



Взаимосвязь сывороточного лептина и плазменного апелина у мужчин с метаболическим синдромом

Федотова А.В.¹ • Чернышева Е.Н.¹ • Панова Т.Н.¹ • Ахтямова К.В.¹

Федотова Алена Владимировна –

аспирант кафедры госпитальной терапии¹

✉ 414056, г. Астрахань, ул. М. Максаковой, 39/10–69, Российская Федерация. Тел.: +7 (909) 376 19 48. E-mail: fedotova_alena_v@mail.ru

Чернышева Елена Николаевна –

д-р мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии¹

Панова Тамара Николаевна – д-р мед.

наук, профессор кафедры госпитальной терапии¹

Ахтямова Кристина Валерьевна –

аспирант кафедры госпитальной терапии¹

Актуальность. Метаболический синдром принято рассматривать как совокупность факторов повышенного сердечно-сосудистого риска. В патогенезе метаболического синдрома играют роль новые гормоноподобные субстанции – адипокины лептин и апелин, вырабатываемые жировой клетчаткой. **Цель** – изучить апелин плазмы и лептин сыворотки крови у пациентов с метаболическим синдромом. **Материал и методы.** Обследованы 122 мужчины с метаболическим синдромом и 30 практически здоровых мужчин в возрасте от 25 до 60 лет. Всем пациентам проводилось комплексное обследование для установления диагноза метаболического синдрома, а также исследование лептина сыворотки крови и апелина плазмы крови. **Результаты.** Уровень сывороточного лептина был в 10 раз выше, а плазменного апелина в 3 раза выше у пациентов с метаболическим синдромом (n = 122) по сравнению с контролем (n = 30): 25,43 против 3,99 нг/мл (p < 0,05) и 1,13 против 0,66 нг/мл (p < 0,05) соответственно. Сывороточный лептин коррелировал со всеми показателями избыточной массы тела: с массой тела (r = 0,79, p < 0,05), индексом массы тела (r = 0,93, p < 0,05), окружностью талии (r = 0,61, p < 0,05), окружностью бедер (r = 0,57, p < 0,05), отношением окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ; r = 0,4, p < 0,05). Плазменный апелин коррелировал с окружностью талии (r = 0,27, p < 0,05) и с индексом ОТ/ОБ (r = 0,29, p < 0,05). При разделении обследованных по индексу массы

тела выявлено значительное нарастание сывороточного лептина по мере увеличения степени ожирения: с 19,8 нг/мл у больных с I степенью ожирения (n = 49) до 28,7 нг/мл у пациентов со II степенью ожирения (n = 46) (p < 0,05), достоверного увеличения плазменного апелина не наблюдалось, но имелась соответствующая тенденция. При разделении пациентов с метаболическим синдромом по признаку абдоминального ожирения (ОТ/ОБ) уровень плазменного апелина вырос в 3 раза (с 0,36 у пациентов с индексом ОТ/ОБ менее 1 (n = 35) до 1,09 нг/мл у пациентов с индексом ОТ/ОБ, равным 1 или более (n = 87), p < 0,05), сывороточный лептин нарастал незначительно. Взаимосвязи между плазменным апелином и сывороточным лептином у больных с метаболическим синдромом не установлено (r = 0,1, p > 0,05). **Заключение.** Показатели адипокинов у пациентов с метаболическим синдромом выше, чем у здоровых. Уровень сывороточного лептина является чувствительным показателем, отражающим накопление жировой клетчатки и мало зависящим от места ее локализации. Плазменный апелин менее чувствительный показатель, но реагирует на увеличение жировых отложений именно центральной локализации.

Ключевые слова: метаболический синдром, апелин, лептин, индекс массы тела, отношение окружности талии к окружности бедер

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-457-461

¹ ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России; 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, Российская Федерация

За последние десять лет выявлен целый ряд патогенетических механизмов, определяющих развитие сердечно-сосудистого континуума. Это привело к выделению новой нозологической единицы – метаболического синдрома, представляющего собой совокупность факторов повышенного сердечно-сосудистого риска. Изучается значение отдельных

факторов риска – ожирения, дислипидемии, нарушений углеводного обмена, артериальной гипертензии, а также их взаимодействия.

Роль гиперинсулинемии в формировании метаболического синдрома общепризнана. К настоящему времени открыто много новых биологически активных веществ, участвующих в регуляции обмена инсулина и модифицирующих

его воздействие на организм. Так, в особую группу выделены синтезируемые жировой клетчаткой гормоноподобные вещества адипокины. Среди них обращают на себя внимание лептин и апелин. Эти вещества синтезируются жировой тканью [1, 2]. Если лептин в основном ответственен за пищевое поведение благодаря своей способности подавлять аппетит [3], то апелин – за регуляцию артериального давления, что объясняется его воздействием на сосудистый тонус [4]. Влияние апелина на пищевое поведение и уменьшение массы тела обсуждается [5]. Имеются указания на взаимосвязь апелинемии и лептинемии в опытах на лабораторных животных [5].

Цель – изучить апелин плазмы и лептин сыворотки крови у пациентов с метаболическим синдромом.

Материал и методы

Нами обследованы 122 мужчины с метаболическим синдромом в возрасте от 25 до 60 лет (средний возраст – 49 [41; 54] лет). Диагностика метаболического синдрома проводилась на основании критериев, предложенных экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (2009) [5]. Группу контроля составили 30 мужчин без признаков метаболического синдрома (средний возраст – 47 [43; 54] лет).

Проведение исследования было одобрено региональным независимым этическим комитетом ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол заседания № 7 от 11 декабря 2012 г.). Пациенты включались в исследование при

условии подписания информированного добровольного согласия.

Критериями исключения из исследования служили возраст менее 25 и более 60 лет, наличие хронических заболеваний в стадии обострения, артериальной гипертензии II степени и выше, аутоиммунных заболеваний, болезней системы крови, перенесенные в ближайшие 3 месяца острые бактериальные и вирусные инфекции, перенесенный в ближайшие 3 месяца инфаркт миокарда, наличие хронической сердечной недостаточности, злокачественных новообразований, сахарного диабета в стадии декомпенсации, гипотиреоза, тиреотоксикоза, прием глюкокортикоидов.

Протокол исследования включал антропометрическое обследование: измерение роста (м), массы тела (кг), окружности талии и окружности бедер (см), отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), расчет индекса массы тела (ИМТ, кг/м²), а также измерение артериального давления офисным методом при помощи ручного сфигмоманометра и биохимическое исследование крови, взятой утром натощак после 12 часов голодания. В исследование углеводного обмена входило определение глюкозы натощак (ммоль/л), уровня инсулина сыворотки крови (мкЕд/мл) с помощью набора Insulin Monobind Elisa методом иммуноферментного анализа. Липидный спектр сыворотки оценивали по содержанию общего холестерина (ммоль/л), триглицеридов (ммоль/л).

Методом иммуноферментного анализа исследовали содержание сывороточного лептина с помощью набора Kit The EiAsy Way (Канада) и уровень плазменного апелина – набор Apelin-12

Таблица 1. Основные клинико-лабораторные характеристики мужчин с метаболическим синдромом

Показатель	Контроль (n=30)	Больные с метаболическим синдромом (n=122)
Индекс массы тела, кг/м ²	24 (22,25; 25)	32 (29; 35)*
Окружность талии, см	96,5 (85,5; 100,5)	113 (103; 122)*
Окружность бедер, см	100 (94,5; 104)	112 (94; 110)*
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	120 (115; 125)	150 (125; 160)*
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	75 (70; 80)	80 (80; 90)*
Глюкоза, ммоль/л	5,8 (5,04; 6,32)	6,07 (5,61; 6,95)*
Инсулин, мкЕд/мл	23,5 (19,5; 27,5)	34,2 (26,4; 41,8)*
Общий холестерин, ммоль/л	5,05 (4,07; 5,3)	5,9 (4,86; 6,34)*
Триглицериды, ммоль/л	1,33 (1,21; 1,45)	2,48 (2,12; 3,41)*

* Межгрупповые различия статистически значимы – p < 0,05

Данные представлены в виде медианы, в скобках указаны нижний и верхний квартили



Таблица 2. Сравнительная характеристика содержания сывороточного лептина и плазменного апелина у мужчин с метаболическим синдромом

Показатель	Контроль (n = 30)	Больные с метаболическим синдромом (n = 122)
Плазменный апелин, нг/мл	0,66 (0,52; 0,74)	1,13 (0,69; 1,7)*
Сывороточный лептин, нг/мл	3,99 (3,08; 4,49)	25,43 (19,81; 40,02)*

* Межгрупповые различия статистически значимы – $p < 0,05$

Данные представлены в виде медианы, в скобках указаны нижний и верхний квартили

Таблица 3. Антропометрические и лабораторные характеристики мужчин с метаболическим синдромом и ожирением I–II степени

Показатель	Ожирение	
	I степень (n = 49)	II степень (n = 46)
Индекс массы тела, кг/м ²	32 (31; 33)	36 (35; 38)*
Окружность талии, см	113 (105; 120)	122 (119; 126)*
Окружность бедер, см	112 (109; 114)	112 (105; 120)
Индекс ОТ/ОБ	1 (0,95; 1,06)	1,04 (1,01; 1,09)
Сывороточный лептин, нг/мл	19,8 (18,7; 21,8)	28,7 (25,4; 42,7)*
Плазменный апелин, нг/мл	0,83 (0,31; 1,62)	1,13 (0,54; 1,53)

* Межгрупповые различия статистически значимы – $p < 0,05$

Данные представлены в виде медианы, в скобках указаны нижний и верхний квартили

(human, rat, mouse, bovine) EIA Kit (Phoenix Pharmaceuticals, США). Содержание лептина в сыворотке крови у мужчин – физиологический интервал – составляет 3,8 (2–5,6) нг/мл; физиологические границы апелина – от 0,2 до 0,7 нг/мл.

По всем изученным клинико-лабораторным параметрам получены статистически значимые различия между пациентами с метаболическим синдромом и группой контроля ($p < 0,05$, табл. 1).

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft, версия 7, США). Нормальность распределения количественных признаков была проверена с использованием критерия Шапиро – Уилкса. В связи с тем что распределение отличалось от нормального, для описания этих признаков применялись непараметрические методы статистики. Межгрупповые различия оценивались при помощи критерия Манна – Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Данные представлялись в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена.

Результаты

Как видно из данных табл. 2, между пациентами с метаболическим синдромом и здоровыми

мужчинами получены статистически значимые различия по уровню лептина сыворотки крови и апелина плазмы ($p < 0,05$). Содержание апелина в плазме крови у пациентов с метаболическим синдромом оказалось в 3 раза выше, а лептина в 10 раз выше, чем в контрольной группе.

При проведении корреляционного анализа выявлена сильная прямая взаимосвязь между лептином и массой тела пациента ($r = 0,79$, $p < 0,05$), лептином и ИМТ ($r = 0,93$, $p < 0,05$), лептином и окружностью талии ($r = 0,61$, $p < 0,05$). Установлено наличие прямой корреляционной связи средней силы между лептином и окружностью бедер ($r = 0,57$, $p < 0,05$), индексом ОТ/ОБ ($r = 0,4$, $p < 0,05$). Выявлена прямая корреляционная связь малой силы между апелином и окружностью талии ($r = 0,27$, $p < 0,05$), апелином и индексом ОТ/ОБ ($r = 0,29$, $p < 0,05$). Достоверной связи между уровнями плазменного апелина и сывороточного лептина у пациентов с метаболическим синдромом обнаружено не было ($r = 0,1$, $p > 0,05$).

На основании полученных данных было принято решение разделить пациентов с метаболическим синдромом на две группы по степени ожирения. Одну группу составили 49 человек с I степенью ожирения (ИМТ от 30 до 34,9 кг/м²), другую – 46 пациентов со II степенью ожирения

**Таблица 4.** Антропометрические и лабораторные характеристики пациентов с метаболическим синдромом в зависимости от отношения окружности талии к окружности бедер

Показатель	Отношение окружности талии к окружности бедер	
	менее 1 (n=35)	равно 1 или более (n=87)
Окружность талии, см	111 (103; 117)	122,5 (116; 125)*
Окружность бедер, см	113 (112; 119)	114 (109; 119,5)*
Отношение окружности талии к окружности бедер	0,95 (0,92; 0,97)	1,05 (1,02; 1,09)*
Сывороточный лептин, нг/мл	20,37 (18,78; 25,43)	24,3 (20,3; 29,4)
Плазменный апелин, нг/мл	0,36 (0,21; 1,43)	1,09 (0,56; 1,65)*

*Межгрупповые различия статистически значимы – $p < 0,05$

Данные представлены в виде медианы, в скобках указаны нижний и верхний квартили

(ИМТ от 35 до 39,9 кг/м²). Обследованные с избыточной массой тела не вошли в данный сегмент исследования по причине их малого количества. Группы статистически значимо различались по ИМТ, окружности талии и сывороточному лептину, но не по окружности бедер, индексу ОТ/ОБ и плазменному апелину (табл. 3). Тем не менее отмечена тенденция к нарастанию апелинемии по мере увеличения степени ожирения. У пациентов со II степенью ожирения сывороточный лептин оказался вдвое выше, чем у больных с ожирением I степени.

Для дальнейшего анализа пациентов разделили по значению индекса ОТ/ОБ: в одну группу включили обследованных с индексом ОТ/ОБ менее 1, в другую – равным 1 или более (табл. 4). Оказалось, что концентрация адипокинов изменяется в зависимости от степени абдоминального ожирения. Уровень сывороточного лептина имеет тенденцию к нарастанию по мере увеличения массы висцеральной клетчатки. При увеличении индекса ОТ/ОБ более 1 плазменный апелин нарастает до 3 раз.

На основании полученных результатов можно говорить о том, что уровень сывороточного

лептина является чувствительным показателем, отражающим накопление жировой клетчатки и мало зависящим от места ее локализации. Плазменный апелин – менее чувствительный показатель, но реагирует на увеличение жировых отложений именно центральной локализации.

В данном исследовании достоверной корреляционной взаимосвязи между апелинемией и лептинемией не выявлено.

Выводы

1. Показатели адипокинов (сывороточного лептина и плазменного апелина) у больных с метаболическим синдромом выше, чем у здоровых.
2. При увеличении степени ожирения уровень сывороточного лептина достоверно нарастает в разы, уровень плазменного апелина имеет лишь тенденцию к увеличению.
3. По мере увеличения степени абдоминального ожирения уровень плазменного апелина статистически значимо растет, уровень сывороточного лептина увеличивается незначительно и не достоверно.
4. Взаимосвязи между уровнем сывороточного лептина и плазменного апелина не выявлено. ☞

Литература

1. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, Castan-Laurell I, Tack I, Knibiehler B, Carpéné C, Audigier Y, Saulnier-Blache JS, Valet P. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*. 2005;146(4):1764–71. doi: 10.1210/en.2004-1427.
2. Szokodi I, Tavi P, Földes G, Voutilainen-Myllylä S, Ilves M, Tokola H, Pikkariainen S, Piuho-la J, Rysä J, Tóth M, Ruskoaho H. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res*. 2002;91(5):434–40.
3. Романцова ТИ, Волкова ГЕ. Лептин и грелин: антагонизм и взаимодействие в регуляции энергетического обмена. Ожирение и метаболизм. 2005;(2):2–9.
4. Yue P, Jin H, Xu S, Aillaud M, Deng AC, Azuma J, Kundu RK, Reaven GM, Quertermous T, Tsao PS. Apelin decreases lipolysis via G(q), G(i), and AMPK-Dependent Mechanisms. *Endocrinology*. 2011;152(1):59–68. doi: 10.1210/en.2010-0576.
5. Чазова ИЕ, Мычка ВБ, Кисляк ОА, Кузнецова ИВ, Литвин АЮ, Шестакова МВ, Бугрова СА, Звенигородская ЛА, Кошельская ОА, Кухарчук ВВ, Мамедов МН, Медведева ИВ, Мкртумян АМ, Небиеридзе ДВ, Недогода СВ, Перепеч НБ, Подзолков ВИ, Симонова ГИ, Титов ВН, Тюрина ТВ, Фурсов АН, Хирманов ВН, Чукаева ИИ, Шальнова СА, Шубина АТ. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8(6 Прилож. 2):1–29.



References

1. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, Castan-Laurell I, Tack I, Knibiehler B, Carpéné C, Audigier Y, Saulnier-Blache JS, Valet P. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*. 2005;146(4):1764–71. doi: 10.1210/en.2004-1427.
2. Szokodi I, Tavi P, Földes G, Voutilainen-Myllylä S, Ilves M, Tokola H, Pikkariainen S, Piuholta J, Rysä J, Tóth M, Ruskoaho H. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res*. 2002;91(5):434–40.
3. Romantsova TI, Volkova GE. Leptin i ghrelin: antagonism i vzaimodeystvie v regulyatsii energeticheskogo obmena [Leptin and ghrelin: their antagonism and interplay in the regulation of energy turnover]. *Ozhirenie i metabolizm [Obesity and Metabolism]*. 2005;(2):2–9 (in Russian).
4. Yue P, Jin H, Xu S, Aillaud M, Deng AC, Azuma J, Kundu RK, Reaven GM, Quertermous T, Tsao PS. Apelin decreases lipolysis via G(q), G(i), and AMPK-Dependent Mechanisms. *Endocrinology*. 2011;152(1):59–68. doi: 10.1210/en.2010-0576.
5. Chazova IE, Mychka VB, Kislyak OA, Kuznetsova IV, Litvin AY, Shestakova MV, Bugrova SA, Zvenigorodskaya LA, Koshe'skaya OA, Kukharchuk VV, Mamedov MN, Medvedeva IV, Mkrtyumyan AM, Nebieridze DV, Nedogoda SV, Perepech' NB, Podzolkov VI, Simonova GI, Titov VN, Tyurina TV, Fursov AN, Khirmanov VN, Chukaeva II, Shal'nova SA, Shubina AT. Diagnostika i lechenie metabolicheskogo sindroma. Rossiyskie rekomendatsii (vtoroy peresmotr) [The diagnosis and treatment of the metabolic syndrome. The Russian guidelines, 2nd review]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2009;8(6 Suppl 2):1–29 (in Russian).

The relationship of serum leptin and plasma apelin levels in men with metabolic syndrome

Fedotova A.V.¹ • Chernysheva E.N.¹ • Panova T.N.¹ • Akhtyamova K.V.¹

Background: The metabolic syndrome is seen as a cluster of high cardiovascular risk factors. New hormone-like substances, such as adipokines leptin and apelin, produced by fat tissue, are important for the pathophysiology of the metabolic syndrome. **Aim:** To evaluate levels of plasma apelin and serum leptin in patients with metabolic syndrome. **Materials and methods:** We examined 122 male patients with metabolic syndrome and 30 healthy males aged from 25 to 60 years. All patients were assessed accordingly to confirm the diagnosis of the metabolic syndrome, with additional measurements of serum leptin and plasma apelin. **Results:** Serum leptin levels were 10-fold higher and plasma apelin levels 3-fold higher in patients with metabolic syndrome (n = 122), compared to the controls (n = 30): 25.43 vs. 3.99 ng/mL (p < 0.05) and 1.13 vs. 0.66 ng/mL (p < 0.05), respectively. Serum leptin levels correlated with all parameters of the excess body weight, such as body mass (r = 0.79, p < 0.05), body mass index (r = 0.93, p < 0.05), waist circumference (r = 0.61, p < 0.05), hip circumference (r = 0.57, p < 0.05), and waist-to-hip ratio (WHR; r = 0.4, p < 0.05). Plasma apelin levels correlated with the waist circumference (r = 0.27,

p < 0.05) and WHR (r = 0.29, p < 0.05). There was a significant increase of serum leptin dependent on the bodyweight category: 19.8 ng/mL in patients with obesity Grade I (n = 49) and 28.7 ng/mL in those with obesity Grade II (n = 46) (p < 0.05). There was a non-significant trend towards an increase in plasma apelin depending on bodyweight. As far as abdominal obesity is concerned, in patients with WHR < 1 (n = 35), plasma apelin level was 0.36 ng/mL, whereas in those with WHR of ≥ 1 (n = 87), it was 3-fold higher (1.09 ng/mL, p < 0.05); the increase in serum leptin levels was non-significant. There was no association between plasma apelin and serum leptin in patients with metabolic syndrome (r = 0.1, p > 0.05). **Conclusion:** The adipokine levels in men with metabolic syndrome are higher than in normal men. Serum leptin level is a sensitive parameter indicating accumulation of the fat tissue, irrespective of its localization. Plasma apelin is less sensitive, but it does reflect fat accumulation of the central (abdominal) type.

Key words: metabolic syndrome, apelin, leptin, body mass index, waist-to-hip ratio

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-457-461

Fedotova Alena V. – Postgraduate Student, Chair of Hospital Therapy¹

✉ 39/10–69 M. Maksakova ul., Astrakhan, 414056, Russian Federation. Tel.: +7 (909) 376 19 48. E-mail: fedotova_alena_v@mail.ru

Chernysheva Elena N. – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy¹

Panova Tamara N. – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy¹

Akhtyamova Kristina V. – Postgraduate Student, Chair of Hospital Therapy¹

¹ Astrakhan State Medical University; 121 Bakinskaya ul., Astrakhan, 414000, Russian Federation