model // *The Journal of cell biology*. — 2011. — Vol. 192(5). — P. 873—882. doi: 10.1083/jcb.201009132.
9. Chittoor-Vinod V. G., Villalobos-Cantor S., Roshak H. et al. Dietary amino acids impact LRRK2-induced neurodegeneration in Parkinson's disease models // *J. Neurosci.* — 2020. — Vol. 40(32). — P. 6234—6249. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2809-19.2020.
 10. Cumming K., Macleod A. D., Myint P. K., Counsell C. E. Early weight loss in parkinsonism predicts poor outcomes: Evidence from an incident cohort study // *Neurology*. — 2017. — Vol. 89(22). — P. 2254—2261. doi: 10.1212/WNL.0000000000004691
 11. Chung KA, Pfeiffer R. F. Gastrointestinal dysfunction in the synucleinopathies // *Clin. Auton Res.* — 2021. — N 1. — P. 77—99. doi: 10.1007/s10286-020-00745-7.
 12. Fontana L., Ghezzi L., Cross A. H., Piccio L. Effects of dietary restriction on neuroinflammation in neurodegenerative diseases // *J. Exp. Med.* — 2021. — Vol. 218(2). — e20190086. doi: 10.1084/jem.20190086.
 13. Kojima M. Purification and characterization of rat des-Gln14-ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor // *J. Biol. Chem.* 2000. — Vol. 275. — P. 21995—22000. doi: 10.1074/jbc.M002784200.
 14. Pfeiffer R. F. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease // *Curr. Treat Options Neurol.* — 2018. — Vol. 20(12). — P. 54.
 15. Stasi C., Milani S. Non-invasive assessment of liver fibrosis: Between prediction/prevention of outcomes and cost-effectiveness // *World J. Gastroenterol.* — 2016. — Vol. 22(4). — P. 1711—1720. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1711. doi: 10.1083/jcb.201009132
 16. Sun B. H., Wang T., Li N. Y., Wu Q., Qiao J. Clinical features and relative factors of constipation in a cohort of Chinese patients with Parkinson's disease // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* — 2021. — Vol. 12(1). — P. 21—31. doi: 10.4292/wjgpt.v12.i1.21.
 17. Thaler A., Shenhar-Tsarfaty S., Shaked Y. et al. Metabolic syndrome does not influence the phenotype of LRRK2 and GBA related Parkinson's disease // *Sci. Rep.* — 2020. — Vol. 10(1). — P. 9329. doi: 10.1038/s41598-020-66319-9.
 18. Wang Y. L., Wang Y. T., Li J. F. et al. Body mass index and risk of Parkinson's disease: a dose-response meta-analysis of prospective studies // *PLoS One.* — 2015. — Vol. 10(6). — e0131778. doi: 10.1371/journal.pone.0131778
 19. Wu Q, Liu M, Yu M, Fu J. Sex differences in underweight and body mass index in Chinese early de novo patients with Parkinson's disease // *Brain Behav.* — 2020. — Vol. 10(12). — e01893.

Е. А. ТАРЯНИК

Українська медичинська стоматологічна академія, Полтава

Роль гормона голода в регуляції пищевого поведіння пацієнтів з болістю Паркінсона

Цель — оцінити зв'язок між рівнем греліна, індексом маси тіла та течією захворювання у пацієнтів з болістю Паркінсона.

Матеріали і методи. Обстежено 40 пацієнтів з болістю Паркінсона і 20 осіб без ознак нейродегенеративного захворювання (контрольна група), які перебували на обстеженні і стаціонарному лікуванні в неврологічному відділенні. Пацієнтів розділили на дві групи в залежності від тривалості захворювання: 1-я (n = 20) — в середньому (12,1 ± 2,3) роки, 2-я (n = 20) — в середньому (7,3 ± 1,6) роки. Діагноз встановлювали за критеріями Всесвітнього банку мозку Великої Британії. Степінь тяжкості захворювання визначали за шкалою Хена—Яра. Всім пацієнтам після підписання інформованого згоди проводили загальноклінічне і неврологічне обстеження з оцінкою антропометричних показувачів (рост, маса тіла). Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою ВОЗ (1997). Визначали рівень греліна в сироватці крові вранці натощак після 12-годинного голодування за допомогою методу імуноферментного аналізу в Науково-дослідницькому інституті генетических, імунологічних основ розвитку патології і фармакогенетики Української медичинської стоматологічної академії.

Результати. В групі пацієнтів з більш тривалим течією захворювання зафіксували підвищення ІМТ, що можна трактувати як передожиріння, або надлишкову масу тіла. В групі з меншою тривалістю захворювання помітили зниження ІМТ, що супроводжалося втратою маси тіла. В контрольній групі цей показувач був в нормі. В обох групах пацієнтів були хворі з різними формами течії захворювання, але во в другій групі переобладали пацієнти з акінетико-ригідною формою захворювання, то єсть вони більше страждали від скованості і малоподвижності. В нормі рівень греліна підвищується вранці в час настання голоду і знижується після прийому їжі. Подібну картину спостерігали в контрольній групі, в якій вміст греліна вранці був підвищеним. При оцінці рівня греліна в плазмі крові натощак в групах пацієнтів зафіксували незначительне зниження показувача порівняно з контрольною групою.

Висновки. Встановлено чітка зв'язок між тривалістю захворювання, індексом маси тіла і рівнем гормону голоду у пацієнтів з болістю Паркінсона. На початкових етапах розвитку захворювання спостерігається зниження ІМТ, що є прогностически несприятливим ознакою. Колебання рівня греліна можуть бути зв'язані з зниженням витрати енергії внаслідок дисфункції шлунково-кишкового тракту, збільшенням енергозатрат, викликаних моторними проявами захворювання, посиленням метаболізму глюкози при застосуванні препаратів і зміні пищевого поведіння пацієнтів.

Ключові слова: болістю Паркінсона, грелін, індекс маси тіла.

K. A. TARIANYK

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

The role of «hunger hormone» in the regulation of eating behavior in patients with Parkinson's disease

Objective — to evaluate the correlation between ghrelin levels, body mass index and the course of the disease in patients with Parkinson's disease

Methods and subjects. We examined 40 patients with Parkinson's disease and 20 patients without signs of neurodegenerative disease (control group), who were examined and admitted to the neurological department. Patients were distributed into groups: 1 group — 20 patients with a disease duration of 12.1 ± 2.3 years, group 2 — 20 patients with a disease duration of 7.3 ± 1.6 years, group 3 — control, 20 patients without signs of morbidity. The diagnosis was made according to the criteria of the World Brain Bank of Great Britain. The severity of the disease was determined by the Hoehn and Yar scale. All patients, after signing the consent agreement, underwent a general clinical, neurological examination with assessment of anthropometric parameters: height, weight, body mass index. Also, patients underwent laboratory determination of serum ghrelin levels using the method of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) on the basis of the Research Institute of Genetic, Immunological Basis of Pathology and Pharmacogenetics of the Ukrainian Medical Dental Academy.

Results. Studies indicate that in the group of patients with a longer course of the disease (group 1) there was an increase in BMI, which can be interpreted as obesity or overweight, compared with group 2 and control, where the rate was normal. In group 2, where the duration of the disease was shorter, there was a decrease in BMI, accompanied by weight loss of patients. In each group of examined patients there were patients with different forms of the disease, but in the second group patients with akinetic-rigid form of the disease prevailed, so these patients in neurological status suffered more from stiffness, immobility. Normally, ghrelin level rises in the morning during hunger and decreases after eating. A similar picture was observed in the control group of patients, where the rate of morning ghrelin was elevated. When assessing fasting plasma ghrelin levels in groups of patients, there is a slight decrease in the indicator compared with the control group.

Conclusions. There is a clear correlation between the duration of the disease, body mass index and hunger hormone levels in patients with Parkinson's disease. In patients with the initial stages of the disease there is a decrease in body mass index, which is a prognostically unfavorable sign. Fluctuations in ghrelin levels may be associated with decreased energy intake due to gastrointestinal dysfunction, increased energy expenditure caused by motor manifestations of the disease, or increased glucose metabolism with the use of drugs and changes in the eating behavior of patients.

Key words: Parkinson's disease, ghrelin, body mass index.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Таряник К. А. Роль гормону голоду в регуляції харчової поведінки пацієнтів із захворюю Паркінсона // Український неврологічний журнал. — 2021. — № 1—2. — С. 25—29. <http://doi.org/10.30978/UNJ2021-1-2-25>.

Tarianyk KA. The role of «hunger hormone» in the regulation of eating behavior in patients with Parkinson's disease (in Ukrainian). Ukrainian Neurological Journal. 2021;1-2:25-29. <http://doi.org/10.30978/UNJ2021-1-2-25>.