

Лептин и показатели состояния костной ткани у женщин с ожирением в постменопаузе

О.В. Чигарькова, С.А. Бутрова, Л.В. Никанкина, Е.Г. Люльева, Г.А. Мельниченко

ГУ Эндокринологический научный центр РАМН
(дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов), Москва

С наступлением менопаузы более чем у 50% женщин наблюдается увеличение массы тела, причем ожирение либо выявляется впервые, либо отмечается его прогрессирование. Гормональная перестройка организма вследствие возрастной инволюции репродуктивной системы сопровождается изменением композиционного состава тела, способствует формированию постменопаузального метаболического синдрома.

Одним из тяжелых осложнений периода климактерия является постменопаузальный остеопороз, заболевание, в основе которого лежит потеря костной массы, приводящая к развитию таких грозных осложнений, как перелом шейки бедра и позвоночника.

Существует предположение, что ожирение оказывает протективное влияние на костный метаболизм. Во многих исследованиях показано, что ожирение способствует увеличению минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и предупреждает ее потерю в постменопаузе [4,19,17]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что у пациенток с остеопорозом снижена масса жировой ткани при нормальной массе мышечной [9]. В ранее проведенном исследовании нами было обнаружено, что у женщин с ожирением в постменопаузе остеопенический синдром встречается реже, чем у женщин с нормальной массой тела [1]. Многие авторы связывают защитный эффект в отношении развития остеопороза непосредственно с жировой тканью [16,18]. Жировая ткань способна синтезировать множество биологически активных веществ, одним из которых является лептин, обладающий разнонаправленным действием.

В опытах *in vitro* при исследовании культур клеток получены данные, подтверждающие положительное влияние лептина на костную ткань. Стромальные

клетки костного мозга способны дифференцироваться в адипоциты и в остеобласты (клетки ответственные за процесс костеобразования). Введение рекомбинантного лептина в культуру стромальных клеток костного мозга человека, приводит к синтезу лептиновых рецепторов и дифференцировке клеток по линии образования остеобластов. В свою очередь изолированные остеобласты на определенной стадии дифференцировки способны синтезировать лептин и его рецепторы. По-видимому, этим и можно объяснить тот факт, что добавление лептина в культуру остеобластов приводит к увеличению очагов минерализации.

Остеокласты – клетки ответственные за процесс резорбции костной ткани, синтезируются клетками моноцитарного ряда. W. Holloway с соавторами показал, что введение мышиноного лептина в культуру клеток моноцитарного ряда человека снижает остеокластогенез за счет уменьшения количества рецепторов к активатору ядерного фактора – каппа В [10,6]. Таким образом, полученные данные дают основание предположить, что в культуре клеток лептин может стимулировать дифференцировку остеобластов и угнетать остеокластогенез.

Исследование, проведенное на овариоэктомированных крысах, также свидетельствует в пользу костнопротективного действия лептина. Введение лептина, эстрадиола или комбинации этих препаратов животным способствовало снижению потери костной ткани, причем наилучший результат отмечен при применении лептина [3]. Серия экспериментов, проведенных на мышах, дефицитных по гену лептина (*ob/ob*) и гену рецептора к лептину (*db/db*), позволили сделать предположение о двух разнонаправленных воздействиях лептина на костную ткань – центральном и периферическом.

Отрицательное воздействие лептина на костный метаболизм было выявлено в случае повышенной концентрации лептина в спинномозговой жидкости, положительное — при его избыточной концентрации в крови [5]. Подтверждение существования центрального и периферического влияния лептина на костный метаболизм было получено и в других экспериментальных работах [12,18].

В исследованиях по изучению влияния лептина на костный метаболизм человека, получены неоднозначные результаты. T.Thomas с соавторами выявил положительную взаимосвязь между уровнем лептина и МПКТ у женщин, причем с наступлением менопаузы эта связь становилась прочнее. Обнаружена также зависимость между лептином и содержанием карбоксиаминотерминальными телопептидами коллагена I типа (КТТК1) в моче, свидетельствующая об антирезорбтивном действии лептина на костную ткань человека [20]. В то же время имеются исследования, не подтверждающие наличие зависимости между лептином, МПКТ [13,14,11] и маркерами костного метаболизма [7,15]. Ряд авторов утверждает, что лептин не оказывает прямого действия на костные клетки, поскольку не было обнаружено связи между лептином и маркерами костного метаболизма. Хотя, в этих же исследованиях уровень лептина коррелировал с МПКТ [7]. Отсутствие связи лептина с другими факторами, влияющими на костный метаболизм (витамин «D», паратгормон, эстрадиол, дегидроэпиандростендион, гормон роста, инсулиноподобный ростовой фактор-1), позволило исследователям заключить, что протективное действие лептина на костную ткань не зависит от системных и местных регуляторов костного обмена [2]. Таким образом, данные литературы о влиянии лептина на метаболизм костной ткани у человека достаточно разноречивы.

Цель настоящей работы: изучить связь между уровнем лептина и показателями, отражающими состояние костной ткани у женщин с ожирением в постменопаузе.

Материалы и методы

В клинике ГУ ЭНЦ РАМН обследовано 62 женщины с ожирением (ИМТ $36,6 \pm 3,3$ кг/м²), окружность талии (ОТ) $101,5 \pm 4,8$ см, в возрасте от 47 до 65 лет (средний возраст $54,8 \pm 2,7$ лет), длительностью постменопаузы от 5 до 10 лет (средняя продолжительность постменопаузы $7 \pm 1,8$ лет). Композиционный состав тела: жировая масса тела в $44,6 \pm 3,4$ кг, процентное содержание жира в организме $49,3 \pm 4,3\%$, тощая масса тела $45,4 \pm 5,7$ кг.

В исследование не включались женщины с нарушениями функции щитовидной железы, гиперпаратиреозом, эндогенным и экзогенным гиперкортицизмом; получающие заместительную гормональную терапию, а также страдающие хронической почечной, печеночной недостаточностью, синдромом мальабсорбции.

Полученные данные сравнивали с группой контроля, включающей 15 женщин в постменопаузе, без

ожирения (ИМТ $24,2 \pm 2,2$ кг/м²), ОТ $82,5 \pm 3,6$ см, в возрасте от 47 до 65 лет (средний возраст $57,2 \pm 3,2$ лет), продолжительностью постменопаузы 5-10 лет (средняя продолжительность постменопаузы $6,8 \pm 2,4$ лет). Композиционный состав тела: жировая масса $24,7 \pm 4,3$ кг, процентное содержание жира $38,3 \pm 4,5\%$, тощая масса тела $38,0 \pm 3,3$ кг.

В качестве маркеров костеобразования исследовался остеокальцин (ОК) (электрохемилюминесцентный иммуноанализ Elecsys) и определялся уровень общей щелочной фосфатазы (ОЩФ) в сыворотке крови (биохимический анализатор). Резорбтивная активность костной ткани оценивалась при помощи количественного определения С-терминальных телопептидов, образующихся при деградации коллагена первого типа (бета-Cross Laps) с помощью тест-системы «serum Cross Laps One Step Elisa». Содержание дезоксипиридинолина (ДПИД) в утренней моче определялось по отношению к креатинину (Immulite Pyrilinks-D твердофазный хемилюминесцентный иммуноанализ).

Определение ионизированного кальция (Ca) и неорганического фосфата (P) в плазме крови, Ca и P в утренней моче по отношению к креатинину, Ca и P в суточной моче проводилось на биохимическом анализаторе Hitachi 912 (Roche). Определение лептина проводилось методом иммуноферментного анализа в плазменном фотометре Victor (Wallac).

Максимально допустимое значение уровня лептина вычислялось отдельно для каждого обследуемого, в зависимости от ИМТ по формуле ($2,1 \times \text{ИМТ} - 29$).

Плотность костной ткани измерялась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА). Измерения проводились в поясничном отделе позвоночника (L2-L4) и в отдельных зонах проксимального отдела бедренной кости (шейка бедренной кости, большой вертел, область Варда). Для статических расчетов использовались абсолютные значения МПКТ в г/см², изменения МПКТ оценивались по T критерию (величина стандартных отклонений — SD от средних значений «пиковой костной массы») и Z критерию (МПКТ исследуемого субъекта в % от среднепопуляционных возрастных нормативных значений). Композиционный состав тела изучали с помощью ДРА с определением количества и процентного соотношения жировой и тощей тканей, а также процентного содержания жира в организме. Денситометрия осуществлялась при помощи пакета программ на аппарате Эксперт XL фирмы Лунар (США).

Статистическая обработка полученных данных проводилась на IBM-совместимом компьютере с использованием пакета программы Statistica for Windows, версия 5.5. При анализе данных сравнивались изучаемые признаки в основной и контрольной группах и исследовались связи между признаками. Сравнение количественных показателей осуществлялось при помощи критерия Манна-Уитни. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводился с использованием ранговой корреляции Спирмена.

Таблица 1

Показатели кальций-фосфорного обмена, маркеры костного метаболизма в основной и контрольной группах

Показатель	Основная группа (n=62) M±σ	Контрольная группа (n=15) M±σ	Норма
ЩФ, Нь./л	196,5 ± 53,5	228,4 ± 70,6	0 – 270
Ca ⁺⁺ в крови, ммоль/л	1,19 ± 0,08	1,26 ± 0,03	1,03 – 1,29
P в крови, ммоль/л	1,12 ± 0,16	1,22 ± 0,13	0,87 – 1,45
Ca в утр. моче, ммоль/л	0,37 ± 0,25	0,49 ± 0,26	0,10 – 0,80
P в утр. моче, ммоль/л	2,71 ± 0,83	2,65 ± 0,49	1,40 – 3,50
Ca в сут. моче, ммоль/сутки	4,08 ± 2,53	4,04 ± 2,27	2,50 – 7,50
P в сут. моче, ммоль/сутки	27,85 ± 10,15	27,45 ± 11,12	12,9 – 42,05
ДПД, нмоль/нмоль креатинин	7,62 ± 1,76	7,19 ± 1,21	3,0 – 7,4
b-Cross Laps, нг/мл	0,46 ± 0,19	0,55 ± 0,2	0 – 0,58
ОК, нг/мл	27,23 ± 10,17	38,32 ± 21,59	15 – 46
Паратгормон, пг/мл	42,07 ± 8,3	45,04 ± 7,9	8 – 74

Таблица 2

Содержание МПКТ в основной и контрольной группах

Область измерения	Основная группа (n=62) M±σ			Группа контроля (n=15) M±σ		
	BMD, г/см ²	T (SD)	Z (%)	BMD, г/см ²	T (SD)	Z (%)
L2-L4	1,18±0,17	-0,14±1,4	97,9±14,7	0,93±0,17	-2,2±1,4	86,5±15,6
Neck	0,96±0,11	-0,15±0,95	100±10,8	0,85±0,11	-1,07±0,94	99±12,4
Ward	0,78±0,13	-1,1±1,04	93,4±14,9	0,66±0,12	-1,86±0,99	91,5±16
Trochanter	0,830±0,16	0,58±1,04	102±13	0,680±0,12	-1,0±1,1	92±15
Total hip	1,070±0,13	0,59±1,12	106,6±12	0,888±0,13	0,93 ± 1,10	97,7±14,6

Результаты и их обсуждение

В таблице 1 представлены показатели кальций-фосфорного обмена и маркеры костного метаболизма в исследуемых группах.

В обследуемых группах не выявлено изменений биохимических показателей кальций-фосфорного обмена и уровня паратгормона.

В таблице 2 представлены показатели, отражающие уровень МПКТ в изучаемых группах

В таблице 3 представлены полученные данные по содержанию лептина в исследуемых группах.

Таким образом, в нашем исследовании гиперлептинемия выявлена у 91 % женщин с ожирением (n = 57) и 53 % женщин контрольной группы (n = 7).

При сравнении показателей кальций-фосфорного обмена, маркеров костного метаболизма, МПКТ, лептина в основной и контрольной группе было выявлено, что в основной группе уровень кальция (p=0,003) и фосфора (p=0,022) в крови ниже, а уровень лептина выше, чем в контрольной (p<0,00001).

По остальным показателям костного метаболизма статистически значимых различий между группами не выявлено.

В группе женщин с ожирением выявлена положительная зависимость между уровнем лептина, ИМТ и содержанием жировой ткани. Зависимости между уровнем лептина и МПКТ, а также уровнем лептина и маркерами костного метаболизма обнаружено не было. За исключением отрицательной корреляции лептина с уровнем кальция и положительной с уровнем щелочной фосфатазы крови (r=0,007).

Таким образом, у женщин с ожирением уровень лептина статистически значимо превышает норму, имеется значительная положительная зависимость между лептином и щелочной фосфатазой (r=0,007), которая, однако, не является специфическим маркером формирования костной ткани. В связи с этим, полученные нами данные не могут свидетельствовать в пользу положительного влияния гиперлептинемии на костный метаболизм у женщин с ожирением в постменопаузе.

Таблица 3

Содержание лептина у женщин в основной и контрольной группах

	Основная группа (n=62) M±s	Основная группа Максимально допустимое значение лептина M±s	Контрольная группа (n=62) M±s	Контрольная группа Максимально допустимое значение лептина M±s
Лептин, нг/мл	59,9±15,8	47,5±3,4	30,7±14,3	27,5±4,7

Выводы

1. У женщин с ожирением в постменопаузе обнаружена гиперлептинемия в 91% случаев, выявлена положительная корреляция лептина с ИМТ и содержанием жировой ткани в организме.
2. У всех женщин с ожирением в постменопаузе не выявлено зависимости между уровнем лептина и МПКТ, а также маркерами костного метаболизма, что может свидетельствовать об отсутствии костнопротективного влияния лептина.

Заключение

В опытах на лабораторных животных и *in vitro* выявлена защитная роль лептина на костную ткань. Однако исследования влияния лептина на костный метаболизм у людей не дают однозначных результатов. В нашей работе мы также не нашли подтверждения протективного влияния лептина на костный обмен у женщин с ожирением в постменопаузе. В связи с этим необходимо продолжить исследования по выявлению факторов, оказывающих положительное влияние на метаболизм костной ткани у женщин, страдающих ожирением в период постменопаузы.

Литература

1. Мельниченко Г.А., Бутрова С.А., Чигарькова О.В. Ильин А.В. Состояние костной ткани у женщин с ожирением в постменопаузе. // Врач -2004. -№9-С. 32-34.
2. Blain H., Vuillemin A., Guillemin F. et al. (2002) Serum leptin level is a predictor of bone mineral density in postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87,1030-1035.
3. Burguera B., Hofbauer L.C., Thomas T. et al. (2001) Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats. *Endocrinology*, 142, 3546-3553.
4. Dawson-Hughes B, Shipp C, Sadowski L, Dallal G. Bone density of the radius, spine and hip in relation to percent of ideal body weight in postmenopausal women. *Calcif. Tissue Int.* 1987;40:310-314
5. Ducey P., Amling M., Takeda S. et al. (2000) Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell*, 100, 197-207.
6. Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U, Reseland JE (2002) Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling. *J Cell Biochem*, 85:825-836.
7. Goulding A. & Taylor R.W. (1998) Plasma leptin values in relation to bone mass and density and to dynamic biochemical markers of bone resorption and formation in postmenopausal women. *Calcified Tissue International*, 63, 456-458.
8. Harris S, Dallal GE, Dawson-Hughes B. Influence of body weight on rates of change in bone density of the spine, hip, and radius in postmenopausal women. *Calcif. Tissue Int.* 1992;50:19-23.
9. Hassager C, Christiansen C. Influence of soft tissue body composition on bone mass and metabolism. *Bone*. 1989;10:415-419.
10. Holloway W.R., Collier P.M., Aitken C.J. et al. (2000) Leptin inhibits osteoclast generation. *Journal of Bone and Mineral Research*, 15, S174.
11. Iwamoto I, Douchi T, Khosla S et al. (2000) Relationships between serum leptin level and regional bone mineral density, bone metabolic markers in healthy women. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 79:1060-1064.
12. Khosla S. (2002) Leptin-central or peripheral to the regulation of bone metabolism? *Endocrinology*, 143(11):4161-4.
13. Martini G., Valenti R., Giovani S. et al. (2001) Influence of insulin-like growth factor-1 and leptin on bone mass in healthy postmenopausal women. *Bone*, 28, 113-117.
14. Odabasi E., Ozata M., Turan M. et al. (2000) Plasma leptin concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *European Journal of Endocrinology*, 142, 170-173.
15. Rauch F, Blum WF, Klein K et al. 1998 Does leptin have an effect on bone in adult women? *Calcif Tissue Int*, 63:453-455.
16. Reid I., Ames R., Evans M. et al. (1992) Determinants of total body and regional bone mineral density in normal postmenopausal women - a key role for fat mass. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 75, 45-51.
17. Slemenda C, Hui SL, Longcope C, Johnston CC. 1987 Sex; and bone mass. A study of changes about the time of menopause. *Clin Invest*, 80:1261-1269.
18. Steppan C.M., Crawford D.T., Chidsey-Frink K.L., Ke H. & Swick A.G. (2000) Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regulatory Peptides*, 92, 73-78.
19. Stevenson JC, Lees B, Devenport M, Cust MP, Gagner KF. Determinants of bone density in normal women: risk factors for future osteoporosis? *Br. Med. J.* 1989;298:924-928.
20. Thomas T., Burguera B., Melton L.J. et al. (2001) Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. *Bone*, 29, 114-120.