

УДК 616.379-008.64-056.257

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРЛЕПТИНЕМИИ НА РАЗВИТИЕ ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Фарман А.Н.¹, Новожилова А.А.²

¹ООО «Диагностический центр «ДНК-БЕСТ», anf20@yandex.ru

²ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития России

Изучены особенности взаимосвязи гиперлептинемии с развитием метаболического синдрома и его отдельных компонентов у больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) у жителей Чувашской республики. Установлено, что гиперлептинемия у больных СД 2 типа, обнаруживаемая при ожирении, сохраняет половые различия с преимуществом выраженности у женщин во всех подгруппах. Гиперлептинемия параллельно сопровождалась максимальным увеличением степени ожирения и выраженности дислипидемии у больных СД 2 типа. Полученные результаты позволяют предположить, что гиперлептинемия у больных СД 2 типа с различной степенью ожирения участвует в формировании и/или прогрессировании метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, СД 2 типа, ожирение, гиперлептинемия, дислипидемия.

INFLUENCE OF HYPERLEPTINEMIA ON THE DEVELOPMENT OF SEPARATE COMPONENTS OF THE METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Farman A.N. ¹, Novozhilova. A. A. ²

¹ООО “Diagnosticheshky centre “DNK-BEST”, anf20@yandex.ru

²The Kazan State Medical Academy of the Ministry of Health and Social Development of Russia

The features of the interconnection of hyperleptinemia with the development of metabolic syndrome and its separate components in patients with type 2 diabetes mellitus (type 2 DM) among residents of the Chuvash Republic were studied. It is established that hyperleptinemia in patients with type 2 DM is found in obesity and retains the gender differences with the advantage of women in all the subgroups. Hyperleptinemia was parallelly accompanied with the rapid increase of the obesity degree and intensity of dislipidemia in patients with type 2 DM. The results of examinations suppose that hyperleptinemia in patients with type 2 PM with varying degrees of obesity participates in forming and/or progression of metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, hyperleptinemia, dislipidemia.

Введение. Метаболический синдром (МС) является одной из актуальнейших проблем в современной медицинской науке, так как до сих пор имеются противоречия в оценке его патогенеза, в трактовке и интерпретации симптомокомплексов, особенно с учетом региональных и этнических особенностей. Согласно современным представлениям основными составляющими компонентами МС являются: гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе (или СД 2 типа), абдоминально-висцеральное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца [3, 8]. Высокая актуальность проблемы МС обусловлена также его широкой распространенностью. По данным ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) распространенность МС среди взрослого населения, старше 20 лет, сильно варьирует и может колебаться от 14 до 24 % [10]. Известно, что существуют особенности, связанные с региональными различиями по частоте встречаемости МС. Так, при репрезентивной выборке среди взрослого населения в г. Чебоксары у 20,6 % лиц в возрасте 30–69 лет имелся метаболический синдром, причем у женщин он встречался в 2,4 раза чаще, чем у мужчин [5]. Несмотря на имеющиеся данные, этиология и патогенез МС, до сих пор остаются спорными и до конца не установленными. В этом плане значительный интерес представляет изучение роли одного из адипокинов: лептина плазмы крови в реализации основных метаболических сдвигов при МС. Многофункциональность лептина, и также нарушение его физиологического действия при МС, может быть одним из ведущих триггерных факторов в нарушении метаболизма липидов и развитии ожирения у больных СД 2 типа [4, 7].

Цель исследования. Основной целью исследования являлась оценка взаимоотношений уровня гиперлептинемии с проявлениями ожирения и нарушениями липидного обмена как ведущих показателей развития МС у больных СД 2 типа.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на базе ГУЗ «Республиканский эндокринологический диспансер» МЗ и СР ЧР (г. Чебоксары). Исследовано 83 пациента с СД 2 типа. Диагностика СД 2 типа проводилась по классическим показателям степени нарушения углеводного обмена с определением концентрации сывороточной глюкозы и процента гликозилированного гемоглобина [2]. Так как обмен лептина имел явные половые особенности, все пациенты были подразделены на 2 группы: 34 (41 %) мужчины и 49 (59 %) женщин в возрасте от 31 до 63 лет. Также, в зависимости от степени ожирения, результаты исследований мы распределили по трем подгруппам на основе величины показателей ИМТ. Вычисление ИМТ проводилось по индексу Кетле.

Первую подгруппу составляли пациенты с СД 2 и нормальным показателем ИМТ (от 18,6 до 24,9 кг/м²) обозначены как СД 2 НМТ – (25 человек), из них 12 мужчин и 13 женщин. Пациенты с СД 2 типа с избыточным весом и ожирением I степени (ИМТ от 25 до 34,9 кг/м²) – составляли вторую подгруппу, и были обозначены СД 2 ИЗМТ (37 человек), из них 12 мужчин и 25 женщин. В третью подгруппу вошли пациенты с СД 2 типа с ожирением II и III степеней (тучные – ИМТ свыше 35 кг/м²), они были обозначены как СД 2 ТЧН (21 человек), из них 10 мужчин и 11 женщин. В контрольную группу здоровых добровольцев входило 25 человек, из них – 11 мужчин и 14 женщин в возрасте от 20 до 50 лет. Обязательным критерием отбора в группу здоровых лиц было наличие нормального ИМТ (эта группа обозначалась К НМТ). Для оценки типа отложения жира измерялась окружность талии (ОТ) в положении стоя. Согласно рекомендации Международной Диабетической Федерации (IDF, 2005), мы использовали следующие оценочные показатели: центральное ожирение у мужчин с $OT \geq 94$ см и у женщин с $OT \geq 80$ см [1].

Определение концентрации лептина в плазме крови проводили натошак с помощью иммуноферментного анализатора (ФЭК-CERES UV 900 Bio-tex-instrumentes) путем использования иммуноферментного набора для определения лептина человека (DSL-10-23100 diagnostic system laboratories, USA). Также проводилась оценка показателей липидного профиля: общий холестерин – ОХС, триглицериды – ТГ, холестерин липопротеидов высокой плотности – ХС ЛПВП, холестерин липопротеидов низкой и очень низкой плотности – ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП и коэффициента атерогенности.

Результаты исследования и их обсуждение. Полученные результаты по соотношению степени увеличения ожирения у больных СД 2 типа с изменениями концентрации лептина представлены в таблице 1.

Сравнительный анализ изменения средних концентраций лептина у исследуемых больных СД 2 типа в зависимости от степени ожирения ($M \pm m$)

Показатель	Пол	К НМТ	СД 2 НМТ	СД 2 ИЗМТ	СД 2 ТЧН
HbA1c (%)	муж	5,28±0,16	9,23±0,55 ^a	8,13±0,29 ^a	7,93±0,47 ^{a b}
	жен	5,48±0,12	9,35±0,70 ^a	8,59±0,29 ^a	8,20±0,34 ^a
Лептин (нг/мл)	муж	6,15±1,31	5,79±1,89	12,90±3,32 ^{ab}	25,98±5,72 ^{abc}
	жен	17,17±3,20	17,98±4,19	44,65±3,88 ^{ab}	69,74±5,80 ^{abc}
ИМТ (кг/м ²)	муж	22,30±0,56	22,52±0,72	29,24±0,62 ^{ab}	37,63±1,08 ^{abc}
	жен	21,24±0,48	23,36±0,43 ^a	31,53±0,49 ^{ab}	42,37±2,02 ^{abc}
ОТ (см)	муж	88,18±1,57	87,66±2,52	103,02±3,02 ^{ab}	118,70±2,94 ^{abc}
	жен	75,92±1,05	84,15±1,91 ^a	103,80±1,54 ^{ab}	126,18±3,79 ^{abc}

Примечание: ^a – достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с группой «К НМТ» ^b – достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с группой «СД 2 НМТ»; ^c – достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с группой «СД 2 ИЗМТ».

Исследуемые показатели контрольной группы жителей Чувашской Республики совпадают с популяционной нормой для европеоидов. Известно, что концентрация лептина у женщин с нормальным весом всегда превышает таковую у мужчин (по нашим данным, у женщин этот показатель был выше почти в 3 раза по сравнению с мужчинами и составлял $17,17 \pm 3,20$ нг/мл и $6,15 \pm 1,31$ нг/мл соответственно, $p < 0,05$). Такое отличие по уровню лептина в плазме здоровых женщин и мужчин, при практически полном соответствии показателей массы тела, свидетельствовало о большем уровне секреции лептина жировой тканью женщин. Одним из вариантов объяснения такой разницы может быть то, что на долю жировой ткани в организме женщин приходится 20–30 % массы тела, а у мужчин – 10–20 % [1, 6].

Хотя увеличение массы тела является характерным признаком СД 2 типа, однако его сочетание с наличием данного заболевания не является обязательным фактом. Наши исследования неопровержимо свидетельствуют о проявлении выраженного нарушения углеводного обмена, определяемого как СД 2 типа, которое не сопровождалось одновременным увеличением массы тела как в подгруппах СД 2 НМТ. Развитие СД 2 типа без увеличения ИМТ не сопровождалось изменениями показателей уровня лептина ни у больных женщин, ни у мужчин при приблизительно одинаковых показателях гликозилированного гемоглобина ($9,23 \pm 0,55$ % и $9,35 \pm 0,70$ % соответственно).

Следовательно, нарушение углеводного обмена у больных СД 2 типа не имело прямой связи с гиперлептинемией и не являлось значимым фактором, влияющим на обмен лептина.

Известный факт увеличения концентрации лептина у больных СД 2 типа, очевидно, в большей степени связан с состоянием липидного обмена и степенью ожирения. Данное положение в нашем исследовании подтверждается наличием одновременного и однонаправленного достоверного изменения показателей степени ожирения и уровней лептина. Прогрессивное увеличение ИМТ в подгруппах пациентов сопровождалось увеличением концентрации лептина в периферической крови. При этом в случаях приблизительно одинаковых степеней ожирения, в группах мужчин и женщин концентрация лептина была увеличена (гиперлептинемия), но у женщин всегда значительно в большей степени.

Физиологическая функция лептина состоит в подавлении пищевой активности при увеличении веса за счет жировой ткани. Полученный нами противоположный эффект однонаправленного изменения показателей ИМТ и концентрации лептина у больных СД 2 типа свидетельствует о значительном нарушении функциональной активности лептина. По аналогии с инсулиновой резистентностью, она может быть оценена как лептинорезистентность [9]. Определенные элементы увеличения резистентности к липостатическому эффекту лептина (вариант лептинорезистентности типичен и для здоровых женщин, имеющих более высокие уровни лептина при нормальных показателях ИМТ). Лептинорезистентность прогрессивно возрастала по мере увеличения ИМТ. По-прежнему, степень выраженности лептинорезистентности в группах женщин, больных СД 2 типа, превышала таковую у больных мужчин. Последнее может быть частично связано с особенностями метаболизма половых гормонов, а также и с относительной гиперсекрецией эстрогенов при избытке массы тела и тучности [4, 6].

Сравнительный анализ характера и выраженности дислипидемии в исследуемых группах больных свидетельствовал о том, что в подгруппе мужчин, больных СД 2 типа с нормальной массой тела, были обнаружены признаки начальных нарушений липидного обмена, заключающиеся в достоверном увеличении концентрации триглицеридов и фракции ХС-ЛПОНП. У женщин в подгруппе СД 2 НМТ, в отличие от аналогичной подгруппы мужчин, нами отмечены признаки нарушения липидограммы по всем параметрам. Увеличенными были как показатели триглицеридов, так и общего ХС и его фракций ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП, на фоне достоверного снижения показателя ХС-ЛПВП. При этом

уровни лептина не имели связи с выявленными нарушениями липидного обмена и не отличались достоверно от данных контрольной группы, составляя $17,98 \pm 4,19$ нг/мл и $5,79 \pm 1,98$ нг/мл для подгрупп женщин и мужчин соответственно (таблица 2).

Таблица 2

Сравнительный анализ изменения средних концентраций лептина и показателей липидного обмена у исследуемых больных СД 2 типа в зависимости от степени ожирения. ($M \pm m$)

Мужчины с СД 2 типа				
Показатели	К НМТ	СД 2 НМТ	СД 2 ИЗМТ	СД 2 ТЧН
лептин	$6,15 \pm 1,31$	$5,79 \pm 1,89$	$12,90 \pm 3,32^{aB}$	$25,98 \pm 5,72^{aBc}$
ХС (ммоль/л)	$4,56 \pm 0,15$	$5,05 \pm 0,31$	$6,09 \pm 0,19^{aB}$	$5,15 \pm 0,43$
ХС-ЛПВП (ммоль/л)	$1,61 \pm 0,15$	$1,64 \pm 0,21$	$1,17 \pm 0,08^{aB}$	$0,92 \pm 0,05^{aBc}$
ХС-ЛПОН(ммоль/л)	$0,29 \pm 0,04$	$0,63 \pm 0,10$	$1,04 \pm 0,09^{aB}$	$1,07 \pm 0,15^{aB}$
ХС-ЛПНП (ммоль/л)	$2,63 \pm 0,21$	$2,64 \pm 0,22$	$3,80 \pm 0,14^{aB}$	$3,16 \pm 0,35^{aBc}$
ТГ (ммоль/л)	$0,65 \pm 0,09$	$1,42 \pm 0,23^a$	$2,32 \pm 0,22^{aB}$	$2,39 \pm 0,33^{aB}$
ИА	$1,99 \pm 0,25$	$2,94 \pm 0,28^a$	$4,29 \pm 0,26^{aB}$	$4,89 \pm 0,68^{aB}$
Женщины с СД 2 типа				
Показатели	К НМТ	СД 2 НМТ	СД 2 ИЗМТ	СД 2 ТЧН
лептин	$17,17 \pm 3,2$	$17,98 \pm 4,19$	$44,65 \pm 3,88^{aB}$	$69,74 \pm 5,80^{aBc}$
ХС (ммоль/л)	$4,56 \pm 0,27$	$5,78 \pm 0,38^a$	$6,51 \pm 0,29^{aB}$	$5,91 \pm 0,34^a$
ХС-ЛПВП (ммоль/л)	$1,96 \pm 0,13$	$1,49 \pm 0,13^a$	$1,21 \pm 0,05^{aB}$	$1,08 \pm 0,06^{aBc}$
ХС-ЛПОНП(ммоль/л)	$0,27 \pm 0,04$	$0,75 \pm 0,10^a$	$1,08 \pm 0,11^{aB}$	$1,16 \pm 0,19^{aB}$
ХС-ЛПНП (ммоль/л)	$2,85 \pm 0,28$	$3,53 \pm 0,37^a$	$4,20 \pm 0,26^{aB}$	$3,66 \pm 0,24^{aC}$
ТГ (ммоль/л)	$0,60 \pm 0,08$	$1,60 \pm 0,21^a$	$2,52 \pm 0,23^{aB}$	$2,68 \pm 0,43^{aB}$
ИА	$1,72 \pm 0,15$	$3,19 \pm 0,44^a$	$4,49 \pm 0,28^{aB}$	$4,62 \pm 0,52^{aB}$

Примечание: ^a – достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с группой «К НМТ» ^b – достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с группой «СД 2 НМТ»; ^c – достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с группой «СД 2 ИЗМТ».

Анализ соотношения изменений, изучаемых показателей у больных СД 2, как у мужчин, так и у женщин в подгруппах СД 2 с избыточной массой тела и с ожирением 1 степени, позволили выявить признаки нарастающей дислипидемии. При этом, кроме дальнейшего увеличения уровня триглицеридов, мы обнаружили также достоверное

увеличение показателей фракции ХС-ЛПНП – при снижении фракции ХС-ЛПВП со значительным увеличением индекса атерогенности. Также нами отмечено параллельное увеличение уровня лептина до $12,90 \pm 3,32$ нг/мл у мужчин и до $44,65 \pm 3,88$ нг/мл у женщин. У пациентов с избыточной массой тела была выявлена пропорциональная связь лептинемии с гипертриглицеридемией и обратная связь с ХС ЛПВП. Дальнейшее увеличение степени ожирения до 2 и 3 степеней у больных мужчин (СД 2 ТЧН) отражалось на величине показателей ИМТ, но оно не сопровождалось дальнейшим достоверным нарастанием сдвигов в липидограмме.

Анализ показателей в группе больных женщин с высокими степенями увеличения веса тела показал, что увеличение степени ожирения, в отличие от группы мужчин, уже не имело значимого увеличения уровня ТГ. Концентрация ХС ЛПНП, наоборот, стала снижаться с незначительным снижением ХС ЛПВП. Следует, отметить, что у женщин, больных СД 2 типа, существовали половые особенности развития ожирения и нарушений липидного обмена. Увеличение степени ожирения у женщин, больных СД 2 ТЧН, не было связано с дополнительными сдвигами в показателях нарушений липидного обмена. Пропорциональные изменения, соответствующие увеличению ИМТ у больных женщин, были обнаружены только в повышении уровня лептина плазмы крови. Концентрация последнего значительно увеличивалась и достигала $69,74 \pm 5,80$ нг/мл, что было достоверно выше, чем его концентрация у женщин в подгруппе СД 2 ИЗМТ ($44,65 \pm 3,88$ нг/мл) и у мужчин в подгруппе СД 2 ТЧН ($25,98 \pm 5,72$ нг/мл).

Таким образом, начальные нарушения липидного обмена, выражающиеся преимущественно в виде гипертриглицеридемии и увеличении ЛПОНП встречались в группе больных СД 2 типа с нормальной массой тела и могли не сопровождаться увеличением секреции лептина. Картина СД 2 типа у пациентов с избыточной массой тела и ожирением 1 степени характеризовалась признаками выраженного нарушения липидного обмена и вторичным, ассоциированным с выраженностью степени ожирения, увеличением уровня лептина. Обобщенный анализ полученных данных свидетельствует о возможной последовательности взаимосвязи изучаемых показателей у больных СД 2 типа в виде дислипидемии как одного из компонентов МС, участвующего в увеличении степени ожирения больных. В дальнейшем наличие феномена лептинорезистентности обеспечивает последующее увеличенное образование лептина и нарастающий объем жировой ткани без нормального эффекта подавления последнего первым.

Выводы

1. Уровень лептина в плазме крови у здоровых женщин значительно превышал таковой у мужчин как в контрольной, так и в основной группе при одинаковой массе тела.
2. Наиболее высокий уровень лептина выявлен у больных СД 2 типа с избыточной массой тела и тучностью с преимущественной выраженностью показателей у больных женщин, что отражает большую степень лептинорезистентности у них.
3. Выраженные нарушения углеводного обмена не имеют прямой связи с гиперлептинемией.
4. Изменения липидного обмена у больных СД 2 типа могут предшествовать выраженному увеличению степени ожирения.

Литература

1. Дедов И.И. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты /Под ред. И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 456 с.
2. Колуэлл Дж. А. Сахарный диабет. Новое в лечении и профилактике // БИНОМ. Лаборатория знаний, пер. с англ. – М., 2010. – 288 с.
3. Маколкин В.И. Метаболический синдром / В.И. Маколкин. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 144 с.
4. Панкрушина А.Н. Лептин: новые перспективы и подходы к коррекции ожирения / А.Н. Панкрушина, К.Ю. Толстых // Вестник Тв.ГУ. Серия «Биология и экология». – 2008. – Вып. 10. – С. 91-97.
5. Токарева З.Н. Распространенность и особенности проявлений метаболического синдрома во взрослой городской популяции / З.Н. Токарева, М.Н.Мамедов, А.Д.Деев, А.А. Евдокимова, Р.Г.Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – №1. – С. 10-14.
6. Brinkoetter M. Leptin treatment reduces body fat but does not affect lean body mass or the myostatin-follistatin-activin axis in lean hypoleptinemic women / M.Brinkoetter, F.Magkos, M.Vamvini, C.S.Mantzoros // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2011. – V.301(1). – P. E99-E104.
7. Horlick M. Effect of puberty on the relationship between circulating leptin and body composition / Horlick M, Rosenbaum M, Nicolson M et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000; 85: 2509–2518.

8. Kahn R. Metabolic syndrome – what is the clinical usefulness? // *Lancet*. – 2008. – V. 371. – P. 1892-1893.
9. Martin S.S. A possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease / Martin S.S., Qasim A., Reilly P. // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2008. – Vol. 52. – P. 1201-1210.
10. Zimmet P. The metabolic syndrome: progress towards one definition for an epidemic of our time / P. Zimmet, G. Alberti // *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism*. – 2008. – V.4, N. 5. – P. 239.

Рецензенты:

Стручко Г.Ю., д.м.н., профессор, зав. кафедры функциональной и лабораторной диагностики ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Минсоцразвития РФ, г. Чебоксары.

Поздняк А.О., д.м.н., профессор, зав. кафедры терапии и семейной медицины ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Казань.