

Изменения базального лептина у лиц с различной степенью нарушения углеводного обмена

Т.В. Мохорт ¹, Е.А. Холодова ², Е.И. Шишко ³

¹Республиканский консультативный эндокринологический центр
(гл. врач — к.м.н., доцент Мохорт Т.В.)

²Белорусская Академия последиplomного образования, г. Минск

³Белорусский Государственный Медицинский Университет

В течение последних 10-15 лет опубликованы многочисленные противоречивые данные в отношении роли функции β -клеток поджелудочной железы и чувствительности к инсулину на уровне периферических тканей в патогенезе СД 2. В настоящее время установлено, что оба феномена — инсулинорезистентность (ИР) и нарушенная секреторная функция β -клеток поджелудочной железы — играют важную роль в патогенезе СД 2 [3]. На начальном этапе развития патологического процесса β -клетки способны вырабатывать даже избыточное количество инсулина в ответ на прием пищи и поддерживать состояние гиперинсулинемии с сохранением нормогликемии. Однако, постоянная стимуляция β -клеток в сочетании с генетическими нарушениями, влияющими на их функциональные возможности, способствуют развитию секреторной дисфункции β -клеток, и вначале это проявляется развитием гипергликемии в постпрандиальный период (нарушенная толерантность к глюкозе). В дальнейшем, при прогрессировании нарушений секреции инсулина β -клетками и сохраняющейся инсулинорезистентности состояние НТГ переходит в СД 2.

Неоспоримым остается факт, что ожирение, является основным фактором риска развития СД 2 и сердечно-сосудистых заболеваний [1,6]. Как показали исследования последних лет, жировая ткань секретирует целый ряд активных молекул — адипоцитокинов, влияющих на потребление пищи, метаболические процессы, т.е. обладающих различными локальными, периферическими и центральными эффектами. Наиболее изученными среди них являются лептин, фактор некроза опухолей, адипонектин. На сегодняшний день установлено, что активность адипоцитов генетически обусловлена и одним из продуктов экспрессии об-гена является гормон пептидной природы — лептин, который секретируется преимущественно клетками белой жировой ткани и осуществляет свое действие на уровне гипоталамуса, регулируя потребление пищи и расход энергии, активность симпатической нервной системы, а также ряд нейроэндокринных функций, обладающих периферическими эффектами.

Большинство исследователей отводят лептину ведущую роль в развитии ожирения. Однако не однозначно решенным остается вопрос относительно участия лептина в развитии патологических состояний, сопровождающих ожирение: инсулинорезистентность, нарушение метаболизма глюкозы, СД 2 [10,13]. Целью данного исследования является определение роли лептина в патогенезе СД 2 на основе изучения лептинового статуса у лиц с различной степенью нарушений углеводного обмена.

Материалы и методы

Для решения поставленной цели нами было обследовано 100 пациентов в возрасте от 25 до 60 лет (32 мужчины и 68 женщин) с факторами риска СД 2 (ожирение, артериальная гипертензия, отягощенная наследственность по данным заболеваний и СД 2). После проведения стандартного глюкозотолерантного теста и его оценки по критериям ВОЗ 1999г. [14], пациентам верифицировали нарушения углеводного обмена (НУО): нарушения гликемии натощак (НТощГ, n=14), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ, n=32), впервые выявленный СД 2 (ВВ СД 2, n=24). У 30 обследуемых уровни тощачовой и постпрандиальной гликемии не превышали нормальных значений, т.е. верифицирована нормальная толерантность к глюкозе (НормТГ). Лица, принимающие препараты, влияющие на углеводный обмен, или имеющие тяжелые соматические заболевания, в исследование не включались. Изучаемые группы пациентов были сопоставимы по возрасту, антропометрическим и функциональным показателям (табл.1).

Всем пациентам определяли содержания базального лептина, инсулина и проинсулина в сыворотке крови после 12-ти часового ночного голодания. Уровни лептина определяли иммуноферментным методом стандартными наборами «DSL 10-23100» фирмы «ACTIVTM» (США). Радиоимунным методом изучали содержание в сыворотке крови иммунореактивного инсулина с помощью набора «DSL 10-1600» фирмы «ACTIV[®]». Концентрацию проинсулина определяли иммуноферментным методом с помощью набора фир-

мы «Easilisa». Для определения инсулинорезистентности использовали математическую модель оценки гомеостаза — НОМА-ИР, определяя по формуле: инсулин натощак (мкЕд/мл) $\times$ глюкоза натощак (ммоль/л) / 22,5 [9]. За пороговое значение ИР, принимали НОМА-ИР, равный 2,77.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерного статистического пакета «Statistica», версия 6.0. В представленной работе в случае распределения, близкого к нормальному, количественные показатели представлялись в виде средних значений (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD). Если распределение не являлось нормальным, данные представляли в виде Me (25p, 75p), min-max, где Me — медиана, 25p-25-й и 75p-75-ый процентиль, min — минимальное и max — максимальное значения. Для оценки внутригрупповой динамики, для случая малых выборок, использовали непараметрический критерий U-теста Манна-Уитни. Отклонение от нормального распределения считали существенным при значении $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмана (r), после чего проводили простой линейный регрессионный анализ с вычислением коэффициента линейной регрессии (R^2). За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Участие лептина в регуляции углеводного обмена интенсивно изучается. Согласно данным многочисленных исследований концентрация лептина зависит от общей массы тела и коррелирует с большинством антропометрических показателей (ИМТ, ОТ/ОБ, ОТ) [2]. Кроме того, значимым фактором, влияющим на уровень лептина, является пол [11]. Для изучения роли базального лептина в патогенезе СД 2, нами была проведена оценка уровней гормона белой жировой ткани у лиц с различной степенью нарушения углеводного обмена (НТощГ, НТГ, ВВ СД 2) в зависимости от пола и массы тела пациентов.

Согласно полученным нами данным (рис. 1), наибольший уровень базального лептина в сыворотке крови наблюдается у лиц с ВВ СД 2, что в 1,3 раза выше, чем у лиц с НТГ ($p < 0,05$) и более чем в два раза превышает уровень данного показателя у пациентов с НТощГ и НормТГ ($p < 0,001$ для обеих групп). У пациентов с НТГ уровень базального лептина в 2 раза превышает данный показатель у лиц с НТощГ и в 1,5 раза — у лиц с НормТГ ($p < 0,05$ для обеих групп). Зарегистрированная базальная гиперлептинемия у лиц с ВВ СД 2 и НТГ, предполагает участие лептина в развитии нарушений метаболизма глюкозы и формирования СД 2.

Аналогичные изменения уровней базального лептина наблюдаются у лиц разного пола (рис. 2). При этом зарегистрированный половой диморфизм прослеживается при различных нарушениях углеводного обмена и совпадает с таковым у здоровых, ранее выявленным М. Saad и соавт. (1997) [11].

По результатам нашего исследования, у женщин и мужчин с ВВ СД 2 уровень лептина достоверно выше, чем у пациентов женского и мужского пола с НТощГ

Таблица 1

Значения ИМТ(кг/м²) и АД (мм рт. ст.) в группах (M $\pm$ SD), n=1522

Показатель	ВВ СД 2	НТГ	НТощГ	НормТГ
N, муж/жен	24 (7/17)	32 (10/22)	14(6/8)	30 (9/21)
Возраст, годы	49,3 $\pm$ 8,9	48,6 $\pm$ 12	46,7 $\pm$ 13,7	47,3 $\pm$ 12,4
Вес, кг	82,2 $\pm$ 16,6	79,6 $\pm$ 11,9	78,4 $\pm$ 11,5	80,7 $\pm$ 15,8
ИМТ, кг/м ²	29,3 $\pm$ 5,4	28,6 $\pm$ 4,5	27,4 $\pm$ 4,9	27,8 $\pm$ 4,2
Индекс ОТ/ОБ	0,84 $\pm$ 0,07	0,83 $\pm$ 0,06	0,83 $\pm$ 0,02	0,83 $\pm$ 0,05
САД, мм.рт.ст.	132,7 $\pm$ 16,3	131,4 $\pm$ 14,7	130 $\pm$ 15,6	130,3 $\pm$ 14,1
ДАД, мм.рт.ст.	85,8 $\pm$ 9,8	85,3 $\pm$ 8,8	84,3 $\pm$ 8,7	84,1 $\pm$ 6,9

($p < 0,05$) и НормТГ ($p < 0,001$ для женщин и $p < 0,05$ для мужчин), т. е. с прогрессированием нарушений углеводного обмена от НТощГ к ВВ СД 2, как у женщин, так и у мужчин уровень базального лептина увеличивается, с сохранением разницы между ними. На основании установленного полового различия в продукции лептина, можно предположить, что у женщин жировая ткань, как висцеральная, так и всего организма в целом, более чувствительна к инсулину или другим субстанциям, стимулирующим продукцию лептина, чем у мужчин.

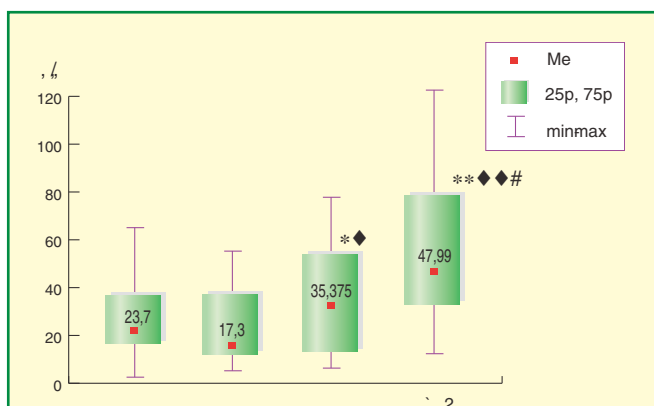


Рис. 1. Уровни базального лептина у лиц с НУО и НормТГ

Примечание. * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$ – vs группа лиц с НормТГ;
♦ - $p < 0,05$, ♦♦ - $p < 0,001$ – vs группа лиц с НТощГ;
- $p < 0,05$ vs группа лиц с НТГ

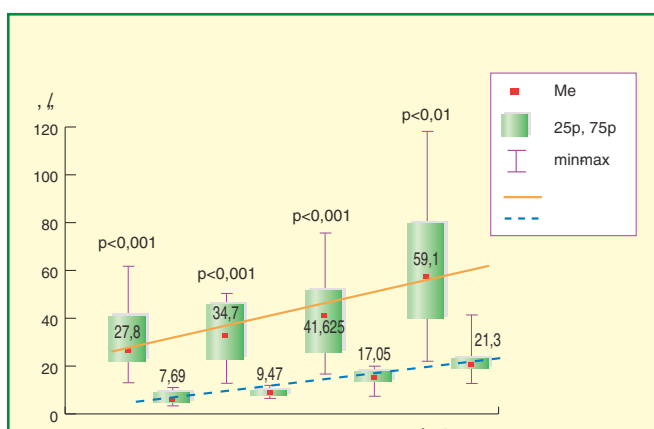


Рис. 1. Уровни базального лептина в зависимости от массы тела

Представляют интерес результаты сравнительного анализа уровней базальной лептинемии у пациентов с нарушением углеводного обмена и различным ИМТ (рис. 3).

Согласно литературным данным, у лиц без нарушения углеводного обмена с увеличением массы тела уровень базального лептина повышается [8]. По результатам нашего исследования (рис. 3), базальная лептинемия повышается наряду с увеличением массы тела и понижением толерантности к глюкозе. Так у лиц с ВВ СД 2 и избыточной массой тела (ожирением) уровень лептина в два раза выше, чем у лиц с НормТГ и аналогичным ИМТ ($p < 0,001$), что частично совпадает с результатами исследования, проведенного Naqee Z. и соавт. (2003) у женщин с СД 2 [7]. У пациентов с НТГ и НТощГ и ИМТ ≥ 25 кг/м² медианы лептинемии бы-

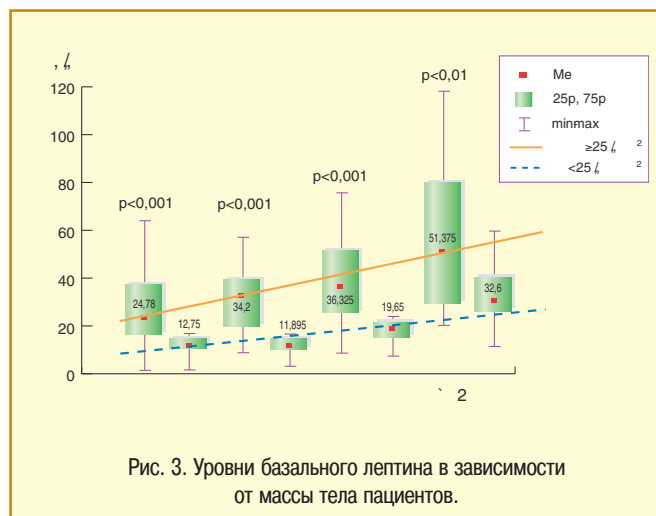


Рис. 3. Уровни базального лептина в зависимости от массы тела пациентов.

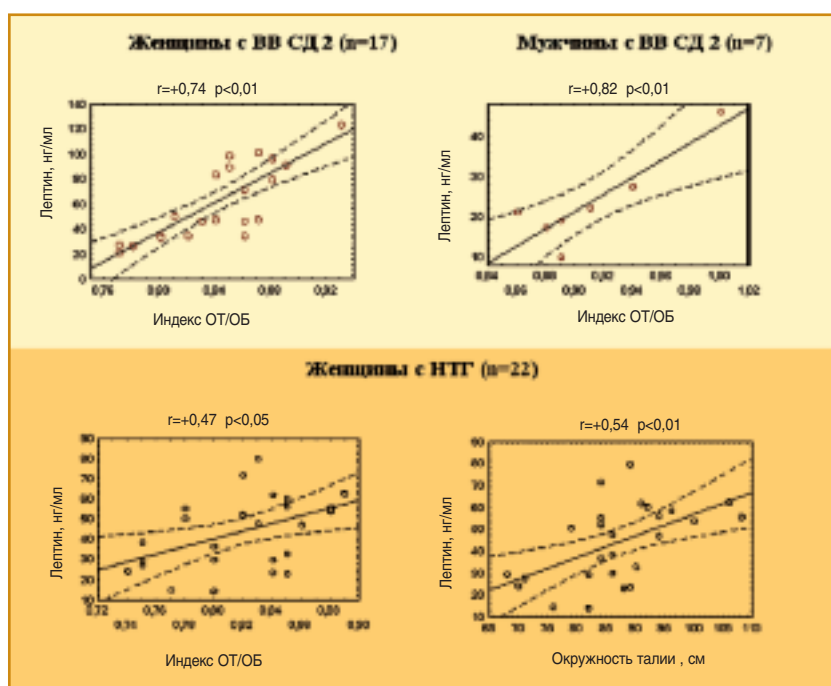


Рис. 4. Корреляционные связи между базальным лептином и индексом ОТ/ОБ и ОТ у женщин с ВВ СД 2 и НТГ и у мужчин с ВВ СД 2

ли практически идентичны друг другу и достоверно различались с аналогичными показателями у лиц с ВВ СД 2 и НормТГ ($p < 0,05$ для каждого). Интересно отметить тот факт, что у пациентов с ВВ СД 2 и нормальной массой тела, концентрация лептина в три раза превышала значения, чем у лиц с НТощГ и НормТГ ($p < 0,001$).

Полученные нами результаты представляются важными по двум причинам: во-первых, получено свидетельство того, что с прогрессированием нарушений углеводного обмена, от НТощГ, через НТГ к ВВ СД 2, как у лиц с избыточной (ожирением), так и нормальной массой тела, уровень базальной лептинемии повышается, что, возможно, является следствием развития лептинорезистентности, а во-вторых, выявленная высокая концентрация гормона белой жировой ткани у лиц с ВВ СД 2 и нормальной массой тела, позволяет считать, что выявленная гиперлептинемия участвует в развитии СД 2.

В клинической эндокринологии остаются разноречивыми сведения о связи лептина с клиническими показателями абдоминального ожирения (ОТ, индексом ОТ/ОБ). По данным Saad M.F. и соавт. у мужчин лептинемия коррелирует с ОТ, окружностью бедер и индексом ОТ/ОБ, а для женщин этот вопрос остается спорным [11]. По результатам нашего исследования, установлено, что связь лептинемии с антропометрическими показателями (ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ) определяется степенью нарушения углеводного обмена и полом пациентов (рис. 4).

Корреляционный анализ по Спирману показал, что лептин оказывает непосредственное влияние на висцеральную и подкожную жировую ткань, причем с прогрессированием нарушений углеводного обмена (от НТощГ, через НТГ к СД 2), данная закономерность усиливается как у мужчин, так и у женщин (табл. 2). Возможно, это связано с тем, что при метаболических нарушениях в организме, несмотря на высокую кон-

центрацию лептина в сыворотке крови, он не способен оказывать контролирующее влияние на формирование ожирения, что вызвано развитием лептинорезистентности. Следует отметить, что у женщин с НормТГ также выявлена корреляционная зависимость между сывороточным лептином и ИМТ, индексом ОТ/ОБ, но только при ИМТ ≥ 25 кг/м².

На сегодняшний день дискуссионным остается вопрос о влиянии лептина на синтез и секрецию инсулина, а также относительно его участия в развитии инсулинорезистентности и СД 2. По данным некоторых исследований установлено, что концентрация лептина определяется инсулинемией как натощак, так и после приема пищи [5]. Однако ряд авторов считают, что гиперлептинемия не является результатом гиперинсулинемии, так как корреляции между содержанием лептина и инсулина после приема пищи не выявлено [4]. В тоже время, выявление связей между лептином, показателями инсулинорезистентности (базальной

инсулинемией и НОМА-ИР) и базальным проинсулином в процессе формирования СД 2, позволит оценить роль лептина в патогенезе данного заболевания.

В результате проведенного нами корреляционного анализа между лептином и показателями инсулинорезистентности (базальным инсулином и НОМА-ИР) установлены достоверные связи, однако данная закономерность наблюдалась только у лиц с ВВ СД 2 и у женщин с НТГ (табл. 3).

Методом множественного регрессионного анализа установлено, что масса тела (ИМТ) и базальный инсулин являются независимыми факторами, влияющими на уровень лептина в сыворотке крови у лиц с нарушением углеводного обмена ($R^2=+0,58$ $p<0,001$). Так как гиперинсулинемия и инсулинорезистентность лежат в основе развития СД 2, то выявленные нами связи между вышеперечисленными гормональными показателями, доказывает координирующую роль лептина в развитии ИР и позволяет расценивать гиперлептемию/лептинорезистентность как одно из ключевых звеньев патогенеза СД 2.

В отличие от групп, основу которых составляют пациенты с нарушением углеводного обмена, у лиц с НормТГ, базальный проинсулин достоверно коррелировал с лептином ($r=+0,42$ $p<0,05$). Полученные нами результаты частично совпадают с данными S. Soderberg и соавт. (2002), согласно которым установлена взаимосвязь базального лептина и проинсулина у мужчин и пременопаузальных женщин с нормальной массой тела [12]. На основании этого можно предположить, что у лиц без нарушения углеводного обмена концентрация проинсулина определяется уровнем лептина в сыворотке крови, но с увеличением массы жировой ткани и прогрессированием ИР, данная связь ослабевает, что, вероятно, обусловлено дисфункцией адипоинсулярной оси у данной категории лиц.

Выводы

1. С прогрессированием нарушений углеводного обмена, от НТГ, через НТГ к манифестации СД 2, уровень базального лептина повышается независимо от пола и массы тела пациентов.
2. Установлено, что связь между базальной лептием и антропометрическими показателями (ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ), определяется степенью нару-

Таблица 2

Статистически значимые коэффициенты корреляции между базальным лептином и ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ

Диагноз	Мужчины		Женщины	
	Показатель	r	Показатель	r
НормТГ			ИМТ*	+0,7 [^]
			ОТ/ОБ*	+0,66**
			ИМТ	+0,68**
НТГ	ИМТ	+0,72*	ОТ	+0,54**
			ОТ/ОБ	+0,47*
ВВ СД 2	ИМТ	+0,86*	ИМТ	+0,73**
	ОТ	+0,79*	ОТ	+0,79 [^]
	ОТ/ОБ	+0,82**	ОТ/ОБ	+0,74 [^]

Примечание. # - только у лиц с ИМТ ≥ 25 кг/м²
* - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, [^] - $p<0,00$; r – коэффициент корреляции Спирмена

Таблица 3

Статистически значимые коэффициенты корреляции между базальным лептином и инсулином, проинсулином, НОМА-ИР

Диагноз	Показатель	r
НормТГ	проинсулин	+0,42*
НТГ	инсулин#	+0,40*
	НОМА-ИР#	+0,43*
ВВ СД 2	инсулин	+0,42*
	НОМА-ИР	+0,40*

Примечание. # - только у женщин; * - $p<0,05$

шения углеводного обмена пациентов и их полом.

Таким образом, выявленные связи базального лептина с показателями инсулинорезистентности (базальной инсулинемией и НОМА-ИР), у лиц с нарушением углеводного обмена, позволили с новых позиций подойти к патогенезу СД 2 и расценивать лептинорезистентность как состояние, лежащее в основе прогрессирования нарушений углеводного обмена.

Литература

1. Аметов А.С. Ожирение – эпидемия XXI века. // Тер архив. – 2002. – № 10. С. 5–7.
2. Терещенко И.В. Лептин и его роль в организме // Проблемы эндокринологии. – 2001. – Т. 47, № 4. – с. 40–46.
3. Cierasi E. Type 2 diabetes: to stimulate or not to stimulate the beta cell. // Metabolism. – 2000. – Vol. 49, N 10. – Suppl. 2. – P. 1–2.
4. Clapham J.C., Smith S. A., Moore G.B. et al. Plasma leptin concentrations and ob gene expression in subcutaneous adipose tissue are not regulated acutely by physiological hyperinsulinemia in lean and obese humans // Int. J. Obes. – 1997. – Vol. 21. – P. 179–183.
5. Cohen B., Novick D., Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. // Science. – 1996. – Vol. 274. – P. 1185–1188.
6. Ferranini E., De Fronzo R.A. The association of hypertension diabetes and obesity: A review // J. Nephrol. – 1989. – Vol. 1. – P. 3–15.
7. Haque Z., Rahman M.A. Serum leptin levels in female patients with NIDDM // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88, N 4. – P. 1664–71.
8. Hube F., Lietz U., Igel M. et al. Difference in leptin mRNA levels between omental and subcutaneous abdominal adipose tissue from obese humans // Horm. Met. Res. – 1996. – Vol. 28. – P. 690–693.
9. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // Diabetologia. – 1985. – Vol. 28. – P. 412–419.
10. Pinkney J.H., Mohamed-Ali V., Goodrick S.J. et al. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects // Diabetes Med. – 1996. – Vol. 13. – P. 20.
11. Saad M.F., Damani S., Gingerich R.L. et al. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration // J. Clin. Endocrinol. – 1997. – Vol. 82, N 2. – P. 579–584.
12. Soderberg S., Ahren B., Eliasson M. et al. The association between leptin and proinsulin is lost with central obesity // Intern. Med. – 2002. – Vol. 252, N 2. – P. 140–148.
13. Widjaja A., Stratton I.M., Horn N.R. et al. UKPDS 20: plasma leptin, obesity, and plasma insulin in type 2 diabetic subjects // J. Clin. Endocrinol. and Metab. – 1997. – Vol. 82, N 2. – P. 654–657.
14. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. WHO/NCD/NCS/1999.2. – World Health Organization, Geneva.