

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

СОДЕРЖАНИЕ ЛЕПТИНА У МУЖЧИН С АНДРОГЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ОЖИРЕНИЕМ

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

Целью работы являлось изучение уровня продукции лептина в зависимости от содержания надпочечниковых андрогенов, тестостерона и гонадотропинов при различных нарушениях мужской репродуктивной системы и ожирении. Содержание лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, пролактина, тестостерона, эстрадиола, кортизола, дегидроэпиандростерона и его сульфата определяли радиоиммунологическими, а лептина — иммуноферментными методами. Индекс массы тела у 66 обследованных пациентов варьировал от 20 до 40 кг/м², а содержание лептина — от 0,8 до 106 нг/мл. В целом по группе показана достоверная прямая зависимость уровня лептина от индекса массы тела, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, дегидроэпиандростерона сульфата и обратная зависимость от уровня тестостерона. Наиболее высокие уровни лептина регистрируются у пациентов с ожирением в комбинации с андрогенной недостаточностью. У пациентов только с ожирением или андрогенной недостаточностью уровень лептина повышается в меньшей степени. Значимых различий в содержании лептина в зависимости от уровня гонадотропинов не выявлено. Колебания уровней надпочечниковых андрогенов в физиологических пределах не влияют на продукцию лептина. Полученные данные указывают на возможное участие тестостерона в регуляции продукции лептина.

The level of leptin production was measured in relation to the concentrations of adrenal androgens, testosterone, and gonadotropins in patients with various disorders of the male reproductive system and obesity. LH, FSH, prolactin, testosterone, estradiol, hydrocortisone, dihydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate were radioimmunoassayed and leptin was measured by enzyme immunoassay. Body weight index (BWI) in 66 examined patients varied from 20 to 40 kg/m² and leptin content from 0.8 to 106 ng/ml. In general, the level of leptin directly correlated with the levels of BWI, LH, FSH, and DHEA sulfate and inversely with testosterone level. The highest levels of leptin were observed in patients with obesity combined with androgenic insufficiency, while in patients with obesity or androgenic insufficiency alone leptin levels were lower. No significant differences in leptin concentrations in relation to gonadotropin levels were detected. Normal fluctuations in the levels of adrenal androgens did not affect leptin production. These data indicate a possible involvement of testosterone in regulation of leptin production.

Лептин — пептид, состоящий из 167 аминокислотных остатков с мол. массой 16 кД, синтезируется и секретируется дифференцированными адипоцитами белой и бурой жировой ткани. По своей структуре он близок к первому классу цитокинов. Его синтез контролируется *ob*-геном [1, 16, 25]. Содержание лептина в крови общей циркуляции подчиняется суточному ритму с ночным подъемом, а его секреция носит импульсный характер [7, 19].

Существуют четкие половые различия в уровне лептина: у женщин он выше, чем у мужчин [12]. У последних плазменная концентрация иммунореактивного лептина в утренние часы достигает 5 нг/мл [7, 18].

По современным представлениям, лептин подает сигнал в гипоталамус, что проявляется уменьшением потребления пищи и увеличением расхода энергии, т. е. он является важным регулятором энергетического гомеостаза. При этом через специфические рецепторы в гипоталамусе он подавляет синтез нейропептида Y (NPY), который, как известно, стимулирует аппетит. В результате ограничения потребления пищи концентрация лептина в крови снижается [6, 18, 22].

Кроме метаболического действия, лептин влияет и на эндокринную систему. В экспериментальных исследованиях показано, что он предотвращает снижение уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ), тестостерона (Т) и тироксина, вызванное голоданием, в то же время в этих условиях он увеличивает продукцию адренокортикотропного гормона и кортикостерона [3].

Увеличение синтеза лептина предшествует увеличению в период пубертата уровня всех ключевых гормонов, контролирующих становление репродуктивной функции. По-видимому, при достижении оптимального количества жировой ткани лептин посылает сигналы в гипоталамус для запуска системы гипоталамус—гипофиз—гонады, гормоны которой контролируют процесс пубертации. Реализация этого действия лептина на уровне гипоталамуса может происходить через взаимодействие с рецепторами NPY, который, как известно, оказывает модулирующее влияние на секрецию гипоталамического люлиберина [8, 9, 15].

Как у животных, так и у человека по мере полового развития с нарастанием концентрации Т в крови секреция лептина снижается [15]. Введение экзогенного Т приводит к аналогичному результату [13]. Поэтому в настоящее время Т рассматривают в качестве регулятора синтеза лептина, при этом он оказывает, очевидно, прямое ингибирующее действие на этот процесс. В адипоцитах найдены рецепторы к Т с высокой аффинностью [20]. Возможно, именно Т и обуславливает половые различия в уровне лептина.

Целью настоящей работы явилось изучение у мужчин репродуктивного возраста уровня продукции лептина в зависимости от содержания надпочечниковых андрогенов, Т и гонадотропинов при различных нарушениях мужской репродуктивной функции и ожирения.

Материалы и методы

Обследовано 66 мужчин с различной степенью ожирения (53%) и с нормальной массой тела (47%). Из них 34 обратились в связи с эректильной дисфункцией, 30 — с жалобами на бесплодие и 2 — на преждевременное семяизвержение. Средний возраст мужчин составил $33,0 \pm 1,2$ года. У всех мужчин определяли рост, массу тела и объем яичек с использованием стандартизированных методов ВОЗ [2].

У пациентов, обратившихся по поводу бесплодия, исследовали сперматогенез согласно рекомендациям ВОЗ [24]. Кроме того, у всех мужчин проводили ультразвуковое доплерографическое исследование сосудов семенных канатиков и яичек в ортостазе с использованием приема Вальсальвы для диагностики варикоцеле. У мужчин с нарушением эрекции дополнительно проводили ультразвуковую доплерографию сосудов полового члена и тест с интракавернозным введением вазоактивных препаратов. Наиболее часто встречаемыми нарушениями сосудистого русла у обследованных пациентов явились левостороннее и двустороннее варикоцеле (64%), венозная (21%), смешанная (6%) и артериальная (4%) недостаточность сосудов полового члена.

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

Содержание кортизола, Т, 17 β -эстрадиола, ЛГ, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и пролактина определяли радиоиммунологическими методами с помощью стандартизированных реагентов ВОЗ [23], дегидроэпиандростерона (ДГЕА) и ДГЕА-сульфата (ДГЕА-С) — радиоиммунологическими методами с применением высокоспецифичных антисывороток [10].

Содержание лептина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью наборов DRG Diagnostics (GmbH, Германия).

Пределы нормальных значений содержания гормонов для данной возрастной группы при использовании указанных выше методов составляли: ЛГ — 2,5—10 Ед/л, ФСГ — 1,2—5 Ед/л, пролактин — 90—540 мЕд/л, Т — 13—33 нмоль/л, кортизол — 150—650 нмоль/л, ДГЕА — 15—65 нмоль/л, ДГЕА-С — 800—6000 нмоль/л, эстрадиол — 70—200 пмоль/л, лептин 0,5—8 нг/мл.

Математическую обработку результатов проводили с помощью статистических пакетов Statistica и SPSS для Windows 95. Достоверность различий показателей между группами определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна — Уитни. Связь между различными показателями анализировали с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Различия между показателями считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Индекс массы тела (ИМТ) у обследованных пациентов варьировал от 20 до 40 кг/м².

У 42 мужчин объем как правого, так и левого яичка был меньше 15 см³, у 7 мужчин левое и у 2 — правое яичко было меньше 15 см³. При микроскопическом исследовании эякулята у 11 из 30 обратившихся по поводу бесплодия имела место азоос-

пермия, у 8 — олигозооспермия, у 10 — астенозооспермия.

Содержание лептина у 66 обследованных мужчин варьировало от 0,8 до 106 нг/мл. Уровень лептина положительно коррелировал с ИМТ (коэффициент корреляции Спирмена $r = 0,32$; $p = 0,0024$), уровнем ЛГ ($r = 0,72$; $p = 0,000$), ФСГ ($r = 0,45$; $p = 0,001$), ДГЕА-С ($r = 0,262$; $p = 0,026$) и отрицательно — с уровнем Т ($r = -0,30$; $p = 0,01$).

С учетом ИМТ и выявленных корреляционных взаимосвязей мы провели анализ содержания лептина у пациентов в зависимости от: а) уровня Т (низкий, нормальный); б) уровня ФСГ и ЛГ (низкий, нормальный, высокий); г) уровня ДГЕА-С.

В зависимости от ИМТ и уровня Т были сформированы 4 группы: 1-ю составили 25 пациентов с ожирением (ИМТ $32,3 \pm 0,8$ кг/м²) и низким уровнем Т ($10 \pm 0,6$ нмоль/л), 2-ю — 16 пациентов с ожирением (ИМТ $30,2 \pm 0,8$ кг/м²) и нормальным содержанием Т ($18,2 \pm 1,3$ нмоль/л), 3-ю — 5 пациентов с нормальной массой тела (ИМТ $22 \pm 0,7$ кг/м²) и низким уровнем Т ($8,6 \pm 1,8$ нмоль/л) и 4-ю (контрольную) группу — 20 пациентов с нормальным ИМТ ($22,6 \pm 0,4$ кг/м²) и нормальным уровнем Т ($23 \pm 1,4$ нмоль/л). Характеристика пациентов по группам представлена в табл. 1.

Среднее содержание ЛГ и ФСГ во всех группах находилось в пределах нормальных значений без достоверных различий между группами (рис. 1). Средний уровень Т у пациентов 2-й и 4-й групп достоверно превышал показатели гормона в группах с низким уровнем Т (1-я и 3-я группы) (рис. 2).

Содержание кортизола и надпочечниковых андрогенов — ДГЕА и ДГЕА-С, а также эстрадиола и пролактина у пациентов всех обследованных групп находилось в пределах нормы без достоверных различий между группами (табл. 2).

Наиболее высокий средний уровень лептина наблюдался у пациентов 1-й группы ($14,4 \pm 3$ нг/мл), у которых ожирение сочеталось с низким уровнем Т. Содержание лептина у данной группы пациентов более чем на 150% превышало его уровень у пациентов контрольной группы ($5,6 \pm 1,6$ нг/мл) с нормальной массой тела и нормальным уровнем Т

Таблица 1

Характеристика пациентов

Показатель	Группа обследованных			
	1-я	2-я	3-я	4-я
Число пациентов	25	16	5	20
Возраст, годы	$35,4 \pm 1,9$	$33 \pm 2,1$	$32 \pm 4,5$	$33 \pm 2,2$
Рост, см	$176 \pm 1,3$	$179 \pm 1,6$	183 ± 4	$175 \pm 1,5$
ИМТ, кг/м ²	$32,3 \pm 0,8$	$30,2 \pm 0,8$	$22 \pm 0,7$	$22,6 \pm 0,4$
			$p_{1,2} = 0,000$	$p_{1,2} = 0,000$
Объем левого яичка, см ³	$11,4 \pm 0,9$	$12,6 \pm 1,3$	$9,2 \pm 2,3$	$15,3 \pm 0,8$
				$p_{1,3} = 0,01$
Объем правого яичка, см ³	$11,1 \pm 1$	$11,0 \pm 0,9$	$9,2 \pm 2,2$	$14,5 \pm 0,7$
				$p_{1,3} = 0,014$
				$p_2 = 0,022$
Суммарный объем яичек, см ³	$22 \pm 1,7$	$23,6 \pm 2$	$18,4 \pm 4,5$	$29,7 \pm 1,5$
				$p_1 = 0,002$
				$p_2 = 0,029$
				$p_3 = 0,007$

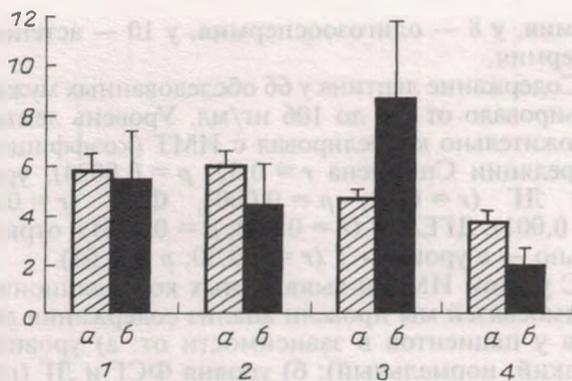


Рис. 1. Содержание ЛГ и ФСГ ($M \pm m$) в периферической крови обследованных.

По оси ординат — содержание ЛГ и ФСГ (в Ед/л); по осям абсцисс здесь и на рис. 2 — группы обследованных а — ЛГ; б — ФСГ

(см. рис. 2). У пациентов с ожирением и нормальным содержанием Т (2-я группа) содержание лептина превышало показатели в контрольной группе не более чем на 40%, а у пациентов 3-й группы с нормальной массой тела и низким уровнем Т — на 70% (см. рис. 2).

Во всех группах внутригрупповой корреляционный анализ не выявил достоверных связей в уровнях лептина, Т и ИМТ.

Результаты селективного анализа гормональных параметров в зависимости от уровня ФСГ и ЛГ представлены в табл. 3.

У пациентов 1-й группы с нормальным уровнем ФСГ содержание Т также находилось в пределах нормы, несмотря на несколько сниженный объем яичек. У пациентов 2-й группы высокий уровень ФСГ и ЛГ сочетался с гипотрофией яичек и низким уровнем Т. У пациентов 3-й группы регистрировался низкий уровень гонадотропинов в комбинации с относительно низким содержанием Т. Уровень лептина в обеих группах с гипогонадизмом был в 1,5—2 раза выше по сравнению с 1-й группой. Однако значимых различий в содержании лептина в зависимости от уровня гонадотропинов не наблюдалось. Следует полагать, что из репродуктивных

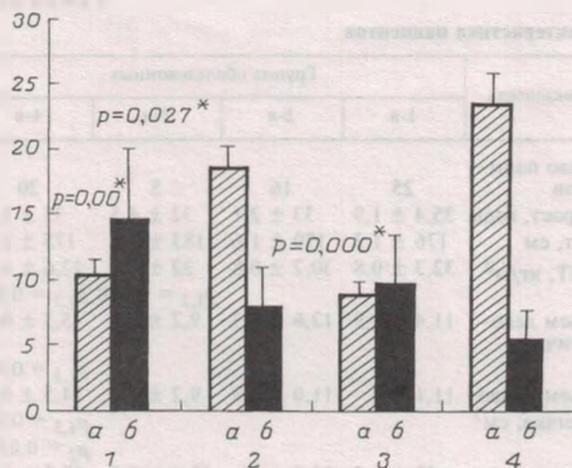


Рис. 2. Средний уровень ($M \pm m$) лептина и Т у обследованных.

По оси ординат — содержание Т (в нмоль/л) и лептина (в нг/мл). а — Т; б — лептин * — достоверность различий с 4-й группой.

Таблица 2

Средний уровень гормонов ($M \pm m$) в периферической крови обследованных

Гормон	Группа обследованных			
	1-я	2-я	3-я	4-я
Кортизол, нмоль/л	570 ± 57	596 ± 62	447 ± 118	617 ± 27
ДГЕА, нмоль/л	27 ± 2,6	28 ± 3,1	25 ± 3	27 ± 3
ДГЕА-С, нмоль/л	4044 ± 30	3794 ± 350	4154 ± 753	3722 ± 377
Эстрадиол, пмоль/л	182 ± 20	210 ± 27	102 ± 50	211 ± 23
Пролактин, мЕд/л	320 ± 90	200 ± 21	313 ± 63	192 ± 16

гормонов Т играет основную роль в модуляции продукции лептина.

Содержание ДГЕА-С у всех обследованных пациентов варьировало в пределах возрастной нормы (800—6000 нмоль/л). С учетом характерной для всей обследованной группы пациентов положительной достоверной корреляции уровня ДГЕА-С с уровнем лептина был проведен селективный анализ распределения гормональных параметров у пациентов с уровнем ДГЕА-С выше и ниже медианы (3800 нмоль/л) уровня ДГЕА-С всех пациентов. 1-ю группу составили 33 пациента со средним ИМТ $29 \pm 1,1$ кг/м², 2-ю — 33 пациента со средним уровнем ИМТ $28 \pm 0,8$ кг/м². Содержание ДГЕА-С в 1-й группе составляло в среднем 5084 ± 190 нмоль/л, во 2-й — 2704 ± 129 нмоль/л ($p = 0,0017$). Значимые различия в указанных группах обнаружены только для кортизола (1-я группа — 620 ± 40 нмоль/л, 2-я — 480 ± 30 нмоль/л; $p = 0,02$). Среднее содержание лептина в 1-й группе ($9,7 \pm 2,3$ нг/мл) было несколько выше, чем во 2-й ($7,8 \pm 5,5$ нг/мл). Учитывая практически одинаковые показатели ИМТ и Т в обеих группах, можно предположить, что более высокая концентрация кортизола в 1-й группе обуславливает тенденцию к повышению уровня лептина у данных пациентов. Известно, что глюкокор-

Таблица 3

Содержание лептина у пациентов с нормальным (1), высоким (2) и низким (3) уровнем ФСГ и ЛГ

Показатель	Группа обследованных			Достоверность различий
	1-я (n = 46)	2-я (n = 14)	3-я (n = 6)	
Возраст, годы	34,5 ± 1,4	33 ± 1,7	28 ± 4	нд
ИМТ, кг/м ²	27 ± 8	30 ± 8	31 ± 3	нд
Суммарный объем яичек, см ³	27 ± 9	14 ± 2	28 ± 3,5	p_{1-2} и $p_{2-3} = 0,000$
ЛГ, Ед/л	3,7 ± 0,4	10,7 ± 2,5	3,7 ± 1,6	p_{1-2} и $p_{2-3} = 0,001$
ФСГ, Ед/л	2,0 ± 0,14	13,4 ± 2,2	0,8 ± 0,06	p_{1-2} и $p_{2-3} = 0,000$
Т, нмоль/л	17,4 ± 1,0	12 ± 1,5	13 ± 3	$p_{1-2} = 0,016$
Лептин, нг/мл	7,3 ± 1,0	15,7 ± 7,3	11,9 ± 6,5	нд

Примечание. нд — недостоверно.

тикоиды стимулируют процесс синтеза лептина [11, 16, 17, 21]. Анализ показателей гормонов, в том числе лептина, в зависимости от наличия и степени расширения вен семенных канатиков в данном исследовании не проводили.

Полученные результаты показали, что наиболее высокие значения лептина наблюдаются у пациентов, у которых ожирение сочетается с низким уровнем Т. Нормальный уровень Т у пациентов с ожирением способствует снижению содержания лептина. Данный вывод подтверждается нормализацией уровня лептина у мужчин с андрогенной недостаточностью при заместительной терапии препаратами Т. После прекращения заместительной терапии андрогенами содержание лептина возвращается к высокому исходному уровню [13].

Согласно полученным данным, у пациентов с нормальной массой тела и низким уровнем Т содержание лептина на 70% превышает контрольные величины. Следовательно, Т оказывает самостоятельное влияние на секрецию лептина, и этот эффект Т не может быть объяснен часто встречаемым сочетанием низкого уровня Т и ожирения.

Как известно, Т оказывает анаболическое действие, увеличивая массу мышечной, но не жировой ткани [4]. Поэтому снижение уровня лептина при заместительной терапии Т не может быть связано с уменьшением количества жировой ткани. Механизм ингибирующего влияния Т на синтез лептина не выяснен. Очевидно, он оказывает прямое действие, так как известно, что адипоциты специфически связывают андрогены и имеют рецепторы к андрогенам [20]. Не исключена возможность того, что при длительном дефиците Т, как это имеет место при гипогонадизме, развивается резистентность к лептину, а введение Т ее нормализует, и восстанавливается чувствительность гипоталамуса к действию лептина.

Суммируя представленный материал, необходимо отметить еще один важный момент. Лептин положительно коррелирует с ИМТ при обследовании относительно больших популяций с диапазоном ИМТ от нормального до ожирения. У людей с одинаковым ИМТ содержание лептина иногда варьирует в широком диапазоне и указанная прямая зависимость между этими показателями нарушается. Это указывает на многофакторный характер регуляции продукции лептина, одним из которых, возможно, являются андрогены.

С другой стороны, введение лептина препятствует или восстанавливает нарушения репродуктивной функции у грызунов с генетически детерминированным отсутствием или недостатком лептина [3, 5]. Поэтому лептин можно рассматривать как модулятор репродуктивной функции, которая, как известно, во многом зависит от количества жировой ткани. Последняя в свою очередь обуславливает уровень продукции лептина. Лептин, воздействуя на определенные структуры мозга, опосредованно, через НРУ, регулирует аппетит и одновременно модулирует секрецию люлиберина [14].

Выводы

1. У мужчин репродуктивного возраста с широким диапазоном ИМТ (20–40 кг/м²) прослеживается прямая зависимость ИМТ от уровня лептина.
2. Содержание лептина у мужчин репродуктивного возраста положительно коррелирует с уровнем ЛГ, ФСГ, ДГЕА-С и отрицательно — с уровнем Т.
3. Наиболее высокий уровень лептина наблюдается у пациентов с ожирением в комбинации с андрогенной недостаточностью. У пациентов только с ожирением или андрогенной недостаточностью уровень лептина повышается в меньшей степени.
4. Колебания уровней надпочечниковых андрогенов в физиологических пределах не влияют на продукцию лептина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Панков Ю. А. // Биохимия. — 1996. — Т. 61, № 6. — С. 984–992.
2. Роув П. Дж., Комхаер Ф. Х., Хагриув Т. Б., Милоуз Х. Дж. // Руководство ВОЗ по стандартизированному обследованию и диагностике бесплодных супружеских пар: Пер. с англ. — М., 1997.
3. Ahima R. S., Prabakaran D., Mantzoros C. et al. // Nature. — 1996. — Vol. 382. — P. 250–255.
4. Bhasin S., Storer T., Berman N. et al. // New Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 335. — P. 1–7.
5. Chekaf F. F., Lim M. E., Lu R. // Nature Genet. — 1996. — Vol. 12. — P. 318–320.
6. Compfield L. A., Smith F. J., Guisez Y. et al. // Science. — 1995. — Vol. 269. — P. 546–549.
7. Considine R. V., Sinha M. K., Heiman M. L. et al. // New Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334. — P. 292–295.
8. Freeman M. E. // Endocrinology — 1993. — Vol. 133 — P. 2411–2412.
9. Garcia-Mayor R. V., Andrade M. A., Rios M. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 82. — P. 2849–2855.
10. Goncharov N. P., Kolesnikova G. S., Vorontsov V. I. et al. // Proceedings of the 5-th Symp. on the Analysis of Steroids. — Czombathly, 1993. — P. 407–426.
11. Hiroaki Masuzaki, Yoshihiro Ogawa, Kiminori Hosoda et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 82. — P. 2542–2547.
12. Hovel P. J., Kasim-Karrakos S., Dubuc G. R. et al. // Nature Med. — 1996. — Vol. 2. — P. 949–950.
13. Jockenhovel F., Blum W. F., Vogel E. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 82. — P. 2510–2513.
14. Kalra S. P., Kalra P. S., Sahu A., Crowley W. R. // J. Steroid Biochem. — 1987. — Vol. 27. — P. 977–981.
15. Mantzoros Ch. S., Flier J. S., Rogol A. D. // J. Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 82. — P. 1066–1070.
16. Masuzaki H., Ogawa Y., Isse N. et al. // Diabetes. — 1995. — Vol. 44. — P. 855–858.
17. Murakone T., Iida M., Shima K. // Biochem Biophys. Res. Commun. — 1995. — Vol. 214. — P. 1260–1267.
18. Pelleymounter M. A., Cullen M. J., Buker M. B. et al. // Science. — 1995. — Vol. 269. — P. 540–543.
19. Sinha M. K., Olanessian J. P., Heiman M. L. et al. // J. Clin. Invest. — 1996. — Vol. 97. — P. 1344–1347.
20. Sjogren J., Li M., Bjorntorp P. // Biochim. Biophys. Acta. — 1995. — Vol. 1244. — P. 117–120.
21. Sliker L. J., Sloop K. W., Surface P. L. et al. // J. Biol. Chem. — 1996. — Vol. 271. — P. 5301–5304.
22. Stephens T. W., Basinski M., Bristow P. K. et al. // Nature. — 1995. — Vol. 377. — P. 530–532.
23. Sufi S. B., Donaldson A., Jeffcoate S. L. WHO Matched Reagent Programme Method Manual. — 16-th Ed. — London, 1992.
24. World Health Organization. Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction — 3-rd Ed. — Cambridge, 1992.
25. Zhang Y., Proenca R., Maffei M. et al. // Nature — 1994. — Vol. 372. — P. 425–432.