

УДК 616.12-008.331.1:612.397

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ УРОВНЯ ЛЕПТИНА, РАСТВОРИМЫХ РЕЦЕПТОРОВ ЛЕПТИНА И РЕЗИСТИНА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ

С.Г. Шулькина

Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Россия

GENDER PECULIARITIES OF LEPTIN, SOLUBLE LEPTIN RECEPTORS AND RESISTIN LEVELS IN PATIENTS SUFFERING FROM ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH OBESITY

S.G. Shulkina

Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Russian Federation

Цель. Установить гендерные особенности уровня адипокинов и растворимых рецепторов лептина у больных артериальной гипертензией (АГ), ассоциированной с ожирением.

Материалы и методы. В исследование были включены 70 пациентов с АГ, средний индекс массы тела (ИМТ) – $38,0 \pm 9$ кг/м², средний возраст $48,2 \pm 2,4$ г.; 40 пациентов с ожирением без АГ и метаболических нарушений и 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Результаты. Уровень лептина и резистина был достоверно выше, а концентрация растворимых рецепторов лептина ниже в группе лиц с АГ и ожирением. В группе женщин были отмечены более высокие концентрации лептина и резистина и более низкие концентрации растворимых рецепторов лептина, чем в группе мужчин. Корреляционный анализ показал прямую связь лептина и резистина с ИМТ, индексом инсулинорезистентности (индекс НОМА) и уровнем триглицеридов, уровнем диастолического артериального давления и обратную связь растворимых рецепторов лептина с индексом НОМА.

Выводы. Таким образом, гормональный статус жировой ткани у женщин с АГ, ассоциированной с ожирением, характеризуется более высоким уровнем лептина и резистина, чем у мужчин. Причиной лептинрезистентности может быть низкий уровень растворимых рецепторов лептина.

Ключевые слова. Артериальная гипертензия, ожирение, лептин, резистин, растворимые рецепторы лептина.

Aim. At present, the problem of obesity as a risk factor for cardiovascular diseases remains actual. The aim of the work was to assess the gender peculiarities of the levels of adipokin and soluble leptin receptors in patients suffering from arterial hypertension (AH) associated with obesity.

Materials and methods. The study enclosed 70 patients with AH. The parameters: mean body mass index (BMI) – $38,0 \pm 9$ kg/m², mean age – $48,2 \pm 2,4$ years. There were 40 patients with obesity without AH and metabolic disorders and 30 practically healthy persons comparable by sex and age.

© Шулькина С.Г., 2016
тел. 8 950 451 05 26
e-mail: shulkina-s@mail.ru

[Шулькина С.Г. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии].

Results. Leptin and resistin levels were reliably higher, but soluble leptin receptor concentration was lower in the group of AH patients with obesity. In the group of women, higher concentrations of leptin and resistin, and lower concentrations of soluble leptin receptors were observed than in the group of men. Correlation analysis indicated direct correlation of leptin and resistin with BMI, HOMA and TH indices, DAP level and reverse correlation of soluble leptin receptors with HOMA index.

Conclusions. Thus, hormonal status of adipose tissue in women suffering from AH associated with obesity is characterized by higher leptin and resistin levels than in men. The cause of leptin resistance can be a low level of soluble leptin receptors.

Key words. Arterial hypertension, obesity, leptin, resistin, soluble leptin receptors.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема ожирения как фактора риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний на сегодняшний день остается актуальной. Изучению гормонов жировой ткани посвящено много работ. Наибольший интерес вызывает лептин и его растворимые рецепторы, обеспечивающие его биологические эффекты, и резистин-адипокин, способствующий прогрессированию инсулинрезистентности и неблагоприятному исходу сердечно-сосудистых событий [3–5].

Цель исследования – установить гендерные особенности уровня лептина, растворимых рецепторов лептина и резистина у больных артериальной гипертензией (АГ), ассоциированной с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 75 пациентов (женщин 60 %) с МС (критерии МС IDF, 2005): средний индекс массы тела (ИМТ) – $38,4 \pm 4,4$ кг/м², возраст – $48,2 \pm 2,4$ г.; 40 пациентов (женщин 80 %) с ожирением: ИМТ – $36,0 \pm 5,5$ кг/м², без АГ и метаболических нарушений – «здоровое» ожирение, возраст – $38,4 \pm 6,2$ г.; 30 практически здоровых лиц (женщин 50 %) с ИМТ $27,1 \pm 1,3$ кг/м². Все пациенты в группе МС имели АГ 1–2-й степени, ранее не получали регулярную гипотензивную терапию и статины. В исследование не включали пациентов с вторичными формами

АГ, больных с АГ 3-й ст., сахарным диабетом, воспалительными заболеваниями миокарда, системными заболеваниями соединительной ткани, онкологическими заболеваниями. Всем было проведено общеклиническое и лабораторное обследование. Уровни липидов, глюкозы плазмы крови, креатинина, мочевины, трансаминаз, билирубина определяли стандартными биохимическими методами. Уровень лептина определяли набором «DBC» (Канада), инсулина – «ELISA Monobind Inc» (Германия), растворимых рецепторов лептина и резистина – «BioVender» (США) методом иммуноферментного анализа. Индекс инсулинрезистентности (НОМА) рассчитывался в малой модели гомеостаза.

При статистической обработке данных использовали программу Statistica 7.0 Rus. Оценивая данные с нормальным распределением, использовали среднюю величину (M) и стандартное отклонение (SD); t -критерий Стьюдента. Данные с ненормальным распределением представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [25; 75]. Для сравнения несвязанных выборок по количественным показателям использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия между выборками считали достоверными при значении для $p < 0,05$. Связь признаков оценивали при помощи регрессивного анализа с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Данные в таблицах представлены в виде средних величин (M) \pm стандартное отклонение (SD), достоверность отличий в сравниваемых группах – $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравниваемые группы не различались по возрасту и полу, средняя длительность АГ составила $4,1 \pm 2,5$ г. Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям была выявлена у всех пациентов основной группы. Дислипидемия с гипертриглицеридемией присутствовала у 90 %,

низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в 52 % случаев, а гипергликемия (гликемия $> 6,1$ ммоль/л) – у 70 % пациентов. У пациентов с МС по сравнению с группами сравнения были выявлены повышенный уровень холестерина, триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), глюкозы, мочевой кислоты (табл. 1).

Таблица 1

Сравнение метаболических показателей у пациентов разных групп ($M \pm SD$)

Параметр	Группа 1, МС ($n = 75$)	Группа 2, «здоровое» ожирение ($n = 40$)	Группа 3, здоровые ($n = 30$)	p
Возраст, лет	$42,3 \pm 8,3$	$38,4 \pm 6,2$	$39,4 \pm 5,3$	Недостаточно
Объем талии, см	$114,8 \pm 9,7^*$	$99,8 \pm 7,0^*$	$80,7 \pm 11,0$	$p = 0,001^*$ $p_{1-2-3} = 0,01$
ИМТ, кг/м ²	$38,4 \pm 4,4^*$	$36,0 \pm 5,5^*$	$27,0 \pm 1,3$	p – недостаточно* $p_{1-2-3} = 0,001$
Систолическое АД, мм рт. ст.	$150,0 \pm 7,1^*$	$126,5 \pm 8,1^*$	$128,3 \pm 7,2$	$p = 0,0001^*$ $p_{1-3} = 0,001$ p_{2-3} – недостаточно
Диастолическое АД, мм рт. ст.	$100,1 \pm 5,4^*$	$80,5 \pm 4,7^*$	$78,5 \pm 5,3$	$p = 0,0001^*$ $p_{1-3} = 0,001$ p_{2-3} – недостаточно
Глюкоза, ммоль/л	$5,8 \pm 0,8$	$4,6 \pm 0,7$	$4,21 \pm 0,5$	$p_{1-3} = 0,04$ $p_{1-2-2-3}$ – недостаточно
Общий холестерин, ммоль/л	$5,9 \pm 0,9^*$	$4,8 \pm 0,6^*$	$4,0 \pm 0,7$	$p = 0,04^*$ $p_{1-3} = 0,02$ p_{2-3} – недостаточно
ЛПВП, ммоль/л	$1,1 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,1$	Недостаточно
ЛПНП, ммоль/л	$3,8 \pm 0,7^*$	$2,7 \pm 0,3^*$	$2,43 \pm 0,4$	$p = 0,04^*$ $p_{1-3} = 0,03$ p_{2-3} – недостаточно
ТГ, ммоль/л	$2,9 \pm 0,9^*$	$1,5 \pm 0,6^*$	$0,57 \pm 0,11$	$p = 0,03^*$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,04$
Креатинин, мкмоль/л	$78,6 \pm 12,5$	77 ± 11	$66,0 \pm 10,1$	p – недостаточно* $p_{1-3} = 0,01$ $p_{2-3} = 0,04$
Мочевая кислота, ммоль/л	$401,4 \pm 45,4^*$	$274 \pm 37^*$	$241,5 \pm 86,1$	$p = 0,01^*$ $p_{1-3} = 0,01$ p_{2-3} – недостаточно

Примечание: здесь и в табл. 2: p^* – достоверность различий пациентов 1–2-й групп с МС и лиц со «здоровым» ожирением; p_{1-3} – достоверность различий между группами лиц с МС и здоровых; p_{2-3} – достоверность различий между группами лиц со «здоровым» ожирением и здоровых.

Были установлены корреляции между величиной окружности талии и уровнем диастолического артериального давления

(ДАД) ($R = 0,43$; $p = 0,03$), мочевой кислотой ($R = 0,5$; $p = 0,04$), ТГ ($R = 0,36$; $p = 0,03$), ЛПНП ($R = 0,5$; $p = 0,04$). Содержание креа-

тинина было связано с общим холестерином ($R = 0,42$; $p = 0,045$), ЛПНП ($R = 0,5$; $p = 0,04$) и мочевой кислотой ($R = 0,48$; $p = 0,03$).

У пациентов с МС в сравнении с контрольной группой были установлены более высокие уровни инсулина, индекса НОМА, лептина, растворимых рецепторов лептина и резистина. В группе «здорового» ожирения была установлена похожая тенденция, одна-

ко не было выявлено различий концентрации растворимых рецепторов к лептину в сравнении с группой МС. В группе лиц со «здоровым» ожирением в сравнении с группой здоровых не было получено достоверных различий концентрации инсулина и индекса НОМА, в отношении остальных показателей различия были достоверными (табл. 2).

Таблица 2

Сравнение гормональной активности жировой ткани у пациентов в группах

Показатель	Значение медианы [25; 75 %]			<i>p</i>
	Группа 1, МС (<i>n</i> = 70)	Группа 2, «здоровое» ожирение (<i>n</i> = 40)	Группа 3, здоровые (<i>n</i> = 30)	
Инсулин, мкМЕ/мл	19,2* [12,2; 22,1]	10,1* [7,4; 12,5]	6,7±1,2 [6,4; 11,6]	$p = 0,01^*$ $p_{1-3} = 0,001$ p_{2-3} – недостоверно
Индекс НОМА	4,3* [2,9; 5,4]	2,1* [1,4; 2,7]	1,25 [0,7; 2,1]	$p = 0,01^*$ $p_{1-3} = 0,001$ p_{2-3} – недостоверно
Лептин, нг/мл	46,5* [29; 64]	36* [29,4; 43,0]	8,7 [5,2; 12,9]	$p = 0,04^*$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$
Рецепторы лептина, нг/мл	14,2* [11,1; 14,4]	14,2* [12,0; 20,1]	20,4 [16,8; 20,1]	p – недостоверно* $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,02$
Резистин	4,6* [3,0; 6,0]	3,4* [2,1; 4,2]	2,24 [1,7; 2,8]	$p = 0,01^*$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$

Увеличение содержания лептина коррелировало с ИМТ ($R = 0,43$; $p = 0,03$), ОТ ($R = 0,41$; $p = 0,03$), индексом НОМА-IR ($R = 0,42$; $p = 0,04$), уровнем ТГ ($R = 0,42$; $p = 0,04$), ЛПНП ($R = 0,39$; $p = 0,03$), мочевой кислотой ($R = 0,39$; $p = 0,03$). Также нами была установлена отрицательная корреляция лептина и его растворимых рецепторов ($R = -0,48$, $p < 0,05$).

Уровень резистина коррелировал с ИМТ ($R = 0,39$; $p = 0,04$), ОТ ($R = 0,3$, $p = 0,03$), индексом НОМА ($R = 0,37$; $p = 0,04$), уровнем ТГ ($R = 0,42$; $p = 0,04$). Выявлена положительная корреляция уровня лептина с резистином ($R = 0,37$; $p = 0,04$).

У женщин с АГ, ассоциированной с ожирением, уровни лептина ($56,3 \pm 13,5$ нг/мл) и резистина ($5,4 \pm 1,1$ нг/мл) были достоверно выше, чем у мужчин (лептин – $31,3 \pm 6$ нг/мл; $p < 0,01$; резистин – $3,4 \pm 0,9$ нг/мл; $p < 0,01$). Было установлено, что уровень растворимых рецепторов в группе женщин ($11,8 \pm 2,4$ нг/мл) достоверно ниже, чем у мужчин ($15,7 \pm 1,9$ нг/мл; $p = 0,02$). В группе мужчин установлена положительная корреляционная связь лептина с весом ($0,43$; $R = 0,03$), индексом НОМА ($0,42$; $R = 0,04$), уровнем ТГ ($0,42$; $R = 0,04$) и обратная с уровнем растворимых рецепторов ($R = -0,42$,

$p < 0,05$). В группе женщин установлена положительная связь лептина с ИМТ ($0,5$; $R = 0,02$), ОТ ($0,41$; $R = 0,03$), индексом НОМА ($0,52$; $R = 0,02$) и обратная связь рецепторов лептина с уровнем инсулина ($R = -0,38$, $p < 0,05$), индексом НОМА ($R = -0,36$, $p < 0,05$). В группе женщин была установлена положительная связь резистина с ИМТ ($0,39$; $R = 0,04$), НОМА ($0,37$; $R = 0,04$), уровнем лептина ($0,37$; $R = 0,04$). В группе мужчин была установлена положительная связь концентрации резистина с лептином ($0,36$; $R = 0,04$).

Проблеме гиперлептинемии и гиперрезистинемии и их связи с прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний и инсулинрезистентности посвящено много работ [2, 5, 7, 11].

Результаты нашего исследования продемонстрировали связь гиперлептинемии и гиперрезистинемии с атерогенным изменением профиля липидов, увеличением уровня мочевой кислоты, ДАД и инсулинрезистентностью [2, 9]. Также было установлено, что у больных с МС высокий уровень лептина ассоциирован с женским полом и ИМТ, подобная тенденция отмечается также в группе ожирения без метаболических нарушений, что согласуется с данными других авторов [1, 7].

В нашем исследовании было показано, что у женщин уровень растворимых рецепторов значимо ниже, чем у мужчин, что, возможно, формирует более значимую лептинрезистентность в женской популяции [6, 10].

В ряде исследований было показано, что гиперлептинемия способна так же, как и гиперинсулинемия, повышать активность симпатической нервной системы, способствуя прогрессированию АГ [1, 7, 11]. В нашем исследовании также была получена связь лептина и с уровнем ДАД и ЛПНП, причем в группе мужчин связь была сильнее.

Выводы

1. Причиной лептинрезистентности у больных АГ в сочетании с ожирением может являться снижение растворимых рецепторов лептина в плазме.

2. Гормональный статус жировой ткани у лиц со «здоровым» ожирением характеризуется более высоким уровнем резистина и лептина, чем у лиц с нормальным ИМТ, и более низким, чем у лиц с АГ, ассоциированной с ожирением.

3. Гормональный статус жировой ткани у женщин с АГ, ассоциированной с ожирением, характеризуется более высоким уровнем лептина и резистина, чем у мужчин.

Библиографический список

1. Беспалова И.Д., Рязанцева И.В., Каменских В.В. Гендерные особенности взаимосвязи гормональной активности жировой ткани и провоспалительного статуса при гипертонической болезни и метаболическом синдроме. Бюллетень Сибирской медицины 2014; 13 (5): 12–19.

2. Бунова С.С. Динамика изменений нейрогуморального профиля и формирование метаболических нарушений у больных артериальной гипертензией в зависимости от массы тела. Вестник Санкт-Петербургского университета 2009; 1: 11–18.

3. Вербовой А.Ф., Митрошина Е.В. Адипокины и сердечно-сосудистая система. Эндокринология. Новости, мнения, обучение 2014; 2: 5–7.

4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган. Ожирение и метаболизм 2006; 1: 6–13.

5. Коваренко М.А., Руяткина Л.А., Петрищева М.С. Лептин: физиологические и

патологические аспекты действия. Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина 2003; 1 (1): 59–74.

6. *Catli G., Anik A., Tuban H.Ü., Kume T., Bober E., Abaci A.* The relation of leptin and soluble leptin receptor levels with metabolic and clinical parameters in obese and healthy children. *Peptides* 2014; 56: 72–76.

7. *Harris R.B.* Direct and indirect effects of leptin on adipocyte metabolism. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842 (3): 414–423.

8. *Kob K.K., Park S.M., Michael J.* Leptin and cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117 (25): 3238–3249.

9. *Marouga A., Dalamaga M., Kastania A.N., Kroupis C., Lagiou M.* Circulating resistin is a significant predictor of mortality independently

from cardiovascular comorbidities in elderly, non-diabetic subjects with chronic kidney disease. *Biomarkers* 2015; 15: 1–7.

10. *Sun Q., van Dam R.M., Meigs J.B., Franco O.H., Mantzoros C.S., Hul F.B.* Leptin and soluble leptin receptor levels in plasma and risk of type 2 diabetes in U.S. Women. *Diabetes* 2010; 59: 611–618.

11. *Wolfgang L., Sullivan L.M., Harris T.B., Roubenoff R., Benjamin M.J., Levy D., Fox C.S., Wang T.J., Wilson P.W., Kannel W.B., Vasan R.S.* Plasma leptin levels and incidence of heart failure, cardiovascular disease, and total mortality in elderly individuals. *Diabetes care* 2009; 32: 612–616.

Материал поступил в редакцию 14.01.2016