

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.697-07:616.154:577.17

Н. П. Гончаров, М. В. Корякин, Г. В. Каця, Г. С. Колесникова, А. Д. Добрачева, Т. Н. Тодуа

СОДЕРЖАНИЕ ЛЕПТИНА, C₁₉-, C₂₁- СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ И ИНСУЛИНА В КРОВИ У МУЖЧИН С НАРУШЕНИЯМИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

Эндокринологический научный центр РАМН (дир. — акад. И. И. Дедов), Москва

Обследовано 69 мужчин с различными нарушениями репродуктивной функции в возрасте 18—57 лет, с индексом массы тела (ИМТ) в пределах 20—40 кг/м². У пациентов определяли базальные показатели содержания лептина, кортизола, кортикостерона, дегидроэпиандростерона (ДГЭА), дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС), прогестерона, 17-гидроксипрогестерона, тестостерона, инсулина. У обследованных показатели всех гормонов варьировали в пределах физиологической нормы с отклонениями от нормальных значений у отдельных пациентов. У пациентов с повышенным уровнем лептина зарегистрировано также повышенное содержание надпочечниковых гормонов: кортикостерона, кортизола, ДГЭА и ДГЭАС. Это не сопровождалось различиями в ИМТ, содержании инсулина и тестостерона. Анализ содержания гормонов в зависимости от уровня инсулина показал наличие положительной корреляции содержания инсулина с лептином. Однако эта связь имела многофакторный характер с возможным модулирующим эффектом ИМТ и уровня тестостерона.

Sixty-nine males aged 18-57 years, who had different impaired reproductive function and the body mass index (BMI) in the range of 20 to 40 kg/m², were examined. In the patients, the baseline values of leptin, cortisole, corticosterone, dehydroepiandrosterone (DHA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHAS), progesterone, 17-hydroxyprogesterone, testosterone, and insulin were measured by using current radioimmunoassay and enzyme immunoassay. In the examinees, the mean values of all the hormones varied in the physiological normal range with deviations being in some patients. The patients with higher leptin levels were found to have also elevated adrenal hormones, such as corticosterone, cortisole, DHA and DHAS vice versa. This was not accompanied by differences in BMI and in the levels of insulin and testosterone. Analysis of the content of hormones in relation to the level of insulin indicated that there is a positive correlation of the level of insulin and leptin. However, this relationship was multifactorial, which had a possible modifying effects of BMI and the level of testosterone.

По современным представлениям, основная функция лептина заключается в контроле за массой тела и сохранением баланса энергии в организме. Действуя через специфические гипоталамические рецепторы, лептин регулирует потребление пищи и расход энергии, т. е. энергетический гомеостаз [2, 6, 16].

В настоящее время продолжают исследования по выяснению связи лептина с другими регуляторами энергетического гомеостаза в организме, в частности с инсулином и глюкокортикоидами. Получены доказательства участия глюкозы в обеспечении продукции лептина. В культуре адипоцитов секреция лептина во многом определяется доступностью и утилизацией глюкозы в присутствии различных концентраций инсулина, причем добавление ингибиторов транспорта глюкозы блокирует синтез лептина [13]. Дозы инсулина, превышающие его физиологические концентрации в крови в течение 4—8 ч увеличивают плазменную концентрацию лептина [11]. Приведенные данные указывают на тесную взаимосвязь метаболизма глюкозы с синтезом лептина адипоцитами, которая реализуется через активацию биосинтеза гексоамина [4]. Показано усиление экспрессии гена ОВ и продукции лептина при хронической инсулинемии в условиях *in vitro* и *in vivo* [9]. При гиперинсулинемии в сочетании с инсулиновой резистентностью уровень лептина у мужчин с нормальным индексом массы тела (ИМТ) повышен [17]. В то же время, по данным ряда авторов, у женщин с синдромом поликистозных яичников, гиперинсулинемией и резистентностью к инсулину содержание лептина не отличалось от такового у здоровых женщин [10, 12].

Глюкокортикоиды, как известно, обладают адипогенным и контринсулярным эффектами на стадии глюконеогенеза и поглощения глюкозы тканями [15, 22]. Вместе с тем показано, что глюкокортикоиды принимают участие в регуляции синтеза и секреции лептина [14, 18]. Нельзя исключить, что и лептин в свою очередь оказывает влияние на стероидогенез в надпочечниках. В экспериментах *in vitro* обнаружено как стимулирующее [3], так и ингибирующее [7] влияние лептина на синтез надпочечниковых стероидов. Эти данные позволяют предполагать наличие тесной взаимосвязи между лептином и системой гипоталамус—гипофиз—надпочечники.

Целью настоящей работы явилось изучение характера распределения уровней лептина в зависимости от содержания инсулина и основных надпочечниковых гормонов — кортизола, кортикостерона, дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и его сульфата, а также их предшественников — 17-гидроксипрогестерона и прогестерона у мужчин разного возраста и с разной массой тела, страдающих репродуктивной патологией.

Материалы и методы

Обследовано 69 мужчин в возрасте 18—57 лет по поводу различных нарушений репродуктивной функции. Из них 52% пациентов предъявляли жалобы на эректильную дисфункцию, 45% — на бесплодие, 3% — на преждевременное семяизвержение. ИМТ у обследованных пациентов колебался от 20 до 40 кг/м².

Кровь для исследования брали натощак в утренние часы (8 ч 30 мин—9 ч).

Содержание кортизола, тестостерона и прогестерона определяли радиоиммунологическими методами с помощью стандартизованных реагентов ВОЗ [20]. ДГЭА, дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭАС), кортикостерон и 17-гидроксипрогестерон определяли радиоиммунологическими методами с применением высокоспецифичных антисывороток [8].

Содержание лептина определяли иммуноферментным методом с помощью наборов DRG Diagnostics (GmBH, Германия); инсулин — методом радиоиммунологического анализа (РИА) с помощью набора ИБОХ (АМБ, Беларусь).

Пределы нормальных значений содержания гормонов для лиц данной возрастной группы и для использованных методов их определения таковы: кортизол 150–650 нмоль/л, тестостерон 13–33 нмоль/л, ДГЭА 15–65 нмоль/л, ДГЭАС — 800–6000 нмоль/л, лептин 0,5–8 нг/мл, инсулин 3–25 мЕД/л, кортикостерон 9,2–60 нмоль/л; прогестерон 0,8–3,9 нмоль/л, 17-гидроксипрогестерон 1,9–11,7 нмоль/л.

Математическую обработку полученных результатов проводили с использованием статистического пакета SPSS (SPSS Inc., США). Данные представлены в виде медианы, 25–75 перцентилей, максимальных и минимальных значений. Связь между показателями оценивали с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Значимость различий между группами оценивали с помощью критерия Манна–Уитни.

Результаты и их обсуждение

У обследованных пациентов среднее содержание гормонов колебалось в пределах физиологических значений, имея отклонения от нормы у отдельных пациентов (табл. 1).

Содержание лептина положительно коррелировало с ИМТ ($r = 0,28$, $p = 0,021$), уровнем инсулина ($r = 0,281$, $p = 0,02$), отрицательно — с уровнем тестостерона ($r = -0,34$, $p = 0,004$). Из надпочечниковых гормонов от уровня кортикостерона ($r = 0,245$, $p = 0,045$), ДГЭА ($r = 0,32$, $p = 0,002$) и

Таблица 2

Характеристика пациентов с высоким и нормальным уровнями лептина (медиана, 25–75 перцентили)

Показатель	Пациенты с нормальным уровнем лептина	Пациенты с высоким уровнем лептина	Значимость (p)
Возраст, годы	33 (27–39)	30 (24–39)	—
ИМТ, кг/м ²	28 (23–30)	29 (23–32)	—
Инсулин, мЕД/л	9 (6–15)	12 (9 ± 15)	—
Лептин, нг/мл	3 (0,8–5,3)	15,3 (12–23)	0,000001
Тестостерон, нмоль/л	16,5 (12–22)	13 (9–15)	—
Кортизол, нмоль/л	587 (368–653)	584 (452–791)	—
Кортикостерон, нмоль/л	17 (10–26)	30 (19–44)	0,006
ДГЭА, нмоль/л	24 (17–31)	28 (19–41)	0,01
ДГЭАС, нмоль/л	3316 (2572–4250)	4794 (3337–6342)	0,005
17-гидроксипрогестерон, нмоль/л	2,4 (1,8–3,2)	2,5 (1,9–3,3)	—

ДГЭАС ($r = 0,30$, $p = 0,010$) имели прямую корреляционную связь с содержанием лептина.

У 24 из 69 обследованных пациентов содержание лептина превышало верхнюю границу нормы. В соответствии с этим был проведен анализ распределения гормональных показателей у пациентов с нормальным и с повышенным уровнем лептина (табл. 2).

Как показали полученные результаты, у пациентов с повышенным уровнем лептина регистрируется увеличение содержания надпочечниковых гормонов, статистически значимое для ДГЭА, ДГЭАС и кортикостерона. При этом у пациентов с повышенным и нормальным уровнями лептина различия по ИМТ и возрасту отсутствовали.

У 23 из 69 обследованных пациентов содержание кортизола было повышенным и выходило за пределы нормальных значений. Результаты сравнительного анализа показателей у пациентов с высокими и нормальными значениями кортизола представлены в табл. 3. У пациентов с высоким

Таблица 3

Характеристика пациентов с высоким и нормальным уровнями кортизола (медиана, 25–75 перцентили)

Показатель	Пациенты с нормальным уровнем кортизола	Пациенты с высоким уровнем кортизола	p
Возраст, годы	33 (27–39)	30 (26–37)	—
ИМТ, кг/м ²	28 (23–32)	28 (23–31)	—
Инсулин, мЕД/л	11 (7–16)	11 (6–13)	—
Лептин, нг/мл	3 (0,8–5,3)	8 (12–23)	0,042
Тестостерон, нмоль/л	15,0 (11–22)	14 (9–17)	—
Кортизол, нмоль/л	490 (340–584)	744 (678–835)	0,00001
Кортикостерон, нмоль/л	19 (12–29)	28 (16–36)	0,043
ДГЭА, нмоль/л	23 (17–30)	31 (20–40)	0,041
ДГЭАС, нмоль/л	3213 (2521–4204)	4669 (3439–5519)	0,019
17-гидроксипрогестерон, нмоль/л	2,3 (1,8–3,3)	2,5 (2,1–3,3)	—

Таблица 1
Характеристика обследованных пациентов

Показатель	Медиана, 25–75 перцентили	Минимальное значение	Максимальное значение
Возраст, годы	31 (26–39)	18	57
ИМТ, кг/м ²	28 (23–31)	20	40
Тестостерон, нмоль/л	14,4 (10–21)	1,9	36
Лептин, нг/мл	6 (1,5–11,7)	0,8	106
Инсулин, мЕД/л	10,5 (6,4–14,9)	2,7	117
Кортизол, нмоль/л	587 (422–684)	114	1389
Кортикостерон, нмоль/л	22 (13–31)	6	73
Прогестерон, нмоль/л	2,2 (1,4–3,1)	0,1	8,7
17-гидроксипрогестерон, нмоль/л	2,4 (1,8–3,3)	0,2	7,6
ДГЭА, нмоль/л	26 (18–33)	8	61
ДГЭАС, нмоль/л	3680 (2654–4838)	860	7800

Примечание. Здесь и в табл. 2–5 в скобках — проценты.

Таблица 4

Распределение уровней гормонов (медиана, 25–75 процентиля) в зависимости от содержания кортикостерона

Показатель	Снижение медианы кортикостерона	Повышение медианы кортикостерона	<i>p</i>
ИМТ, кг/м ²	29 (26–32)	25 (22–32)	0,127
Возраст, годы	34 (29–39)	30 (24–36)	0,118
Тестостерон, нмоль/л	13,8 (1,9–28,5)	13,5 (10–20)	0,747
Прогестерон, нмоль/л	2,0 (1,6–3,1)	2,4 (1,2–3,4)	0,652
17-гидроксипрогестерон, нмоль/л	2,2 (1,8–3,2)	2,7 (1,8–3,4)	0,226
ДГЭА, нмоль/л	23 (16–28)	30 (21–40)	0,008
ДГЭАС, нмоль/л	2903 (2294–4001)	4250 (3306–5278)	0,0005
Лептин, нг/мл	3,5 (0,8–8,1)	7 (2,9–12,3)	0,048
Инсулин, мЕД/л	10,7 (7,4–15,9)	10,5 (6,1–14)	0,453
Кортикостерон, нмоль/л	13,3 (9–17)	32 (22–32)	0,000001
Кортизол, нмоль/л	582 (436–650)	626 (393–452)	0,199

уровнем кортизола отмечено также повышение содержания других надпочечниковых стероидов — кортикостерона, ДГЭА и ДГЭАС. Содержание лептина у них было статистически значимо увеличено. Различия по ИМТ, возрасту пациентов, содержанию инсулина и тестостерона в обеих подгруппах отсутствовали.

Поскольку у всех обследованных (за исключением одного пациента) содержание кортикостерона находилось в нормальных пределах, был проведен сравнительный анализ распределения гормональных показателей в подгруппах с содержанием кортикостерона выше и ниже медианы группы в целом (22 нмоль/л). У пациентов с относительно низкими значениями уровней кортикостерона, ДГЭА и ДГЭАС содержание лептина было также ниже, чем в подгруппе с высокими уровнями этих гормонов, и наоборот (табл. 4).

Возрастные различия, а также различия по ИМТ, содержанию инсулина и тестостерона в подгруппах отсутствовали.

Таким образом, полученные нами результаты показали, что повышенное содержание кортикостероидов у пациентов с нарушениями репродуктивной функции ассоциировано с высоким уровнем лептина. Этот эффект не опосредован различиями по ИМТ, содержанию инсулина и андрогенов.

Биохимические механизмы взаимодействия лептина и кортикостероидов не нашли до настоящего времени удовлетворительного объяснения. Установлено, что лептин оказывает стимулирующее действие как на секрецию кортикотропин-рилизинг-гормона [5, 21], так и на активность ферментных систем стероидогенеза непосредственно на уровне надпочечников [3]. Получены также экспериментальные данные, свидетельствующие об обратной зависимости влияния кортикостероидов на уровень лептина. У адреналэктомированных крыс содержание лептина резко падает. Замести-

Таблица 5

Распределение уровней гормонов (медиана, 25–75 процентиля) в зависимости от содержания инсулина

Показатель	Снижение медианы инсулина	Повышение медианы инсулина	<i>p</i>
ИМТ, кг/м ²	26 (22–28)	30 (26–32)	0,004
Возраст, годы	30 (26–40)	32 (28–39)	0,434
Тестостерон, нмоль/л	17,5 (11–23)	13 (10–16)	0,031
Прогестерон, нмоль/л	2,4 (1,3–3,2)	2,1 (1,4–3)	0,302
17-гидроксипрогестерон, нмоль/л	2,4 (1,8–3,3)	2,4 (1,8–3,3)	0,772
ДГЭА, нмоль/л	27 (18–32)	24 (17–36)	0,773
ДГЭАС, нмоль/л	3680 (2572–4610)	3660 (2934–5015)	0,776
Лептин, нг/мл	3,0 (0,8–9,1)	8 (3,7–15,3)	0,022
Инсулин, мЕД/л	7,0 (5,6–8,7)	15,6 (13–21)	0,00001
Кортикостерон, нмоль/л	23,4 (14–32)	20 (9–28)	0,148
Кортизол, нмоль/л	587 (381–691)	584 (432–669)	0,874

тельная терапия кортикостероном восстанавливает уровень лептина почти до исходного уровня [19].

При анализе содержания лептина в зависимости от уровня инсулина обнаружено, что в подгруппе пациентов с уровнем инсулина, превышающим медиану, наблюдалось статистически значимое повышение содержания лептина и ИМТ и понижение содержания тестостерона. По концентрации надпочечниковых гормонов значимых различий между подгруппами не выявлено (табл. 5). Согласно результатам нашего ранее проведенного исследования, наиболее высокий уровень лептина наблюдается у пациентов с высоким ИМТ в комбинации с низким уровнем тестостерона [1].

Корреляционный анализ Спирмена показал, что для всей группы обследованных пациентов характерны прямая зависимость уровня инсулина от ИМТ ($r = 0,48$, $p = 0,00004$) и содержания лептина ($r = 0,28$, $p = 0,02$) и обратная зависимость от концентрации тестостерона ($r = -0,35$, $p = 0,002$).

Таким образом, полученные данные показали, что содержание лептина модулируется физиологическими колебаниями уровней надпочечниковых гормонов и инсулина. Однако если взаимосвязь лептина и надпочечниковых гормонов не зависит от ИМТ, то взаимосвязь с инсулином имеет комплексный характер с участием таких факторов, как ИМТ и содержание тестостерона.

Выводы

1. Повышенный уровень кортикостероидов у мужчин с нарушениями репродуктивной функции ассоциирован с высоким уровнем лептина. Этот эффект не опосредован различиями в ИМТ, содержании инсулина и андрогенов.

2. Содержание лептина у мужчин с нарушениями репродуктивной функции положительно коррелирует с уровнем инсулина. Положительная взаимосвязь содержания инсулина и лептина имеет комплексный характер и зависит от ИМТ и уровня андрогенов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончаров Н. П., Корякин М. В., Кацяя Г. В. и др. // Пробл. эндокринол. — 2000. — Т. 46, № 4. — С. 6—9.
2. Панков Ю. А. // Биохимия. — 1996. — Т. 61, № 6. — С. 984—992.
3. Blason-Laubier A., Zachmann M., Schoenle E. J. // Endocrinology. — 2000. — Vol. 141. — P. 1446—1454.
4. Considine R. V., Cooksey R. C., Willams I. B. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 3551—3556.
5. Costa A., Poma A., Martignoni E. et al. // Neuroreport. — 1997. — Vol. 8. — P. 1131—1134.
6. Filer J. S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 1407—1413.
7. Glasgow A., Haidan A., Hilbers U. et al. // Ibid. — P. 4459—4466.
8. Goncharov N., Kolesnikova G., Vorontsov V. et al. // Proceedings of the 5-th Symposium on the Analysis of Steroids. — Szombathely, 1993. — P. 407—426.
9. Kolaczynski J. W., Nyce M. R., Considine R. V. et al. // Diabetes. — 1996. — Vol. 45, N 5. — P. 699—701.
10. Laughlin G. A., Morales A. G., Yen S. S. C. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 1692—1696.
11. Malenstrom R., Gregoire F. N., Stanhope K. L. et al. // Diabetologia. — 1996. — Vol. 39. — P. 993—996.
12. Mantzoros C. S., Dunaif A., Flier J. S. // J. Clin. Endocrinol. — 1976. — Vol. 82. — P. 1687—1691.
13. Mueller W. M., Gregoire F. M., Stanhope K. L. et al. // Endocrinology. — 1998. — Vol. 139. — P. 551—558.
14. Murakami T., Iida M., Shima K. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1995. — Vol. 214. — P. 1260—1267.
15. Pagano G., Gavallp-Perin P., Cassader M. et al. // J. Clin. Invest. — 1983. — Vol. 72. — P. 1814—1820.
16. Sawchenko P. E. // J. Comp. Neurol. — 1998. — Vol. 402. — P. 435—441.
17. Segal K. R., Landt M., Klein S. // Diabetes. — 1996. — Vol. 45. — P. 891—897.
18. Sliker L. J., Sloop K. W., Surface P. L. et al. // J. Biol. Chem. — 1996. — Vol. 271. — P. 5301—5304.
19. Spinedi E., Gaillard R. C. // Endocrinology. — 1998. — Vol. 129. — P. 4016—4020.
20. Sufi S. B., Donaldson A., Jeffcote S. L. // WHO Matched Reagent Programme Method Manual. — 16-th Ed. — London, 1992.
21. Swartz M. W., Seeley R. L., Campfield L. A. et al. // J. Clin. Invest. — 1996. — Vol. 98. — P. 1101—1106.
22. Weinshtein S. P., Paquin T., Pritsker A., Haber R. S. // Diabetes. — 1995. — Vol. 44. — P. 441—445.

Поступила 12.01.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616-056.52-053.2-07:616.154:577.17

О. В. Бородина, Е. А. Одуд, А. В. Тимофеев, Э. П. Касаткина

ОСОБЕННОСТИ СЕКРЕЦИИ ЛЕПТИНА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ¹

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина) РМАПО, НПЦ медицинской биотехнологии (дир. — проф. С. М. Дудкин) Минздрава РФ

Целью исследования явилось изучение базальной секреции лептина и ее взаимосвязи с секрецией инсулина у детей и подростков с ожирением и с нормальной массой тела. Исследовали 66 детей и подростков в возрасте 11—16 лет, в том числе 48 лиц с ожирением. Оценивали антропометрические показатели, концентрации лептина в сыворотке крови натощак и динамику концентраций инсулина и глюкозы в ходе 3-часового перорального теста на толерантность к глюкозе. У детей и подростков с ожирением базальный уровень лептина был достоверно выше, чем у сверстников с нормальной массой тела. Абдоминально-висцеральная форма ожирения характеризовалась более высоким уровнем лептина, чем глютеофemorальная. Выявлены возрастные и половые особенности продукции лептина у детей и подростков при ожирении. Установлена связь продукции лептина с антропометрическими показателями. У детей и подростков с ожирением обнаружены положительная корреляция базального уровня лептина с суммарной секрецией инсулина на протяжении перорального теста и отрицательная корреляция базального уровня лептина с индексом чувствительности к инсулину.

The purpose of the study was to examine baseline leptin secretion and its association with insulin secretion in children and adolescents with obesity and in those having normal body weight. Sixty-six children and adolescents aged 11–16 years, including 48 individuals with obesity, were examined. Anthropometric indices, fasting serum leptin concentrations, and the time course of changes during a three-hour oral glucose test were assessed. In obese children and adolescents, the baseline level of leptin was significantly higher than in normally weighing children and adolescents of the same age. Abdominovisceral obesity showed a higher level of leptin than gluteofemor obesity. Age- and gender-specific features of leptin production were revealed in obese children and adolescents. There was an association of leptin production with anthropometric indices. Children and adolescents with obesity showed a positive correlation of the baseline level of leptin with overall insulin secretion during the oral test and a negative correlation of the baseline level of leptin with the insulin sensitivity index.

Лептин — гормон, секретируемый липоцитами, — регулирует секрецию ряда нейромедиаторов в гипоталамусе и таким образом влияет на энергетические, метаболические и нейроэндокринные процессы в организме [1]. Нарушение продукции и действия лептина играет немаловажную роль в патогенезе ожирения [2]. У некоторых больных с тяжелым ожирением имеется генетически детерми-

нированный дефицит лептина, однако у большинства лиц с ожирением уровень лептина повышен [1]. Доказано, что избыточная продукция лептина при ожирении связана со снижением чувствительности лептиновых рецепторов [1–3]. В то же время лептинорезистентность может быть обусловлена и другими причинами, ведущими среди которых являются хроническая гиперинсулинемия и (или) инсулинорезистентность [8]. Опубликованные данные о взаимоотношениях лептина и инсулина при ожирении противоречивы и требуют уточнения. Поэтому определение взаимосвязи между секреци-

¹Настоящее исследование проведено при поддержке ООО "Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ" (Германия).