

УДК 615.272.3 (=512.154)

ЛЕПТИН И ПАРАМЕТРЫ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ЭТНИЧЕСКИХ КЫРГЫЗОВ

А.С. Керимкулова

Изучены содержание лептина крови и показатели углеводного обмена (гликемия натощак, инсулинемия, индекс инсулинорезистентности (ИР) HOMA) в группе этнических кыргызов старше 30 лет. Выявлена ассоциация лептина сыворотки крови наряду с общим и абдоминальным ожирением, с гипергликемией и ИР.

Ключевые слова: лептин; кардиометаболические факторы риска; инсулинорезистентность.

SERUM LEPTIN AND PARAMETERS OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN KYRGYZ ETHNIC GROUP

A.S. Kerimkulova

Serum leptin and parameters of carbohydrate metabolism (fasting glucose, serum insulin and insulin resistance (IR) index) were investigated in group of ethnic Kyrgyzes at 30 years and older. Alongside with obesity and abdominal obesity serum leptin associated with hyperglycemia and IR.

Key words: leptin; cardiometabolic risk factors; insulin resistance.

Введение. По мере роста сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) во всем мире пристальный интерес ученых вызывает исследование кардиометаболических факторов риска [1], в число которых входят атерогенная дислипидемия, общее и абдоминальное ожирение (АО), нарушенная толерантность к глюкозе и артериальная гипертензия (АГ), составляющих в своей совокупности метаболический синдром (МС) [2]. Ключевая роль в возникновении указанных нарушений по праву принадлежит инсулинорезистентности (ИР) [3, 4], что может быть обусловлено секрецией жировой тканью некоторых цитокинов, принимающих активное участие в формировании факторов риска ССЗ [5]. Одним из ярких представителей семейства цитокинов служит лептин-167 – аминокислотный полипептид, секретируемый адипоцитами [6]. Наряду с ингибирующим влиянием на аппетит (уровень цитокина увеличивается после еды и снижается при голодании) лептин обладает сложными и многообразными функциями [6]. Так, лептин стимулирует симпатическую нервную систему, регулирует метаболизм инсулина и глюкозы [7–9]. В проведенных исследованиях обнаружена взаимосвязь повышенного уровня лептина с АО [10]. Принимая во внимание, что ожирение и АО тесно связаны с ИР, представляет интерес изучение ассоциации лептина с ИР.

Целью настоящей работы было изучение возможной взаимосвязи между уровнем лептина с показателями углеводного обмена в группе этнических кыргызов.

Материал и методы. Обследовались этнические кыргызы в возрасте старше 30 лет, жители Кыргызской Республики, откликнувшиеся на объявление о предстоящем исследовании. Набор пациентов проводился с апреля по июль 2008 г. Из исследования исключались: перенесшие длительное голодание, пациенты с тяжелыми хроническими заболеваниями печени, почек, дисфункцией щитовидной железы, беременные, больные сахарным диабетом (СД), получающие инсулин. От всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Национального Центра кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова.

Всем пациентам было проведено общеклиническое обследование, включавшее сбор жалоб, анамнез, объективный осмотр с измерением антропометрических параметров (рост, вес, окружность талии (ОТ), бедер (ОБ) и артериального давления. Расчет индекса массы тела (ИМТ) проводился по формуле: $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$. АО диагностировалось при $ОТ \geq 102$ см у мужчин и $ОТ \geq 88$ см

у женщин [2]. Ожирение устанавливалось при ИМТ ≥ 30 кг/м². Лабораторные исследования включали анализ сахара (натощак) плазмы крови, инсулина и лептина сыворотки крови. Индекс НОМА высчитывали по формуле: НОМА = инсулин сыворотки крови (mIU/ml) \times сахар плазмы (ммоль/л)/22,5. За ИР принимались состояния при индексе НОМА $\geq 2,77$. Забор крови проводился утром натощак после 12 часов голода. После центрифугирования из образцов крови отделялась сыворотка, которая замораживалась до -20 °С и транспортировалась в Dig adjoint du département Hommes, Natures, Musée de l'Homme (Париж, Франция), где были проведены все биохимические анализы. Концентрация лептина исследовалась с использованием твердофазного иммуноферментного анализа.

Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL). Для сравнения переменных с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента, данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение. Переменные с непараметрическим распределением сравнивались при помощи критерия Манна – Уитни, данные представлены как медиана (25–75-й квартили). При сравнении количественных данных в группах использовался дисперсионный анализ ANOVA и Краскела – Уоллиса. Сравнение групп по бинарному признаку проводилось по критерию χ^2 . С целью изучения связи между переменными применялась ранговая корреляция по Спирмену. Критерием статистической значимости считались значения $p < 0,05$.

Результаты. В исследование было включено 322 этнических кыргыза (145 мужчин, 177 женщин) в возрасте от 30 до 70 (средний возраст составил $51,7 \pm 9,6$) лет. Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 2 – Характеристика пациентов по уровню лептина* у мужчин

Показатели	1 квартиль, n = 39	2 квартиль, n = 35	3 квартиль, n = 35	4 квартиль, n = 36	p
Возраст, лет	52,5 \pm 10,8	56,6 \pm 9,6	55 \pm 9,6	50,3 \pm 8,5 ^s	0,02
ИМТ, кг/м ²	22,9 \pm 2,3	25,5 \pm 2,5 [#]	27,7 \pm 2,2 ^s	29,8 \pm 4,1 ^s ^φ	0,000
ОТ, см	83,7 \pm 8,1	92,7 \pm 7,2 [^]	98,9 \pm 6,6 ^s	102,1 \pm 11,6 ^s	0,000
АГ, n (%)	12 (30,8)	15 (42,9)	17 (48,6)	23 (63,9) [†]	0,04
СД, n (%)	0 (0)	4 (11,4)	6 (17,1)	4 (11,1)	0,09
Сахар ^γ , ммоль/л	5,3 (4,9–5,7)	5,5 (5,2–6,1)	5,6 (5,3–6,5)	5,7 (5,2–6,5)	0,046
ИР, n (%)	3 (9,1)	7 (18,4)	14 (36,8)	21 (56,8)	< 0,0001

Примечание: * – квартили лептина: < 2,2; 2,2–4,2; 4,3–6,34; > 6,34; ^γ – данные представлены как медиана (25–75 %); [†] – $p < 0,05$ по сравнению с 1 квартилем; [#] – $p < 0,01$ по сравнению с 1 квартилем; [^] – $p < 0,001$ по сравнению с 1 квартилем; ^s – $p < 0,05$ по сравнению со 2 квартилем; ^φ – $p < 0,01$ по сравнению со 2 квартилем; [§] – $p < 0,001$ по сравнению со 2 квартилем; [°] – $p < 0,05$ по сравнению с 3 квартилем.

С целью оценки возможной взаимосвязи лептина с параметрами углеводного обмена все обследованные пациенты были стратифицированы на 4 группы в зависимости от квартиля лептина (мужчины: < 2,2; 2,2–4,2; 4,3–6,34; > 6,34 нг/мл (таблица 2); женщины: < 8,05; 8,05–13,4; 13,5–19,09; > 19,09 нг/мл (таблица 3).

Таблица 1 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов

Показатели	Все пациенты (n = 322)
Возраст, лет	51,7 \pm 9,6
Пол (мужской), n (%)	145 (45)
Ожирение, n (%)	94 (29,2)
ИМТ, кг/м ²	27,4 \pm 4,8
АО, n (%)	136 (42,2)
ОТ, см	91,2 \pm 11,5
ОБ, см	101,4 \pm 10,3
ОТ/ОБ	0,9 \pm 0,08
АГ, n (%)	135 (41,9)
САД, мм рт. ст.	135 \pm 22
ДАД, мм рт. ст.	85 \pm 12
СД, n (%)	22 (6,8)
Сахар*, ммоль/л	5,48 (5,1–5,9)
Лептин*, нг/мл	7,8 (4,0–14,7)

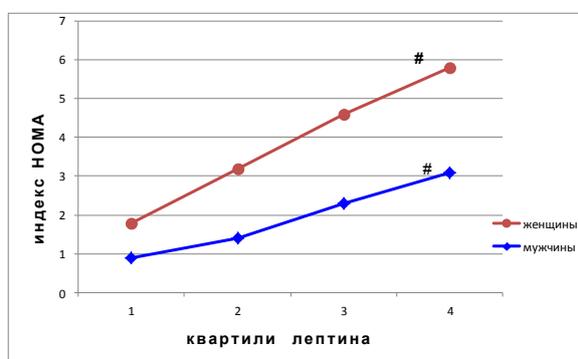
Примечание. * – данные представлены как медиана (25–75 %); САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Кроме возраста, параметров ожирения и АО также проводилась оценка уровня гликемии, индекса НОМА, частоты ИР и СД 2 типа, проанализированных в стратифицированных по квартилям лептина группах (см. таблицы 2 и 3). При сравнительном анализе по группам обнаружена значимая разница в возрасте у мужчин: в 4 квартиле участ-

Таблица 3 – Характеристика пациентов по уровню лептина* у женщин

Показатели	1 квартиль, n = 44	2 квартиль, n = 44	3 квартиль, n = 45	4 квартиль, n = 44	p
Возраст, лет	49,1 ± 11,1	49,8 ± 8,9	51,6 ± 8,9	50,6 ± 7,2	0,5
ИМТ, кг/м ²	23,6 ± 3,8	26,8 ± 2,8 [#]	29,5 ± 3,6 [§]	33,3 ± 5,2 [§] [¶]	0,000
ОТ, см	78,7 ± 9,5	87,4 ± 8,0 [^]	92,1 ± 8,7 [^]	97,5 ± 9,9 [§]	0,000
АГ, n (%)	11 (25)	13 (29,5)	23 (51,1)	21 (47,7)	0,02
СД, n (%)	3 (6,8)	3 (6,8)	1 (2,2)	1 (2,3)	0,5
Сахар [‡] , ммоль/л	5,2 (4,9–5,5)	5,5 (5,1–5,8)	5,5 (5,2–6,3)	5,6 (5,3–6,0)	0,001
ИР, n (%)	2 (4,5)	9 (19,1)	14 (30,4)	23 (50)	< 0,0001

Примечание: * – квартили лептина: < 8,05; 8,05–13,4; 13,5–19,09; > 19,09; ‡ – данные представлены как медиана (25–75 %); † – p < 0,05 по сравнению с 1 квартилем; # – p < 0,01 по сравнению с 1 квартилем; ^ – p < 0,001 по сравнению с 1 квартилем; § – p < 0,05 по сравнению со 2 квартилем; § – p < 0,001 по сравнению со 2 квартилем; ¶ – p < 0,001 по сравнению с 3 квартилем.



Примечание. # – p < 0,0001.

Рисунок 1 – Значения индекса НОМА по квартилям лептина

ники исследования были моложе (p = 0,02). В то же время в верхних квартилях лептина по сравнению с нижними, преобладали большие значения ИМТ, ОТ и сахара крови. Встречаемость АГ также увеличивалась с повышением уровня лептина (см. таблицу 2). Описанная динамика наблюдается и у женщин, хотя по возрасту пациентки сравниваемых групп были сопоставимы (см. таблицу 3). У пациентов обоих полов не выявлено значимой разницы в группах по встречаемости СД 2 типа, что вероятно, обусловлено малым количеством больных диабетом (см. таблицы 2 и 3).

Проанализировав показатели углеводного обмена в группах, мы обнаружили значимое повышение индекса НОМА по мере роста квартиля лептина как у мужчин (p < 0,001), так и у женщин (p < 0,001) (рисунок 1). Также различалась частота пациентов с ИР среди мужчин: в 3-м и 4-м квартилях было больше лиц с ИР, чем в 1-м и во 2-м (p < 0,0001) (см. таблицу 2). Аналогичные данные получены и среди женщин (p < 0,001) (см. таблицу 3).

Таблица 4 – Корреляционный анализ уровня лептина с параметрами углеводного обмена

Показатели	n = 322	
	R	p
Инсулин	0,49	< 0,00001
Индекс НОМА	0,46	< 0,00001
Сахар крови	0,16	0,004

Примечание. R – коэффициент Спирмена.

Далее был проведен корреляционный анализ уровня лептина с показателями углеводного обмена, который выявил значимую корреляцию лептина с сахаром крови (p < 0,01), индексом НОМА (p < 0,0001), ИР (p < 0,0001) (таблица 4).

Обсуждение. В исследовании нами была изучена взаимосвязь лептина с параметрами углеводного обмена у этнических кыргызов. Как и ожидалось, лептинемия значимо коррелировала с ИМТ и ОТ. Известно, что уровень лептина тесно связан с общей массой жировой ткани в организме [6]. Ассоциация лептина с ожирением и АО подробно изучена и подтверждена в клинических исследованиях [5, 6]. Поэтому основное внимание в нашей работе было сфокусировано на показателях углеводного обмена.

Нами выявлена взаимосвязь лептина с гликемией натощак, инсулинемией и индексом НОМА. Полученные данные показали ассоциацию уровня лептина с ИР. Как известно, ИР – важный патофизиологический процесс, наблюдаемый при МС [3]. Так, рецепторы лептина располагаются во многих тканях, в том числе и в-клетках поджелудочной

железы [11]. При появлении резистентности к лептину последний перестает подавлять стимулированную глюкозой секрецию инсулина, что в итоге приводит к гиперинсулинемии и ИР [12]. В настоящей работе нами выявлена значимая корреляция лептина с ключевым параметром углеводного обмена – индексом ИР НОМА. Полученные нами результаты согласуются и с другими исследованиями, показавшими ассоциацию лептина с ИР [13].

В то же время данные о возможной ассоциации лептина с ИР противоречивы и неоднородны [13–15]. В исследованиях содержание в крови лептина, однозначно трактуемое в качестве значимого предиктора гипергликемии [14], показана корреляция лептина с гиперинсулинемией и гипергликемией [15]. В то же время в других работах [16] не выявлено достоверной ассоциации лептина с МС. К примеру, А.М. Hodge и соавт., проведя факторный анализ, не обнаружили ассоциации лептина с компонентами МС [17].

МС и его компоненты в настоящее время подвергаются интенсивным исследованиям. В свете вышесказанного особый интерес вызывает непосредственно жировая ткань, которая, благодаря исследованиям, теперь воспринимается нами в качестве активного эндокринного органа, синтезирующего в кровотоке различные цитокины и гормоны [6], в том числе и лептин. В исследованиях доказана роль лептина как одного из важных звеньев в патогенезе гипертензии и заболеваний сердца, вызванных ожирением и МС [18]. Не исключено, что лептин, являясь циркулирующим маркером жизнедеятельности жировой ткани, одновременно служит биомаркером еще не изученной на данный момент активности адипоцитов, заключая в себе ценную информацию относительно риска ССЗ [19].

Таким образом, в настоящем исследовании изучена ассоциация лептина с параметрами углеводного обмена в группе этнических кыргызов. Обнаружена положительная корреляция лептина с ИР. В то же время для более широкого изучения предикторной роли лептина, очевидно, в дальнейшем, необходимо проведение крупномасштабных проспективных исследований.

Литература

1. Sattar N., Gaw A., Scherbakova O. et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study // *Circulation*. 2003. V. 108. P. 414–19.
2. Grundy S.M., Hansen B., Smith S.C. et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management // *Circulation*. 2004. V. 109. P. 551–6.
3. Ukkola O., Bouchard C. Clustering of metabolic abnormalities in obese individuals: The role of genetic factors // *Ann Med*. 2001. V. 33. P. 79–90.
4. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. 1988. V. 37. P. 1595–1607.
5. 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. V. 120. P. S3–S8.
6. Correia M.L., Haynes W.G. Leptin, obesity and cardiovascular disease // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004. V. 13. P. 215–23.
7. Altman J. Weight in the balance // *Neuroendocrinology*. 2002. V. 76. P. 131–6.
8. Trayhurn P., Bing C., Wood I.S. Adipose tissue and adipokines – energy regulation from the human perspective // *J Nutrition*. 2006. V. 136. P. 1935S–9S.
9. Lindstrom J., Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk // *Diabetes Care*. 2003. V. 26. P. 725–31.
10. Mantzoros C.S. The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence // *Ann Intern Med*. 1999. V. 130. P. 671–80.
11. 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. V. 46. P. 313–6.
12. Van Gaal L.F., Wauters M.A., Mertens I.L. et al. Clinical endocrinology of human leptin // *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999. V. 23 (Suppl 1). P. 29–36.
13. Huang K.C., Lin R.C., Kormas N. et al. Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, fat mass, lipids, and pubertal development in nondiabetic adolescents // *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004. V. 28. P. 470–5.
14. 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. V. 25. P. 1671–7.
15. 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. V. 13. P. 1476–84.
16. 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. V. 56. P. 751–6.
17. 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. V. 25. P. 126–131.
18. Patel S.B., Reams G.P., Spear R.M. et al. Leptin: linking obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease // *Curr Hypertens Rep*. 2008. V. 10. P. 131–7.
19. Wallace A.M., McMahon A.D., Packard C.J. et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS) // *Circulation*. 2001. V. 104. P. 3052–6.