

Керимкулова А.С., Лунегова О.С., Набиев М.П., Миррахимов А.Э., Совхозова Н.А., Юсупова Э.У., Нейез Б., Алдашев А.А., Миррахимов Э.М.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЛЕПТИНА С ОЖИРЕНИЕМ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ У ЭТНИЧЕСКИХ КЫРГЫЗОВ

A.S. Kerimkulova, O.S. Lunegova, M.P. Nabiev, A.E. Mirrakhimov, N.A. Sovhozova, E.U. Yusupova, E. Neyez, A.A. Aldashev, E.M. Mirrakhimov

ASSOCIATION OF SERUM LEPTIN WITH OBESITY AND INSULIN RESISTANCE IN KYRGYZ ETHNIC PATIENTS

УДК: 616.13,004-004.6 (575.2)

Цель: изучение ассоциации содержания лептина в крови с ожирением и инсулинорезистентностью в группе этнических кыргызов. **Материал и методы:** обследованы 319 этнических кыргызов старше 35 лет. Всем пациентам провели общеклиническое, антропометрическое (окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ)) и лабораторное (гликемия натощак, липидный спектр, лептин, инсулин) обследования. Диагноз метаболического синдрома (МС) выставлялся по модифицированным критериям АТРИИ. **Результаты:** все пациенты были распределены на 2 группы: с МС (n=126) и без МС (n=193). В группе с МС средние значения ИМТ, ОТ, индекса НОМА, инсулина и лептина были существенно выше, чем в группе без МС. Выявлена значимая корреляция лептина с ИМТ и индексом НОМА ($r=0,68$ и $0,5$ соответственно; $p<0,001$), а также с инсулинемией и от ($r=0,49$ и $0,35$ соответственно; $p<0,001$). **Выводы:** у этнических кыргызов содержание лептина в крови ассоциируется с общим и абдоминальным ожирением, а также с инсулинорезистентностью.

Ключевые слова: лептин; индекс массы тела; ожирение; инсулинорезистентность; метаболический синдром.

Aim: evaluation of possible association of serum leptin with metabolic syndrome's components in group of ethnic kyrgyz patients. **Materia and methods:** 319 ethnic Kyrgyzes, older than 35 years, were submitted to clinical, anthropometric investigation, and to biochemical analysis (fasting blood glucose, lipid spectrum, leptin and insulin). Metabolic syndrome (MS) was based on ATP III criteria. **Results:** all participants were distributed in two groups: with MS (n=126) and without MS (n=193). Patients with MS had higher levels of body mass index (BMI), waist circumference (WC), HOMA index, serum leptin and insulin than without MS. Significant correlation of serum leptin with BMI and HOMA index ($r=0,68$ and $0,5$ respectively; $p<0,001$), serum insulin and WC ($r=0,49$ and $0,35$ respectively; $p<0,001$) was revealed in ethnic Kyrgyzes. **Conclusion:** increased serum leptin was associated with total and visceral obesity, and insulin resistance in kyrgyz ethnic patients.

Key words: leptin; body mass index; obesity; insulin resistance; metabolic syndrome.

Введение

По данным Всемирной Организации Здравоохранения свыше миллиарда взрослых во всем мире обладают избыточным весом и около 300 миллионов - страдают ожирением (1). Увеличение распространенности ожирения приводит к развитию таких метаболических нарушений, как атерогенная дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), инсулинорезистентность (ИР), гипергликемия. Ассоциация указанных состояний с абдоминальным ожирением

(АО) представляет собой метаболический синдром (МС) (2).

Жировая ткань секретирует различные молекулы (известны как цитокины), которые способны опосредовать нарушения метаболизма и развитие ожирения (3). Одним из подобных цитокинов является лептин - 167-ти аминокислотный белок плазмы, синтезируемый адипоцитами (4). Лептин участвует в регуляции массы тела, осуществляя контроль пищевого поведения и процессов расходования энергии (4).

Цитокины принимают участие в формировании ИР, являющейся важным связующим звеном между различными компонентами МС (5). Связь лептина с ИР и МС (6), а также его участие в метаболизме жировой ткани и развитии ожирения определило интенсивное изучение данного цитокина. В то же время результаты клинических исследований лептина противоречивы и неоднородны. Ассоциация лептина с компонентами МС обнаружена в проведенных исследованиях (7-9), но не во всех (10, 11).

В кыргызской популяции исследования лептина ранее не проводились. Целью же настоящей работы было изучение возможной ассоциации лептинемии с ожирением и инсулинорезистентностью в группе этнических кыргызов.

Обследованы этнические кыргызы старше 35 лет, откликнувшиеся на объявление о предстоящем исследовании и пришедшие натощак. Обследование пациентов проводилось с апреля по июль 2008г. Обработка материалов исследования осуществлялась на базе Национального Центра кардиологии и терапии им. М.М.Миррахимова. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Лица с состояниями, потенциально влияющими на показатели лептина и липидного профиля: перенесшие длительное голодание, оперативные вмешательства, проведенные менее чем за один месяц до исследования; с тяжелыми хроническими заболеваниями печени и почек, заболеваниями щитовидной железы, надпочечников; принимающих кортикостероидные препараты, андрогены, эстрогены; беременные и/или кормящие женщины; больные сахарным диабетом, получающие инсулинотерапию, - из исследования исключались.

Включенным в исследование пациентам было проведено общеклиническое обследование, подразумевавшее сбор жалоб, анамнеза, антропометрию,

измерение уровня артериального давления (АД). Антропометрическое обследование состояло в измерении роста, массы тела, окружности талии (ОТ), бедер (ОБ) и подсчете индекса массы тела (ИМТ). АД измерялось стандартным сфигмоманометром в положении обследуемого сидя, после 10-минутного отдыха.

Всем пациентам определяли сахар (натощак) капиллярной крови, липидный спектр (общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой (ЛПВП-ХС) и низкой (ЛПНП-ХС) плотности), лептин и инсулин сыворотки крови. Забор крови осуществлялся из локтевой вены утром натощак после 12ч. голода. Определение липидного спектра проводилось на биохимическом анализаторе "Sinchron CX4-DELTA" фирмы "Beckman", США. ЛПНП-ХС рассчитывался по формуле $\text{inv} \text{v} \text{u} \text{u} \text{u} \text{y} \gg$. $\text{НОМА} = \text{инсулин сыворотки крови (} \mu\text{Ш/мл)} \times \text{сахар плазмы (ммоль/л)} / 22,5$. За ИР принимались состояния при значениях индекса НОМА 2,77 и выше. Диагноз МС выставлялся согласно модифицированным критериям АТР Ш (2).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы STATISTICA 8,0. Различия между переменными с нормальным распределением устанавливались при помощи t критерия Стьюдента. Переменные с непараметри-

ческим распределением сравнивались с помощью U-критерия Ман-на-Уитни. Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение для переменных с нормальным распределением и медиана (25й и 75й квартили) - для переменных с непараметрическим распределением. Для анализа корреляционной связи использовался ранговый корреляционный анализ Спирмена. Для изучения возможной ассоциации лептинемии с ожирением и ИР произведен расчет отношения шансов (ОШ). Данные представлены как ОШ и 95% доверительный интервал (ДИ). Для сравнения групп использовался двусторонний точный критерий Фишера. Критерием статистической достоверности считалось $p < 0,05$.

Результаты

Обследованы 319 этнических кыргызов (142 мужчин, 177 женщин) в возрасте 35-76 (51 ± 9) лет. Все участники исследования были распределены на 2 группы: с МС ($n=126$) и без МС ($n=193$). Как и предполагалось в группе с МС показатели ИМТ, ОТ, систолического и диастолического АД, ТГ, индекса НОМА, инсулина и лептина были существенно выше, а уровень ЛПВП-ХС - ниже, чем в группе лиц без МС. Кроме того, средний возраст обследованных пациентов был выше в группе с МС, чем без МС. В то же время по уровню ОХ и ЛПНП-ХС сравниваемые группы были сопоставимы (табл.1).

Таблица 1.

	Характеристики обследованных пациентов		
	без МС ($n = 193$)	с МС ($n=126$)	P
Возраст, годы	50 \pm 9,3	52,8 \pm 8,4	0,004
Мужской пол, п (%)	87 (45)	55 (43,7)	0,82
Курение, п (%)	32 (16,6)	18(14,3)	0,48
ИМТ, кг/м ²	25,2 \pm 3,9	30 \pm 4,7	<0,001
ОТ, см	83 \pm 10	96,2 \pm 8,6	<0,001
САД, мм.рт.ст.	127 \pm 18	146 \pm 22	<0,001
ДАД, мм.рт.ст.	82 \pm 11	91 \pm 13	<0,001
Сахар*, ммоль/л	5,3 (5,03; 5,5)	5,8 (5,5; 6,5)	<0,001
Инсулин*, nIU/ml	5,9(3,8; 8,2)	10,3 (7,3; 15,4)	<0,001
Индекс НОМА *	1,4(0,9; 1,9)	2,8 (2,0; 4,2)	<0,001
Лептин*, нг/мл	6,3 (3,3; 11,3)	11,9(5,5; 18,7)	<0,001
ОХ, ммоль/л	5,0 \pm 1,0	5,2 \pm 1,2	0,1
ЛПВП-ХС, ммоль/л	1,3 \pm 0,3	0,96 \pm 0,2	<0,001
ЛПНП-ХС, ммоль/л	3,2 \pm 0,9	3,3 \pm 1,0	0,1
ТГ*, ммоль/л	1,12(0,8; 1,3)	1,76 (1,2; 2,4)	<0,001

Примечания: САД - систолическое АД, ДАД - диастолическое АД; * - данные представлены как медиана (25й и 75й квартили);

Среди обследованных пациентов выявлено 41,7% с ИМТ 25-29,9; 22,6% больных ожирением (ИМТ >30) и 1,3% - с выраженным ожирением (ИМТ > 40). Уровень лептинемии был определен у всех пациентов. При этом обнаружено, что максимальная концентрация лептина была у пациентов с выраженным ожирением (рис. 1).

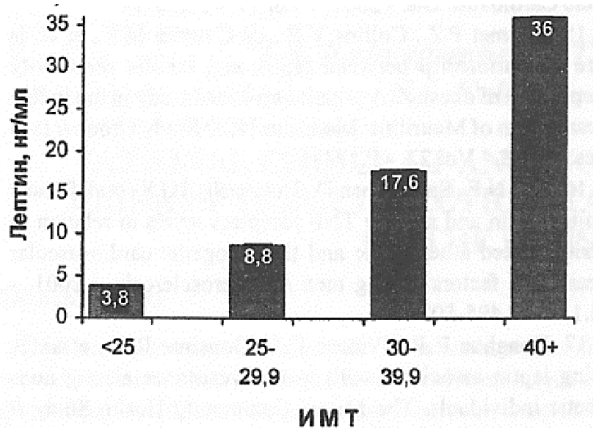
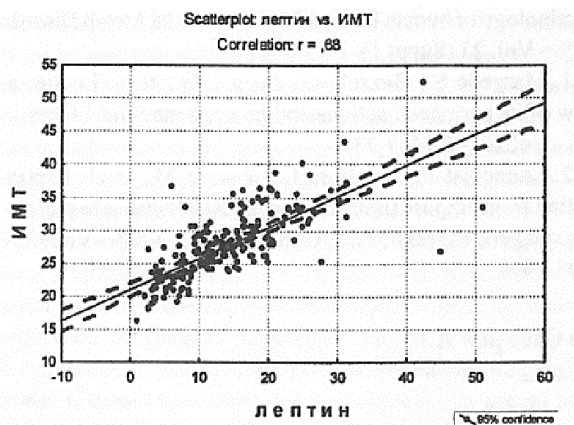
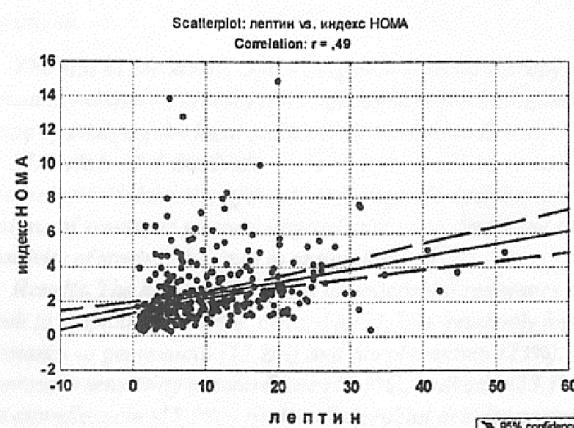


Рис. 1. Уровень лептина в зависимости от ИМТ



А



Б

Рис. 2. Корреляционный анализ уровня лептина с ИМТ (А) и индексом НОМА (Б)

Значения лептина в крови были разделены на кватили. В соответствии с кватилиями пациентов распределили на 2 группы: первая группа - уровень лептина находился в пределах 1-2 кватилей (0,9-8,0

нг/мл), вторая группа - 3-4 кватилей (> 8,1нг/мл). Затем мы произвели расчет ОШ и 95% ДИ для ожирения и ИР среди пациентов сравниваемых групп. Анализ результатов показал, что ОШ выше во 2-й группе, то есть, у пациентов с уровнем лептина более 8 нг/мл (точный критерий Фишера < 0,001) (табл. 2).

Таблица 2.

ОШ и 95% ДИ по группам (1-2 и 3-4 кватили лептина) для ожирения и ИР

	ОШ (95% ДИ)	Точный критерий Фишера
Ожирение	0,1 (-2,99; -1,61)	<0,0001
ИР	0,36 (-1,53; -0,51)	0,0001

Обсуждение

Открытие в 1994 г лептина изменило общепринятое представление о жировой ткани как инертного органа-депо. По сути, жировая ткань - это активный эндокринный орган, продуцирующий биоактивные пептиды (цитокины), в том числе и лептин (13, 14).

В настоящей работе впервые у этнических кыргызов была изучена ассоциация лептина с ожирением и ИР. Выявлена корреляция концентрации лептина крови с ИМТ, индексом НОМА, инсулинемией и от, что согласуются с результатами исследований других этнических групп (15-17).

Связь лептина с гиперинсулинемией и ИР может быть опосредована различными механизмами. Так, присутствие лептиновых рецепторов выявлено во многих тканях, в том числе и р-клетках поджелудочной железы (18). При этом лептин оказывает влияние на инсулиномию вследствие прямого воздействия на островки Р-клеток (19). При появлении резистентности к лептину последний не может подавлять стимулированную глюкозой секрецию инсулина, что в итоге приводит к гиперинсулинемии и ИР (20). В то же время инсулин способен увеличивать секрецию лептина жировыми клетками (21).

В настоящем исследовании содержание лептина у этнических кыргызов коррелировало с ИМТ и ОТ, что свидетельствует об ассоциации гиперлептинемии с общим и абдоминальным ожирением. В других исследованиях (8) также была обнаружена ассоциация лептина с ожирением.

Позитивная корреляция между лептинемией и массой тела, вероятно, обусловлена повышенной секрецией лептина адипоцитами (22). Известно, что жировая ткань больных ожирением в среднем вырабатывает в два раза больше лептина, чем у лиц с нормальным весом. Указанное явление объясняется закономерным нарастанием количества адипоцитов и увеличением (в 2-4 раза) размеров жировых клеток, наблюдаемое при ожирении (22).

Выводы

Уровень лептина в крови у этнических кыргызов ассоциируется с общим и абдоминальным ожирением, а также с инсулинорезистентностью.

Литература:

1. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation // World Health Organ Tech Rep Ser. - 2000. - Vol. 894:I-XII. - P. 1-253.
2. Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome // Lancet. - 2005. - Vol.365 (9468). - P.1415-28.
3. Bergman R.N., Kim S.P., Hsu I.R., et al. Abdominal obesity: role in the pathophysiology of metabolic disease and cardiovascular risk // Am J Med. - 2007. - Vol. 120. - P.:S3-S8.
4. Correia M.L., Haynes W.G. Leptin, obesity and cardiovascular disease// Curr Opin Nephrol Hypertens. - 2004. - Vol.13.-P.215-23.
5. Halaas J.L., Gajiwala K.S., Maffei M., et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene // Science. - 1995. - Vol.269. - P.543-546.
6. Bloomgarden Z.T. Obesity, hypertension, and insulin resistance // Diabetes Care. - 2002. - Vol.25. - P.2088-2097.
7. Galletti F., Barbato A., Versiero M., et al. Circulating leptin levels predict the development of metabolic syndrome in middle-aged men: An 8-year follow-up study // J Hypertens. - 2007.-Vol.25.-P. 1671-7.
8. Ukkola O., Kesaniemi Y.A. Leptin and high-sensitivity C-reactive protein and their interaction in the metabolic syndrome in middle-aged subjects // Metabolism. - 2007. - Vol.56. -P.1221-7.
9. Franks P.W., Brage S., Luan J., et al. Leptin predicts a worsening of the features of the metabolic syndrome independently of obesity // Obes Res. - 2005. - Vol. 13. - P. 76-84.
10. Lin J.D., Chiou W.K., Chang H.Y., et al. Serum uric acid and leptin levels in metabolic syndrome: A quandary over the role of uric acid // Metabolism. - 2007. - Vol.56. - P.751-6.
11. Hodge A.M., Boyko E.J., de Courten M., et al. Leptin and other components of the Metabolic Syndrome in Mauritius—a factor analysis // Int J Obes Relat Metab Disord. - 2001. - Vol.25. -P.126-131.
12. Zhang Y., Proenca M., Maffei M., et al. Positional cloning of the obese gene and its human homologue // Nature. - 1994.-Vol.372.-P.425-32.
13. Laclaustra M., Corella D., Ordovas J.M. Metabolic syndrome pathophysiology: the role of adipose tissue // Nutr Metab Cardiovasc Dis. -2007. - Vol.17. - P. 125-39.
14. Zimmet P.Z., Collins V.R., de Courten M.P., et al. Is there a relationship between leptin and insulin sensitivity independent of obesity? A population-based study in the Indian Ocean nation of Mauritius: Mauritius NCD Study Group // Int J Obes.-1998.-Vol.22.-P. 171-7.
15. Chu N.F., Spiegelman D., Hotamisligil G.S., et al. Plasma insulin, leptin and soluble TNF receptors levels in relation to obesity-related atherogenic and thrombotic cardiovascular disease risk factors among men // Atherosclerosis. - 2001. - Vol.157.-P.495-503.
16. Donahue R.P., Prineas R.J., Donahue R.D., et al. Is fasting leptin associated with insulin resistance among non-diabetic individuals. The Miami Community Health Study // Diabetes. - 1999. - Vol.22. - P. 1092-6.
17. Emilsson V., Liu Y.L., Cawthorne M.A., et al. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion // Diabetes. - 1997. - Vol.46. - P.313-6.
18. Kieffer T.J., Heller R.S., Habaner J.F. Leptin receptors expressed on pancreatic b-cells // Biochem Biophys Res Commun. - 1996. - Vol.224. - P.522-7.
19. Van Gaal L.F., Wauters M.A., Mertens I.L., et al. Clinical endocrinology of human leptin // Int J Obes Relat Metab Disord. - 1999. - Vol. 23 (Suppl 1). - P.29-36.
20. Margetic S., Gazzola C., Pegg C.G., et al. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions // Int J Obes. - 2002.-Vol.26.-P. 1407-33.
21. Lonnqvist F., Nordfors L., Jansson M., et al. Leptin secretion from adipose tissue in women. Relationship to plasma levels and gene expression // J. Clin. Investig. - 1997. - Vol.99. - P.2398-2404.

Рецензент: д.м.н., профессор Сабиров И.С.