

АДИПОНЕКТИН И ЛЕПТИН КАК ЧАСТЬ АДАПТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ И МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН С ДИФФУЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ

Догадин С.А.^{1,2}, Боева Л.Н.²

¹ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ», Красноярск, Россия, e-mail: sadogadin@gmail.com

²КГБУЗ «Краевая клиническая больница» Красноярск, Россия, e-mail: boeval@mail.ru

Целью исследования явилось изучение содержания адипокинов лептина и адипонектина и их взаимосвязей с гормонами щитовидной железы, показателями жирового и углеводного обменов у женщин с гипертиреозом. В исследование было включено 27 пациенток с гипертиреозом и 13 практически здоровых женщин. Всем пациентам проводились антропометрия с определением индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ), исследования глюкозы натощак, свободных жирных кислот (СЖК), инсулина, свободного Т3, свободного Т4, ТТГ до начала лечения, а также повторное обследование части больных через 6 месяцев лечения в состоянии медикаментозного эутиреоза. В группе гипертиреоза было выявлено достоверное снижение содержания лептина, достоверного изменения содержания адипонектина не выявлено. На основании корреляционного и множественного регрессионного анализа было показано, что лептин и адипонектин при гипертиреозе разнонаправленно действуют на параметры основного обмена, при этом гормоны щитовидной железы и лептин имеют одинаковые молекулярные мишени воздействия – глюкозу и СЖК. При гипертиреозе сохраняется зависимость секреции лептина от общего содержания и характера распределения жира в организме. Нормализации уровня адипокинов не наступает через 6 месяцев тиреостатической терапии, даже при стабилизации тиреоидного статуса, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, адипокины, лептин, адипонектин, свободные жирные кислоты, основной метаболизм.

THE LEPTIN AND ADIPONECTIN AS PART OF ADAPTIVE PROCESSES AND REGULATORS OF METABOLIC ACTIVITY OF ADIPOSE TISSUE IN WOMEN WITH HYPERTHYROIDISM

Dogadin S.A.^{1,2}, Boeva L.N.²

¹Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F.Voino-Yasenetskiy, Krasnoyarsk, Russia, 660022 Krasnoyarsk, street Partizana Geleznyaka1, e-mail: sadogadin@gmail.com

²KGBUZ Regional Clinical Hospital, Russia, 660022 Krasnoyarsk, street Partizana Geleznyaka1a, e-mail: boeval@mail.ru

The aim of the study was to examine the content of adipokines such as leptin and adiponectin and its association with thyroid hormones, fat and carbohydrate metabolism in women with hyperthyroidism. The study included 27 patients with hyperthyroidism and 13 healthy women as controls. All patients underwent anthropometry with the definition of body mass index and waist circumference, studies of glucose, free fatty acids (FFA), insulin, free T3, free T4, TSH before treatment and after 6 months of treatment in the state medical eythyroidism. In the group of hyperthyroidism was found a significant decrease in the content of leptin, significant changes in the content of adiponectin is not revealed. Correlation and multiple regression analysis shown that leptin and adiponectin have multidirectional effects on the basal metabolism parameters, and the thyroid hormones and leptin have the same molecular targets - glucose and FFA. In hyperthyroidism saved the dependence of leptin secretion from total quantity and distribution of body fat. The adipokines level normalization does not occur within 6 months of thyreostatic therapy, even with thyroid status stabilization that requires further investigation.

Keywords: hyperthyroidism, adipokines, leptin, adiponectin, free fatty acids, basic metabolism.

Йодтиронины, как и адипокины, играют ключевую роль в процессах потребления энергии и опосредованно влияют на другие железы внутренней секреции. Известно, что от функционального состояния щитовидной железы зависит скорость окислительных процессов в клетках, объём потребления пищи, масса тела, масса жировой ткани и расход энергии.

Тесная взаимосвязь всех видов обмена не позволяет говорить об изолированной регуляции, любой сдвиг в регуляции одного обмена прямо или косвенно влечет изменение и другого [1; 7].

Известно, что при диффузном токсическом зобе (ДТЗ) – состоянии со стойкой избыточной секрецией тиреоидных гормонов, сопровождающемся повышением основного обмена, в качестве энергетического субстрата в первую очередь используются продукты липолиза жировой ткани [1].

Вместе с тем данные о взаимосвязи лептина и адипонектина с гормонами щитовидной железы изучены недостаточно. Результаты исследований, опубликованных в последнее время, часто носят противоречивый характер [8; 9].

В связи с этим *целью* настоящей работы явилось изучение содержания лептина и адипонектина и их взаимосвязей с гормонами щитовидной железы, показателями жирового и углеводного обменов у женщин с гипертиреозом.

Материалы и методы

Отбор пациентов проводили на базе эндокринологического центра КГУЗ «Краевая клиническая больница».

Обследовано более 170 женщин, из них в исследование включено 40 женщин в возрасте от 20 до 56 лет, в том числе 27 больных ДТЗ (средний возраст $40,0 \pm 9,9$ года) и 13 практически здоровых женщин, не имеющих в анамнезе указаний на заболевания щитовидной железы, прием тиреостатических препаратов и препаратов йода (средний возраст $37,1 \pm 9,5$ года). Верификация диагноза основывалась на жалобах, данных анамнеза, объективного осмотра, результатах гормонального и сонографического обследования. В работе использовали классификацию заболеваний щитовидной железы [Дедов И.И.] и классификацию тиреотоксикоза по степени тяжести [3].

Диагноз диффузного токсического зоба основывался на характерных клинических симптомах и результатах гормонального обследования (низкого содержания ТТГ в крови и высокого уровня свободного Т4 и свободного Т3).

Критериями исключения были: мужской пол, наличие токсической аденомы, тиреотоксикоз тяжелой степени, прием йодсодержащих или тиреостатических препаратов, наличие сопутствующих заболеваний, требующих параллельного лечения, беременность, лактация.

Всем пациентам проводились оценка общего статуса, антропометрия с определением индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ), гормональные и биохимические исследования до начала лечения, а также повторное обследование части больных ДТЗ через

6 месяцев лечения (тиамазол по схеме «блокируй») в состоянии медикаментозного эутиреоза.

Дизайн исследования: открытое поперечное и шестимесячное проспективное исследование.

Сонографическое обследование щитовидной железы выполняли на аппарате Aloka SSD-1700 с линейным датчиком 7,5 МГц. Увеличенным считался объём щитовидной железы свыше 18 мл³ у женщин при расчете по формуле J. Brunn.

Забор крови из пальца и из кубитальной вены для гормонального и биохимического анализов проводился утром натощак после 12-часового голодания.

Исследование концентраций тиреотропного гормона (ТТГ), свободного Т3 (свТ3) и свободного Т4 (свТ4), инсулина в сыворотке крови проводили радиоиммунологическим методом с помощью стандартных коммерческих тест-наборов TSH IRMA Kit, FT4 RIA Kit, FT3 RIA Kit, Insulin IRMA Kit (Immunotech, Чехия) согласно приложенным к ним инструкциям.

Определение глюкозы капиллярной крови осуществлялось унифицированным глюкозооксидазным методом на глюкозоанализаторе «Экзан-9» (Литва).

Исследование уровня свободных жирных кислот (СЖК) в сыворотке крови осуществляли ферментативным методом по конечной точке с использованием стандартного коммерческого тест-набора NEFA FS (DiaSys, Германия) согласно инструкции к набору на биохимическом анализаторе Vitalab Flexor Junior.

Содержание лептина и адипонектина в крови определяли методом ИФА с помощью тест-наборов Leptin ELISA (DBC, Канада) и Human Adiponectin ELISA (BioVendor, Чехия), соответственно, согласно инструкциям к наборам.

Лабораторные исследования проводили на базе Регионального лабораторно-диагностического центра ИХМИ г. Красноярск.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета программ Statistica 6.0. Результаты представлены в виде Me [25;75], где Me – медиана, 25 – первый квартиль, 75 – третий квартиль. Достоверность различий для парных сравнений оценивали с помощью непараметрического критерия Вилкоксона и Манна-Уитни.

Для выявления взаимосвязей между показателями липидного, углеводного обменов, адипокинами и гормонами щитовидной железы применяли корреляционный анализ (непараметрический метод Спирмена) и множественный регрессионный анализ. За уровень достоверности различий принимали $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Как известно, главное и наиболее очевидное действие гормонов щитовидной железы на метаболизм заключается в стимуляции основного обмена, но молекулярные мишени этого эффекта остаются до конца не выясненными [7; 9]. Одним из подходов к решению данного вопроса является оценка влияния гормонов щитовидной железы на вещества, продуцируемые жировой тканью, а именно адипокины и СЖК (таблица).

Клинико-гормональная характеристика женщин с эутиреозом (контроль) и гипертиреозом до и через 6 месяцев лечения (Ме [25%; 75%])

Параметр	Контроль, n=13	До лечения, n=27	На фоне лечения через 6 месяцев, n=9	Достоверность различий (Т)*, Р, 1 –2
Св Т3, нмоль/л	3,1 [2,9;3,4]	8,7 [7,1; 11,7]	3,6 [3,2;3,9]	(0,0), p=0,01
СЖК	0,41 [0,25; 0,57]	1,66 [0,76; 2,11]	0,83 [0,51; 1,71]	(12) (p=0,0003)

Корреляционные взаимосвязи лептина, адипонектина и СЖК с антропометрическими и метаболическими показателями в группах женщин в состоянии эутиреоза (контроль) и гипертиреоза представлены на рис. 1 и 2.

Нами обнаружено, что исследуемые параметры углеводного и жирового обменов у практически здоровых женщин контрольной группы не зависят от показателей тиреоидного статуса и уровня адипонектина. Эти результаты хорошо согласуются с опубликованными ранее данными о влиянии СЖК и лептина на чувствительность тканей к инсулину [5; 6]. Активность СЖК определяется массой жировой ткани и проявляется в сильных отрицательных взаимосвязях с ИМТ и ОТ ($r=0,7$; $p < 0,05$). Именно СЖК, а не глюкоза, находятся в регулирующей взаимосвязи с инсулином и лептином (рис. 1).

Инсулин и лептин, действуя однонаправленно, снижают липолиз в жировых депо, в результате чего препятствуют поступлению СЖК в кровоток [2].

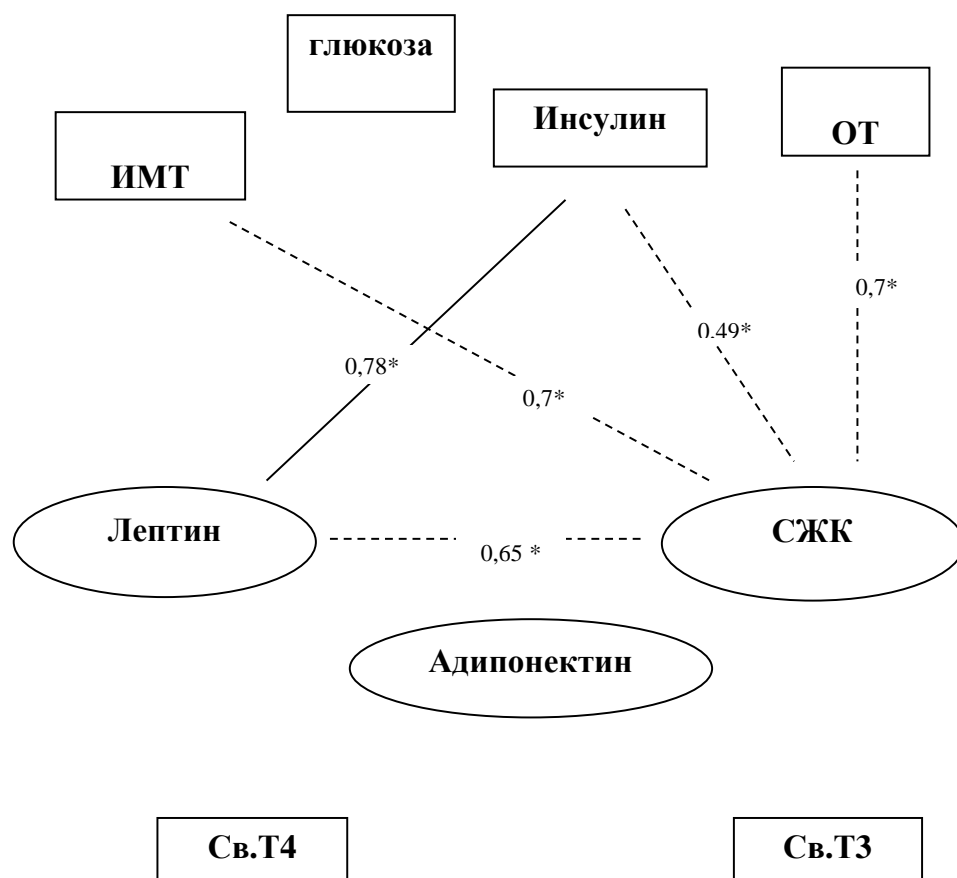


Рис. 1. Корреляционные взаимосвязи лептина, адипонектина и СЖК с антропометрическими и метаболическими показателями в группе женщин в состоянии эутиреоза с нормальной массой тела.

Обозначения: здесь и на рис. 2 _____ - прямые корреляционные связи; - - - - - обратные корреляционные связи; * - $p < 0,05$;

ОТ – окружность талии, ИМТ – индекс массы тела, СЖК – свободные жирные кислоты, св. Т3 и св. Т4 – свободные Т3 и Т4, соответственно

При регрессионном анализе у лиц в состоянии эутиреоза выявляются взаимосвязи, характеризующиеся следующим уравнением множественной регрессии:

$$\text{Лептин} = - 8,02 + 2,02 [\text{ИМТ}] - 5,16 [\text{глюкоза}] - 4,05 [\text{СЖК}].$$

Таким образом, нами подтверждено, что убывание уровней основных энергетических субстратов организма – глюкозы и СЖК - определяет концентрацию лептина в кровотоке. Другим важным фактором воздействия на уровень лептина является ИМТ, что обсуждалось в обзоре [2; 6]. Согласно гипотезе об участии лептина в адаптации организма к частичному и полному голоданию в эволюционном аспекте, его основными функциями являются снижение расходования тканями долгосрочных запасов энергии в виде триглицеридов, подавление термогенеза и репродуктивной функции, требующей дополнительных энергетических затрат в длительном временном промежутке [6].

Но, действуя «здесь и сейчас», лептин может способствовать мобилизации энергетических ресурсов (глюкозы) за счет синергии с инсулином ($r=0,78$; $p < 0,05$). Известен

факт повышения функциональной активности β -клеток поджелудочной железы с дальнейшим развитием инсулинорезистентности в качестве компенсаторного механизма при увеличении секреции лептина [10].

Показано, что эффекты адипонектина реализуются в основном на уровне периферических тканей. Усиление окисления жирных кислот через инактивацию ацетилкоэнзим-А-карбоксилазы приводит к снижению содержания триглицеридов в клетках и улучшению чувствительности периферических тканей к инсулину [5].

Вместе с тем нами не выявлено влияния адипонектина на СЖК и инсулин, что соответствует данным других исследователей [4]. Авторы связывают отсутствие эффектов адипонектина у лиц без инсулинорезистентности с возможным влиянием других адипокинов или низким уровнем адипонектина при нормальной массе тела.

В группе женщин с гипертиреозом отмечено изменение силы и характера корреляционных взаимосвязей изучаемых адипокинов, а также появление новых связей и взаимозависимостей (рис. 2).

Казалось бы, интенсивный липолиз под действием тироидных гормонов должен оказывать сенсibiliзирующее влияние на инсулин и лептин, но уровень СЖК взаимосвязан только с тироидными гормонами.

Нами выявлено, что повышенный уровень гормонов щитовидной железы прямо коррелирует с концентрацией глюкозы ($r=0,33$; $p<0,05$) и обратно – с уровнем СЖК ($r=-0,4$; $p<0,05$).

Появились корреляции, свидетельствующие об обратной зависимости уровня адипонектина от общего содержания жира в организме (ИМТ) и характера его распределения (ОТ). Эти параметры – единые мишени действия двух адипокинов жировой ткани, хотя и реализуемые с разной силой воздействия и разными векторами направленности. Проявилась отрицательная корреляция между уровнями лептина и адипонектина ($r=-0,37$; $p<0,05$) (рис. 2).

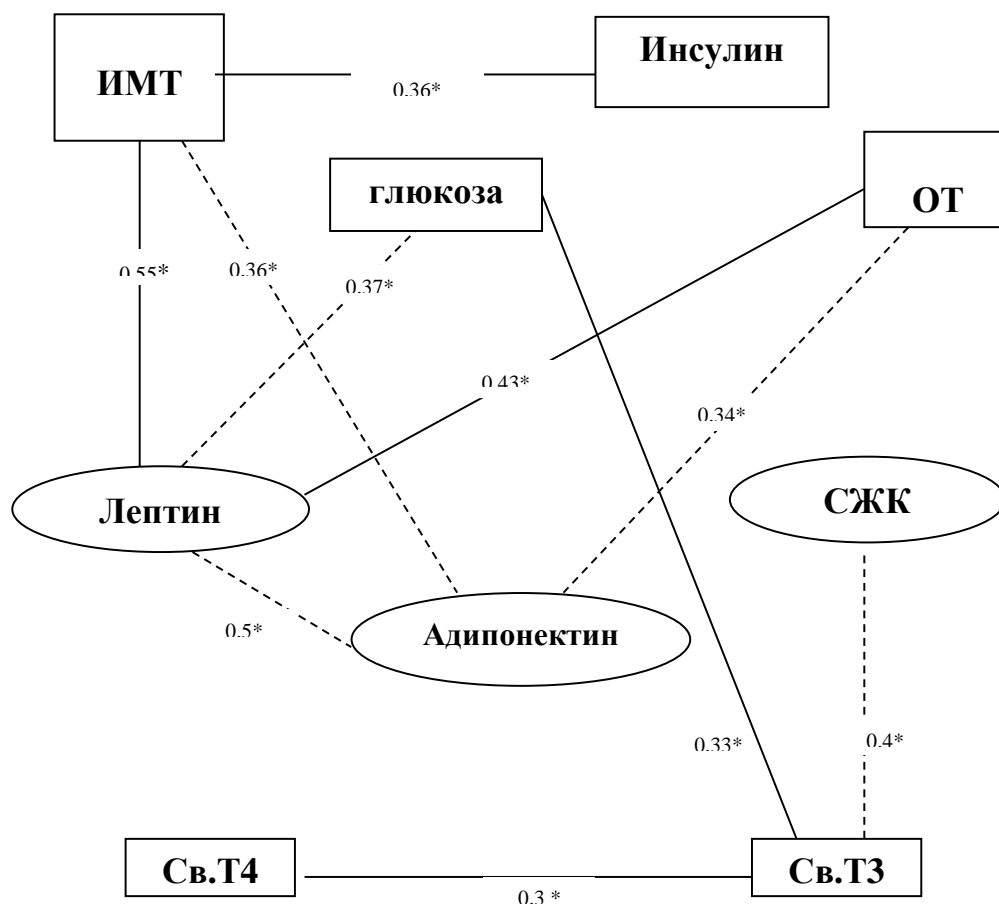


Рис. 2. Взаимосвязи лептина, адипонектина и СЖК с антропометрическими и метаболическими показателями в группе женщин с гипертиреозом.

Считается, что снижение концентрации и/или биологических эффектов адипонектина может свидетельствовать о снижении его протекторных, антиатерогенных эффектов [4].

При инсулинрезистентных состояниях, таких как ожирение, сахарный диабет 2 типа, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, уровень адипонектина, в отличие от лептина, снижается, несмотря на специфическую экспрессию адипонектина жировой тканью [6].

При гипертиреозе мы имеем дело с возможно похожим механизмом, поскольку наблюдается нарастание уровня лептина и снижение уровня адипонектина в динамике ($p=0,017$) (табл. 1), но прямой взаимосвязи нет. Вероятно, в условиях гипертиреоза, когда образование и расход энергии увеличиваются в разы, когда истощены запасы глюкозы, в качестве «топлива» используются СЖК, действие лептина направлено на сохранение энергии. Появляется обратная взаимосвязь лептина с адипонектином, что можно объяснить как нарушением утилизации глюкозы под действием гормонов щитовидной железы, так и влиянием йодтиронинов на транскрипцию и экспрессию генов.

Как видно из таблицы, нормализации уровня адипокинов после проводимого в течение 6 месяцев курса лечения тирозолом, даже на фоне стабилизации тиреоидного статуса,

не наступило. Возможно, в данном случае будет наблюдаться отсроченная во времени нормализация метаболической активности жировой ткани.

Выводы

1. Влияние лептина на основной обмен реализуется через воздействие на содержание главных энергетических субстратов организма – глюкозы и СЖК. При гипертиреозе сохраняется зависимость секреции лептина от общего содержания и характера распределения жира в организме.
2. Изменение основного обмена, связанного с гипертиреозом, характеризуется снижением содержания адипонектина и появлением новых корреляционных связей.
3. Гормоны щитовидной железы при гипертиреозе оказывают косвенное воздействие на функциональную активность жировой ткани. Общей мишенью действия свТЗ и лептина являются энергетические субстраты. Адипонектин участвует в изменении основного обмена, действуя на лептин как непосредственно, так и опосредованно, через общие молекулярные мишени.
4. Изменение реактивности исследуемых адипокинов можно рассматривать в качестве одного из адаптационных механизмов перераспределения энергетических и метаболических ресурсов в условиях гипертиреоза.
5. Через 6 месяцев лечения тирозолом стабилизации функциональной активности жировой ткани не наблюдается, что, вероятно, свидетельствует о более глубоких изменениях метаболизма и требует дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Балаболкин М.И. Фундаментальная и клиническая тиреоидология : руководство / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремская. - М. : Медицина, 2007. - 814 с.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган // Ожирение и метаболизм. – 2006. - № 1. - С. 7-13.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология : учебник. – М. : Медицина, 2000. – С. 172-189.
4. Танянский Д.А., Фирова Э.М., Шатилина Л.В., Денисенко А.Д. Роль адипокинов и неэстерифицированных жирных кислот в развитии инсулинорезистентности // Проблемы эндокринологии. – 2009. - Т. 55, № 3. - С. 13–16.
5. Catalano P.M., Hoegh M., Minium J. et al. Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism // Diabetologia. - 2006. – V. 49. – P. 1677-1685.

6. Gaillard S., Gaillard R-C. Adipose tissue as an endocrine organ // *Obesity and Metab.* – 2007. - Vol. 3, № 4. - P. 191-205.
7. Pontikides N., Krassas G.E. Basic Endocrine Products of Adipose Tissue in States of Thyroid Dysfunction // *Thyroid.* - 2007. - № 5. - P. 421-429.
8. Iglesias P., Alvarez Fidalgo P., Codoceo R., Diez J.J. Serum concentrations of adipocytokines in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism before and after control of thyroid function / *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2003. - Nov; 59 (5). – P. 621-9.
9. Zimmerman-Belsing T., Brabant G., Holst J.J. et al. Circulating leptin and thyroid dysfunction // *Eur. Journal of Endocrinology.* - 2003. - № 149. – P. 257-271.
10. Tanizawa Y. Direct stimulation of basal insulin secretion by physiological concentrations of leptin in pancreatic β -cells / Y. Tanizawa, S. Okuya, H. Ishihara, T. Asano et al. // *Endocrinol.* - 1997. - Vol. 138, № 10. - P. 4513-4516.

Рецензенты:

Матюшин Г.В., д.м.н., профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики ИПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск;

Цуканов В.В., д.м.н., профессор, руководитель клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск.