

**ЛЕПТИН И КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА У ЛИЦ
С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ****С.В. Мустафина, Д.В. Денисова, В.И. Алфёрова, В.С. Шрамко, Л.В. Щербакова***НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Цель исследования: изучить ассоциации уровня лептина с кардиометаболическими факторами риска у лиц молодого возраста с избыточной массой тела. **Материал и методы.** Из репрезентативной выборки молодого населения Октябрьского района г. Новосибирска в возрасте 25–35 лет (636 человек) выделены лица с избыточной (196 человек) и нормальной массой тела (197 человек, группа контроля), в сыворотке крови которых определяли содержание лептина (393 человека). Дизайн исследования – «случай – контроль». Избыточная масса тела определялась при индексе массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м². Уровень лептина измеряли методом иммунофлуоресцентного анализа с помощью тест-систем Elisa (Diagnostics Biochem Canada Inc., Canada) на анализаторе Multiskan EX (Thermo Fisher Scientific, Финляндия). Для расчетов использовались медиана и интерквартильный размах (Me [25; 75]). **Результаты.** Концентрация лептина в группе лиц с ИМТ ≥ 25 кг/м² была в 4 раза больше, чем в группе контроля (17,0 [8,6; 36,9] и 4,4 [1,5; 13,1] нг/мл соответственно). Проанализированы показатели факторов риска в квартилях лептина: выявлено, что у мужчин и женщин, вошедших в Q4 по содержанию лептина, были больше, чем у вошедших в Q1, окружность талии, окружность бедер, ИМТ, артериальное давление, концентрация триглицеридов; также у них отмечено увеличение частоты метаболического синдрома и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности. Кроме того, у мужчин, в отличие от женщин, в Q4 лептина выявлено возрастание концентрации общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности. По данным ROC-анализа с высоким уровнем лептина крови ассоциированы все изученные антропометрические параметры, отражающие избыточный вес, а максимальные ассоциации установлены между ожирением II степени (ИМТ более 35 кг/м²) и нормальной массой тела – площадь под ROC-кривой 0,91, $p < 0,001$. Пороговое значение содержания лептина для выявления метаболического синдрома у мужчин составляет 6,5 нг/мл, у женщин – 25,8 нг/мл. **Заключение.** Уровень лептина в сыворотке крови ассоциирован с кардиометаболическими факторами риска и метаболическим синдромом, а концентрация лептина более 6,5 нг/мл у мужчин и 25,8 нг/мл у женщин характерна для лиц с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: избыточная масса тела, ожирение, лептин, кардиометаболические факторы риска, молодая популяция.

Мустафина Светлана Владимировна – д-р мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0003-4716-876X, e-mail: svetlana3548@gmail.com

Денисова Диана Вахтанговна – д-р мед. наук, главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Алфёрова Влада Игоревна – младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ORCID: 0000-0002-1645-5523, e-mail: lady.alfyogova2009@yandex.ru

Шрамко Виктория Сергеевна – канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-0436-2549, e-mail: Shramko-90@inbox.ru

Щербакова Лилия Валерьевна – старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: 9584792@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) является часто встречающимся и основным фактором риска сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. В частности, трехкратное увеличение распространенности МС связано с двукратным увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, увеличением общей смертности на 150 % и пятикратным увеличением риска сахарного диабета [3]. Поскольку МС связан с повышенным риском сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний [3, 4], его ранняя диагностика и коррекция факторов риска могут помочь уменьшить частоту последних.

Пусковым механизмом для МС является ожирение. Жировая ткань синтезирует большое количество адипокинов — гормонов, способных влиять на чувствительность тканей к инсулину, энергетический обмен, системное воспаление, окислительный стресс [1]. В контексте изучения ассоциаций избыточной массы тела и биологических параметров большой интерес представляет лептин-пептидный гормон, продуцируемый и секретируемый зрелыми адипоцитами преимущественно из белой жировой ткани. Возрастание концентрации лептина в сыворотке крови является признаком ожирения, в том числе абдоминального, что служит фактором риска метаболического синдрома. Хотя повышенный уровень лептина в сыворотке не считается диагностическим критерием МС, у пациентов с наличием последнего он увеличен [5, 6].

Цель нашего исследования — оценить ассоциации уровня лептина сыворотки крови с кардиометаболическими факторами риска у лиц молодого возраста с избыточной массой тела.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Из репрезентативной выборки молодого населения Октябрьского района г. Новосибирска в возрасте 25–35 лет (636 человек) выделены лица с избыточной (196 человек) и нормальной (197 человек, группа контроля) массой тела, в сыворотке крови которых определяли содержание лептина (393 человека). Дизайн исследования — «случай — контроль». У всех обследованных проведен сбор информации с помощью структурированного опросника. Исследование одобрено на заседании локального этического комитета НИИ терапии и профилактической медицины — филиала ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН) от 17.12.2013, протокол № 53.

Выполнены антропометрические измерения (рост, вес, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ)), рассчитаны индексы ОТ/ОБ, ОТ/рост и индекс массы тела (ИМТ), измерено систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление. Уровень глюкозы, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой (ХС ЛПНП) и высокой (ХС ЛПВП) плотности, триглицеридов (ТГ) определяли энзиматическим методом с использованием коммерческих стандартных наборов Thermo Fisher Scientific (Финляндия) на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 30i (Thermo Fisher Scientific, Финляндия). Перевод содержания глюкозы сыворотки в концентрацию глюкозы плазмы (ГП) крови осуществлялся по формуле (European Association for the Study of Diabetes, 2005 г.): ГП (ммоль/л) = $-0,137 + 1,047 \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)}$ (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика изучаемой группы

Показатель	Мужчины, $n = 214$	Женщины, $n = 179$	p
Возраст, лет	31,0 [28,5; 32,7]	31,1 [29,3; 32,9]	0,172
Рост, см	179,0 [174,9; 183,5]	164,0 [161,0; 169,0]	< 0,001
Вес, кг	81,2 [71,5; 92,9]	65,5 [57,0; 76,4]	< 0,001
ОТ, см	89,6 [82,0; 97,2]	80,0 [71,0; 87,3]	< 0,001
ОБ, см	100,0 [95,2; 106,2]	102,0 [95,0; 108,7]	0,327
ИМТ, кг/м ²	25,3 [22,4; 28,3]	24,7 [20,8; 28,1]	0,079
САД, мм рт. ст.	124,5 [115,5; 132,5]	111,5 [105,0; 120,5]	< 0,001
ДАД, мм рт. ст.	80,3 [74,0; 88,0]	73,0 [67,0; 79,0]	< 0,001
Содержание ОХС, ммоль/л	4,95 [4,3; 5,6]	4,8 [4,3; 5,3]	0,471
Содержание ТГ, ммоль/л	1,02 [0,8; 1,6]	0,8 [0,6; 1,2]	0,003
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,3]	1,4 [1,2; 1,6]	< 0,001
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	3,2 [2,6; 3,7]	3,0 [2,5; 3,5]	0,076
Содержание ГП, ммоль/л	5,7 [5,4; 6,2]	5,5 [5,1; 5,8]	< 0,001
Содержание лептина, нг/мл	4,6 [1,6; 10,9]	22,5 [11,7; 40,8]	< 0,001

Кровь брали из локтевой вены вакутейнером в положении сидя натощак. После центрифугирования сыворотку хранили в низкотемпературной камере (-70°C). Гормональное и биохимические исследования крови выполнены в лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН, имеющей стандартизацию по внутреннему и внешнему федеральному контролю качества.

Уровень лептина определяли методом иммунофлуоресцентного анализа с помощью тест-систем Elisa (Diagnostics Biochem Canada Inc., Canada) на анализаторе Multiskan EX (Thermo Fisher Scientific, Финляндия). За референсные значения принимали показатели, указанные в инструкциях использованных наборов (для мужчин 3,8 [2,0; 5,6], для женщин 7,4 [3,7; 11,1] нг/мл).

Абдоминальное ожирение (АО) изучали по критериям JIS, 2009: ОТ (> 80 см у женщин, > 94 см у мужчин), индекс ОТ/ОБ (нет абдоминального ожирения: ОТ/ОБ $< 0,9$ у мужчин и $< 1,0$ у женщин, есть абдоминальное ожирение: ОТ/ОБ $\geq 0,9$ у мужчин и $\geq 1,0$ у женщин) и ОТ/рост (норма для мужчин 0,43–0,53, для женщин 0,42–0,49). Проанализированы степени индекса ОТ/рост: $< 0,42$, 0,42–0,46, 0,46–0,49, 0,49–0,54, 0,54–0,58, $\geq 0,58$. Для оценки МС использованы критерии IDF, 2005.

Данные в таблицах представлены в виде медианы и нижнего и верхнего квартиля (Me [25; 75]), поскольку согласно тесту Колмогорова — Смирнова распределение показателей отличалось от нормального. Сравнение двух независимых групп по количественным признакам проведено с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни, степень связи изучаемых признаков оценивали вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия пропорций и характер ассоциаций определяли с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для изучения соотношения между содержанием лептина и кардиометаболическими факторами риска выполнен простой линейный регрессионный анализ. Для анализа чувствительности и специфичности диагностического теста проведен ROC-анализ с определением площади под ROC-кривой (AUC) — показателя, который используется для получения численного значения клинической значимости теста. Судить о качестве теста можно по экспертной шкале для значений AUC: 0,9–1,0 — отличное качество модели; 0,8–0,9 — очень хорошее; 0,7–0,8 — хорошее; 0,6–0,7 — среднее; 0,5–0,6 — неудовлетворительное. Критический уровень значимости при проверке нулевой гипотезы принимался меньше или равным 0,05.

Проанализированы кардиометаболические факторы риска в квартилях уровня лептина: Q1 $< 1,60$, Q2 1,6–4,5 нг/мл; Q3 4,5–10,9 нг/мл; Q4 $> 10,9$ нг/мл для мужчин и Q1 $< 11,7$ нг/мл, Q2 11,7–22,5 нг/мл; Q3 22,5–40,8 нг/мл; Q4 $> 40,8$ нг/мл для женщин.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст не имел значимых различий в изучаемых группах. Концентрация лептина в группе лиц с ИМТ > 25 кг/м² была в 4 раза больше, чем в группе контроля (17,0 [8,6; 36,9] и 4,4 [1,5; 13,1] нг/мл соответственно), АД также было больше. По содержанию ХС ЛПНП мужчины и женщины в изучаемых группах не различались, а уровень ОХС и ГП имели гендерные особенности, будучи значимо выше у мужчин с ИМТ ≥ 25 кг/м², но не у женщин (табл. 2). Обращает на себя внимание то, что у молодых лиц с избыточной массой тела и ожирением величины кардиометаболических факторов риска не превышали референсных значений, кроме САД у мужчин (см. табл. 2).

Проанализировав половозрастные показатели, мы установили, что концентрация лептина у женщин в 6,1 раза больше, чем у мужчин в возрастной группе 25–29 лет: соответственно 23,8 [10,9; 42,0] и 3,9 [1,6; 9,1] нг/мл, $p < 0,0001$, и в 3,7 раза — в группе 30–35 лет: соответственно 22,0 [11,9; 40,3] и 5,9 [1,7; 12,8] нг/мл, $p < 0,0001$. По полученным нами данным выявлено отсутствие изменений уровня лептина с возрастом.

Для оценки связи между содержанием лептина и кардиометаболическими факторами риска первое было разделено на квартили (табл. 3). Мужчины, вошедшие в Q4, с большей вероятностью имели факторы, связанные с МС: увеличение ОТ, ОБ, ИМТ, уровня ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и АД, а также снижение содержания ХС ЛПВП. У женщин, вошедших в Q4, отмечено повышение ОТ, ОБ, ИМТ, АД, концентрации ТГ и уменьшение уровня ХС ЛПВП. Как у мужчин, так и у женщин, вошедших в Q4, частота МС оказалась выше (по критериям IDF, 2005).

Корреляционный анализ между уровнем лептина и кардиометаболическими факторами риска показал, что как у мужчин, так и у женщин содержание лептина было прямо связано с ИМТ (соответственно $r = 0,748^{**}$ и $r = 0,751^{**}$), ОТ ($r = 0,772^{**}$ и $r = 0,785^{**}$), ОБ ($r = 0,748^{**}$ и $r = 0,767^{**}$), индексами ОТ/ОБ ($r = 0,580^{**}$ и $r = 0,388^{**}$), ОТ/рост ($r = 0,751^{**}$ и $r = 0,731^{**}$), САД ($r = 0,231^{**}$ и $r = 0,320^{**}$), ДАД ($r = 0,304^{**}$ и $r = 0,207^{**}$), концентрацией ТГ ($r = 0,389^{**}$ и

Таблица 2

Исследованные показатели в группах с нормальным и избыточным весом

Показатель	Мужчины			Женщины		
	ИМТ < 25 кг/м ²	ИМТ ≥ 25 кг/м ²	<i>p</i>	ИМТ < 25 кг/м ²	ИМТ ≥ 25 кг/м ²	<i>p</i>
Содержание лептина, нг/мл	3,8 [1,3; 7,8]	17,0 [13,6; 23,0]	< 0,0001	16,7 [7,5; 30,4]	43,9 [36,8; 78,9]	< 0,0001
Рост, см	178,5 [174,9; 183,1]	179,4 [174,2; 184,0]	0,418	172,3 [164,6; 180,0]	172,5 [165,6; 180,0]	0,395
Масса тела, кг	71,1 [56,8; 75,9]	91,6 [85,5; 100,0]	< 0,0001	57,8 [53,8; 64,2]	76,8 [70,4; 88,9]	< 0,0001
ОТ, см	82,0 [76,9; 87,0]	97,0 [92,0; 102,6]	< 0,0001	72,1 [67,2; 76,8]	87,1 [81,9; 94,0]	< 0,0001
ОБ, см	95,2 [92,0; 98,0]	106,0 [101,9; 110,6]	< 0,0001	95,6 [91,0; 99,0]	108,8 [104,0; 114,8]	< 0,0001
ИМТ, кг/м ²	22,2 [20,7; 23,7]	28,2 [26,6; 31,1]	< 0,0001	21,1 [19,8; 22,9]	28,4 [26,3; 31,6]	< 0,0001
АО, %	0	27,7	—	9,2	75,5	< 0,0001
ОТ/ОБ > 0,9 (♂) и > 1,0 (♀), %	14,7	62,5	< 0,0001	0	0	—
ОТ/рост > 0,5	0	57,1	—	12,8	88,1	< 0,0001
САД, мм рт. ст.	121,5 [112,4; 130,0]	126,8 [119,1; 134,0]	0,001	106,8 [102,0; 114,0]	116,5 [108,0; 124,5]	< 0,0001
ДАД, мм рт. ст.	77,5 [72,4; 85,0]	83,8 [77,5; 89,4]	< 0,0001	69,5 [65,5; 76,6]	74,5 [70,5; 81,5]	< 0,0001
Содержание ОХС, ммоль/л	4,8 [4,2; 5,4]	5,0 [4,5; 5,7]	0,035	4,8 [4,3; 5,3]	4,8 [4,3; 5,6]	0,768
Содержание ТГ, ммоль/л	0,9 [0,7; 1,2]	1,2 [0,9; 2,0]	< 0,0001	0,7 [0,6; 1,1]	1,0 [0,7; 1,3]	0,004
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,1; 1,5]	1,1 [1,0; 1,2]	< 0,0001	1,4 [1,3; 1,7]	1,3 [1,2; 1,5]	< 0,0001
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1 [2,5; 3,5]	3,2 [2,7; 3,8]	0,115	2,9 [2,5; 3,4]	3,1 [2,5; 3,7]	0,527
Содержание ГП, ммоль/л	5,7 [5,4; 6,0]	5,9 [5,4; 6,2]	0,046	5,4 [5,1; 5,8]	5,5 [5,2; 5,9]	0,087

$r = 0,286^{**}$), и отрицательно — с уровнем ХС ЛПВП ($r = -0,308^{**}$ и $r = -0,280^{**}$); у мужчин содержание ГП ($r = 0,156^{*}$) и ОХС ($r = 0,241^{**}$) положительно коррелировало с концентрацией лептина (* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$).

Изучены ассоциации избыточной массы тела (ИМТ ≥ 25 кг/м²) с уровнем лептина и кардиометаболическими факторами риска, полученные данные представлены в порядке убывания статистической значимости: содержание лептина (отношение шансов OR 14,0 (95%-й доверительный интервал CI 5,9; 33,5), уменьшение концентрации ХС ЛПВП (OR 2,7 (CI 1,2; 6,0)), гипертриглицеридемия (OR 2,6 (CI 1,1; 6,3)). Не связаны с избытком массы тела гипергликемия (OR 1,1 (CI 0,5; 2,5)), артериальная гипертензия (OR = 0,6 (CI 0,2; 1,5)), возраст (OR = 1,4 (CI 0,9; 1,2)).

Простой линейный регрессионный анализ (табл. 4) показал наличие положительных ассоциаций уровня лептина с ИМТ, ОТ, АД, содержанием ОХС и ГП и обратной связи с содержанием ХС ЛПВП как у мужчин, так и женщин.

У мужчин имелась статистически значимая зависимость между концентрацией лептина и ТГ.

Для анализа прогностического значения уровня лептина при диагностике МС (для определения пограничного значения уровня лептина при разделении на группы с МС и без него) был проведен ROC-анализ. Пороговое значение уровня лептина составило у мужчин 6,5 при максимальной чувствительности и специфичности (Se = 87 %; Sp = 72 %), 8,3 при равенстве чувствительности и специфичности (Sp = Se = 78 %), у женщин — соответственно 25,8 (Se = 80 %, Sp = 65 %) и 31,0 (Se = Sp = 72 %) (рисунок). У мужчин AUC (площадь под ROC-кривой — показатель, который используется для получения численного значения клинической значимости теста) для диагностики МС составил 0,853 (SE = 0,026, $p < 0,001$); для женщин — 0,754 (SE = 0,044, $p < 0,001$).

Далее мы определили, какой из показателей абдоминального ожирения (АО, ОТ/ОБ, ОТ/рост) наиболее тесно ассоциирован с содержанием лептина в крови. По полученным нами данным

Таблица 3

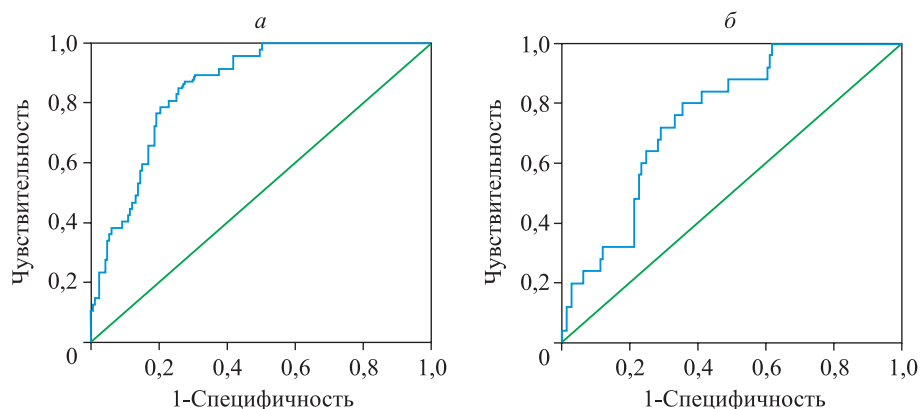
Кардиометаболические факторы в квартилях лептина у мужчин и женщин

Показатель	Q1	Q2	Q3	Q4	$P_{Q1/Q4}$
Мужчины					
ОТ, см	80,0 [75,9; 83,5]	87,0 [82,0; 90,0]	93,7 [89,3; 97,9]	101,0 [96,9; 109,0]	<0,001
ОБ, см	94,0 [91,0; 96,8]	97,8 [95,4; 102,1]	102,9 [99,4; 16,4]	109,4 [104,5; 116,9]	<0,001
ИМТ, кг/м ²	21,3 [20,3; 23,1]	24,3 [22,7; 26,1]	27,0 [25,0; 28,4]	30,0 [27,3; 33,2]	<0,001
САД, мм рт. ст.	121,5 [113; 129,3]	122,0 [115,0; 132,1]	126,5 [118,4; 133,6]	128,0 [117,5; 135,0]	0,006
ДАД, мм рт. ст.	68,3 [76,5; 83,8]	79,8 [73,0; 87,0]	83,8 [77,5; 90,1]	83,5 [78,089,8]	<0,001
Содержание ОХС, ммоль/л	4,55 [4,06; 5,10]	5,0 [4,4; 5,5]	5,1 [4,5; 5,7]	5,2 [4,4; 5,9]	0,003
Содержание ТГ, ммоль/л	0,8 [0,7; 1,1]	1,0 [1,1; 1,4]	1,2 [0,8; 1,8]	1,4 [0,9; 2,5]	<0,001
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,1; 1,5]	1,2 [1,1; 1,4]	1,2 [1,0; 1,3]	1,1 [0,9; 1,3]	0,002
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	2,9 [2,4; 3,4]	3,2 [2,7; 3,6]	3,3 [2,8; 3,8]	3,2 [2,6; 3,9]	0,045
Содержание ГП, ммоль/л	5,6 [5,4; 6,0]	5,7 [5,4; 6,0]	5,9 [5,6; 6,3]	5,9 [5,4; 6,2]	0,086
Наличие МС, %	0	7,4	27,8	52,8	<0,001
Женщины					
ОТ, см	68,7 [66,0; 73,0]	76,0 [70,6; 80,8]	90,0 [86,0; 98,5]	90,0 [86,0; 98,5]	<0,001
ОБ, см	91,4 [88,6; 96,6]	98,6 [94,6; 102,2]	112,8 [105,8; 121,9]	112,8 [105,8; 121,9]	<0,001
ИМТ, кг/м ²	20,5 [18,6; 21,8]	22,8 [20,5; 25,1]	29,7 [26,3; 33,4]	29,7 [26,3; 33,4]	<0,001
САД, мм рт. ст.	107,0 [102,5; 112,4]	111,5 [101,5; 121,3]	112,5 [106,3; 118,8]	117,0 [108,2; 123,3]	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	68,0 [63,6; 75,9]	73,5 [68,0; 81,5]	73,5 [69,5; 78,5]	73,0 [68,5; 80,5]	0,006
ОХС, ммоль/л	4,6 [4,2; 5,1]	5,0 [4,3; 5,3]	5,0 [4,3; 5,7]	4,8 [4,3; 5,1]	0,438
ТГ, ммоль/л	0,6 [0,5; 0,8]	0,8 [0,6; 1,1]	1,1 [0,81,4]	0,9 [0,5; 1,3]	0,023
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,5 [1,3; 1,7]	1,4 [1,3; 1,6]	1,3 [1,1; 1,5]	1,4 [1,2; 1,6]	0,010
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,7 [2,4; 3,3]	3,0 [2,5; 3,6]	3,2 [2,6; 3,8]	3,1 [2,5; 3,3]	0,453
ГП, ммоль/л	5,4 [4,9; 5,7]	5,6 [5,2; 5,8]	5,5 [5,2; 5,9]	5,5 [5,2; 5,9]	0,097
Наличие МС, %	0	11,4		21,6	<0,001

Таблица 4

Ассоциации уровня лептина с кардиометаболическими факторами риска по результатам линейного регрессионного анализа

Кардиометаболический фактор риска	B (SE)	p	Кардиометаболический фактор риска	B (SE)	p
Мужчины			Женщины		
Возраст, лет	0,27 (0,27)	0,311	Возраст, лет	-0,57 (0,85)	0,505
ОТ, см	0,60 (0,04)	0,001	ОТ, см	1,66 (0,11)	0,001
ИМТ, кг/м ²	1,53 (0,09)	0,001	ИМТ, кг/м ²	3,27 (0,24)	0,001
САД, мм рт. ст.	0,15 (0,06)	0,007	САД, мм рт. ст.	0,73 (0,17)	0,001
ДАД, мм рт. ст.	0,20 (0,07)	0,005	ДАД, мм рт. ст.	0,48 (0,23)	0,037
Содержание ОХС, ммоль/л	1,95 (0,69)	0,006	Содержание ОХС, ммоль/л	5,73 (2,54)	0,025
Содержание ТГ, ммоль/л	5,20 (0,74)	0,001	Содержание ТГ, ммоль/л	3,65 (2,11)	0,086
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	-10,72 (2,58)	0,001	Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	-17,81 (7,40)	0,017
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	1,21 (0,80)	0,129	Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	4,05 (2,60)	0,121
Содержание ГП, ммоль/л	2,77 (1,25)	0,027	Содержание ГП, ммоль/л	10,14 (3,54)	0,005



ROC-анализ связей уровня лептина и МС у мужчин (а) и женщин (б)

с ростом ИМТ отмечается увеличение уровня лептина, и уже в группе с ИМТ 25–29 кг/м² он превышает референсные значения как у мужчин, так и у женщин (табл. 5). В изучаемой выборке выявлены гендерные различия по индексу ОТ/ОБ: по его величине имели ожирение 41,1 % мужчин и 0 % женщин. Еще одним из индексов, характеризующих избыточную массу тела и характер распределения жировой ткани, является индекс ОТ/рост – показатель, характеризующий телосложение. Его используют для молодых людей, занимающихся спортом и имеющих низкое содержание жира и высокое содержание мышечной ткани. Величина данного индекса была значимо больше у женщин во всех подгруппах (см. табл. 5).

Для изучения клинической значимости связи антропометрических показателей, характеризующих степень и тип ожирения, и уровня лептина проанализирована площадь под ROC-кривой. Установлено, что АО имеет AUC 0,88, $p < 0,001$, индекс ОТ/ОБ – 0,79, $p < 0,001$, индекс ОТ/рост – 0,89, $p < 0,001$. Между избыточной массой тела (ИМТ от 25 до 30 кг/м²) и нормальным ИМТ AUC составила 0,62, $p < 0,001$; между ожирением I степени (ИМТ более 30, но менее 35 кг/м²) и нормальным ИМТ – 0,76, $p < 0,001$, между ожирением II степени (ИМТ более 35 кг/м²) и нормальной массой тела – 0,91, $p < 0,001$. Таким образом, отличное качество модели выявлено при ИМТ ≥ 35 кг/м² (ожирение II степени).

Таблица 5

Уровень лептина в группах с разными антропометрическими индексами, степенью и типами ожирения

Антропометрический индекс	Мужчины	Женщины	p
ИМТ < 25 кг/м ²	1,6 [0,7; 3,9]	13,1 [5,8; 19,6]	< 0,0001
ИМТ 25–29 кг/м ²	8,0 [4,3; 12,6]	35,9 [23,3; 43,4]	< 0,0001
ИМТ 30–35 кг/м ²	16,2 [10,5; 19,5]	41,5 [32,8; 62,5]	< 0,0001
ИМТ ≥ 35 кг/м ²	30,5 [17,2; 43,0]	96,2 [80,3; 119,3]	< 0,0001
p	< 0,0001	< 0,0001	
ОТ < 80 см у женщин и < 94 у мужчин	3,8 [1,3; 7,8]	16,7 [7,5; 30,4]	< 0,0001
ОТ ≥ 80 см у женщин и ≥ 94 у мужчин	17,0 [13,6; 23,0]	43,9 [36,8; 78,9]	< 0,0001
p	< 0,001	< 0,001	
ОТ/ОБ < 0,9 у мужчин и < 1,0 у женщин	2,6 [0,9; 5,9]	9,4 [4,6; 16,2]	< 0,0001
ОТ/ОБ $\geq 0,9$ у мужчин и $\geq 1,0$ у женщин	22,6 [11,5; 40,9]	–	
p	< 0,0001		
ОТ/рост (< 0,42)	0,8 [0,42; 1,8]	7,1 [4,1; 12,6]	< 0,0001
ОТ/рост (0,42–0,46)	0,9 [0,5; 2,8]	15,4 [10,3; 23,4]	< 0,0001
ОТ/рост (0,46–0,49)	4,8 [3,92; 48,0]	17,2 [10,7; 24,4]	< 0,0001
ОТ/рост (0,49–0,54)	9,3 [6,4; 15,3]	30,7 [19,4; 42,7]	< 0,0001
ОТ/рост (0,54–0,58)	15,8 [12,2; 20,3]	42,5 [35,5; 72,4]	< 0,0001
ОТ/рост ($\geq 0,58$)	27,0 [17,7; 41,2]	79,9 [41,1; 111,6]	< 0,0001

ОБСУЖДЕНИЕ

Лептин — наиболее изученный пептидный гормон жировой ткани, регулирующий аппетит и потребление пищи через рецепторы гипоталамуса [7]. Он продуцируется и секретируется зрелыми адипоцитами из белой жировой ткани, включая подкожную жировую ткань, состоит из 167 аминокислот и кодируется на хромосоме 7 в локусе гена 128.24–128.26. Лептин может преодолевать гематоэнцефалический барьер, проявляет свое действие в основном в области гипоталамуса и связан с увеличением общей жировой массы тела. Гормон контролирует потребление пищи, связываясь со своим рецептором (LEPR) в гипоталамусе [8], что приводит к уменьшению чувства голода или к повышенному насыщению [9]. Он является антагонистом по отношению к грелину, гормону желудочно-кишечного тракта, участвующему в контроле голода и насыщения [9]. По некоторым данным лептин может влиять на периферическое ожирение, модулируя кардиометаболические состояния. Клетки, экспрессирующие рецептор лептина, и нейронные сети, опосредованные LEPR, регулируют нейроэндокринный выброс и симпатическую нервную функцию, что приводит к повреждению гомеостаза кардиометаболического состояния и нарушению передачи сигналов лептина в центральной нервной системе, вызывая метаболические нарушения, такие как ожирение, диабет 2 типа и гипертензию [9]. Кроме того, ожирение сопровождается резистентностью к лептину («гиперлептинемия»), которая приводит к активации иммунных клеток [10]. Гиперлептинемия связана с дисфункцией адипоцитов и эктопическими отложениями в периферических тканях и, как следствие, с резистентностью к инсулину. Лица с резистентностью к лептину потребляют больше еды и набирают больше веса [10].

Нами установлено, что содержание лептина у женщин больше, чем у мужчин (см. табл. 3). Другими авторами получены аналогичные результаты: на популяционной выборке из 500 человек (у мужчин — 4,4 [3,3; 5,5], у женщин — 8,3 [6,1; 9,2] нг/мл) [11], выборке из 90 человек [12], на небольшой выборке взрослых африканцев (у женщин — $30,77 \pm 19,16$, у мужчин $8,66 \pm 8,24$ нг/мл, $p < 0,0001$; гиперлептинемия наблюдалась у 66,96 %, а гипoadипонектинемия — у 44,35 % пациентов) [13]. Одним из объяснений данного феномена является то, что, по литературным данным, у женщин скорость синтеза лептина выше, чем у мужчин [14].

Уровень лептина достоверно увеличивался с ростом ИМТ как у мужчин, так и у женщин в нашем исследовании. Зависимость между со-

держанием лептина и ИМТ широко изучалась в нескольких популяциях, и основным результатом является положительная корреляция между этими двумя параметрами [15, 16]. По данным исследования, проведенного в Турции, концентрация лептина и ИМТ тесно связаны [17]. В работе, выполненной в Португалии, выявлена зависимость между уровнем лептина и ожирением [18]. В. Awede с коллегами показали, что у мужчин и женщин содержание лептина коррелирует с возрастом ($r = 0,2$; $p < 0,02$), ИМТ ($r = 0,572$; $p < 0,0001$), окружностью талии ($r = 0,534$; $p < 0,0001$), концентрацией инсулина натощак ($r = 0,461$; $p < 0,001$) и HOMA-IR ($r = 0,430$; $p < 0,0001$) [13].

В нашем исследовании уровень лептина в сыворотке крови связан с МС у молодого населения Новосибирска. В частности, участники с более высокой концентрацией гормона имели повышенный уровень факторов метаболического риска по сравнению с участниками с более низким уровнем лептина. Содержание лептина в сыворотке крови было предиктором МС у лиц обоих полов.

В литературе мало опубликовано результатов популяционных исследований, описывающих ассоциации уровня лептина и кардиометаболических факторов [6, 19]. Однако в проспективном когортном исследовании метаболизма на Кипре получено, что содержание лептина, а также его растворимого рецептора не только связаны с исходным ожирением и метаболическими факторами риска, но и предсказывают ожирение, МС и уровень глюкозы у восемнадцатилетних мужчин [20]. Более того, в когорте третьего поколения из Фрамингема концентрация лептина связана с повышенными шансами МС [21].

В настоящем исследовании увеличение вероятности МС с повышением уровня лептина выявлено у обоих полов с поправкой на возраст. J.E. Yun et al. сообщили, что содержание лептина коррелирует с риском МС более выражено у мужчин, чем у женщин, после учета вмешивающихся переменных [22]. Причиной этого могут быть гендерные различия в распределении жира в организме или эффекты половых стероидов. Кроме того, многие женщины придерживаются диеты, но мало занимаются физической нагрузкой, что может увеличить жировые отложения и уровень лептина, но не влиять на массу тела или ИМТ. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить роль лептина в распределении жировой ткани (висцеральной или подкожной), репродуктивных гормонов и МС.

По полученным нами данным, уровень лептина позволяет прогнозировать МС у обоих полов, что согласуется с результатами других исследований. Например, у взрослых мужчин, участвовавших в проспективном исследовании сердца, концентрация лептина ассоциировалась с развитием МС через 8 лет наблюдения [23]; P.W. Franks et al. сообщают, что содержание лептина предсказывает усиление МС с течением времени [24]. По данным M.M. Ghaedian et al., уровень лептина положительно коррелирует с САД и ДАД, при этом он значительно выше у пациентов с неконтролируемой, чем с контролируемой артериальной гипертензией ($p < 0,001$). Достоверной корреляции между содержанием лептина и другими кардиометаболическими факторами риска в данном исследовании получено не было [25, 26].

Когда мы оценили зависимость между уровнем лептина в сыворотке и антропометрическими показателями, наилучшая корреляция была с ИМТ. В противовес нашим результатам, в ходе финского исследования, проведенного на выборке из 214 мужчин и женщин в возрасте 90 лет и более, ИМТ и ОТ имели сильную значительную положительную связь с содержанием лептина как у женщин, так и у мужчин, но индекс ОТ/ОБ был связан с концентрацией лептина только у мужчин [26]. ОТ — общепринятый критерий ожирения, в то же время это еще и индикатор андрогенного типа ожирения, так как он определяется как избыточная ОТ, в то время как гиноидное ожирение — это, в первую очередь, большая ОБ. Низкая корреляция между уровнем лептина в сыворотке крови и ОТ может быть из-за преобладания андрогенного ожирения у этих пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение ассоциаций лептина с избыточной массой тела в молодой популяции г. Новосибирска показало, что концентрация лептина в группе лиц с ИМТ > 25 кг/м² была в 4 раза больше, чем в группе контроля (17,0 [8,6; 36,9] и 4,4 [1,5; 13,1] нг/мл соответственно, $p < 0,001$). Как у мужчин, так и у женщин, вошедших в Q4 лептина, выявлено увеличение таких факторов риска, как ОТ, ОБ, ИМТ, АД, содержание ТГ, частота МС и снижение уровня ХС ЛПВП, у мужчин также в Q4 обнаружено повышение уровня ОХС и ХС ЛПНП.

Пороговое значение содержания лептина для распознавания МС у мужчин — 6,5 нг/мл при максимальной чувствительности и специфичности (Se = 87 %; Sp = 72 %), 8,3 нг/мл при равенстве чувствительности и специфичности

(Sp = Se = 78 %). У женщин соответствующие величины составляют 25,8 нг/мл (Se = 80%, Sp = 65%) и 31,0 нг/мл (Se = Sp = 72%). По данным ROC-анализа, с высоким уровнем лептина ассоциированы все изученные антропометрические параметры, отражающие избыточный вес, а максимальные показатели выявлены между ожирением II степени (ИМТ более 35 кг/м²) и нормальной массой тела — AUC 0,91, $p < 0,001$.

Таким образом, концентрация лептина в сыворотке ассоциирована не только с избыточной массой тела, но и с кардиометаболическими факторами риска и МС, а содержание лептина более 6,5 нг/мл у мужчин и 25,8 нг/мл у женщин характерно для лиц с МС.

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию АААА-А17-117112850280-2 и при финансовой поддержке гранта РФФИ 19-013-00800 «Многолетняя динамика избыточной массы тела среди молодых россиян: оценка вклада генетических, поведенческих и социально-экономических факторов в рост распространенности ожирения в России».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов, связанных с публикацией данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Eckle R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolism syndrome. *Lancet*, 2005; 365 (9468): 1415–1428.
2. Симонова Г.И., Мустафина С.В., Печенкина Е.А. Распространенность метаболического синдрома в Сибири: популяционное исследование в г. Новосибирске. *Бюл. СО РАМН*, 2011; 31 (5): 100–106.
3. Galassi A., Reynolds K., He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am. J. Med.*, 2006; 119 (10): 812–819.
4. Mustafina S.V., Rymar O.D., Shcherbakova L.V. et al. The risk of type 2 diabetes mellitus in a Russian population cohort according to data from the HAPIEE project. *J. Personal. Med.*, 2021; 11 (2): 1–15.
5. Huang K.C., Lin R.C., Kormas N. et al: Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, fat mass, lipids, and pubertal development in nondiabetic adolescents. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2004; 28 (4): 470–475.
6. Hodge A.M., Boyko E.J., de Courten M. et al: Leptin and other components of the metabolic syndrome in Mauritius — a factor analysis. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2001; 25 (1): 126–131.
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган. *Ожирение и метаболизм*, 2006; 3 (1): 6–13. doi: 10.14341/2071-8713-49375
8. Jung C.H., Kim M.-S. Molecular mechanisms of central leptin resistance in obesity. *Arch. Pharm. Res.*, 2013; 36: 201–207. doi: 10.1007/s12272-013-0020-y

9. Vu J.P., Larauche M., Flores M. et al. Regulation of appetite, body composition, and metabolic hormones by vasoactive intestinal polypeptide (VIP). *J. Mol. Neurosci.*, 2015; 56: 377–387. doi: 10.1007/s12031-015-0556-z
10. Friedman J.M. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight. *Nutr. Rev.*, 1998; 56: S38–S46. doi: 10.1111/j.1753-4887.1998.tb01685.x
11. Najam S.S., Awan F.R., Islam M. et al. Leptin correlation with obesity, diabetes and gender in a population from Faisalabad, Pakistan. *Arch. Med.*, 2016, 8: 5. doi: 10.21767/1989-5216.1000169
12. Kazmi A., Tariq K.M., Hashim R. Association of leptin with type diabetes in non-obese subjects. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad*, 2012; 24: 186–189.
13. Awede B., Adovoekpe D., Adehan G. et al. Adiponectin, in contrast to leptin, is not associated with body mass index, waist circumference and HOMA-IR in subjects of a West-African population. *Physiol. Rep.*, 2018; 6: e13718–e13724, doi: 10.14814/phy2.13718
14. Kumari R., Kumar S., Kant R. An update on metabolic syndrome: Metabolic risk markers and adipokines in the development of metabolic syndrome. *Diabetes Metab. Syndr.*, 2019; 13: 2409–2417. doi: 10.1016/j.dsx.2019.06.005
15. Marita A.R., Sarkar J.A., Rane S. Type diabetes in non-obese Indian subjects is associated with reduced leptin levels: study from Mumbai, Western India. *Mol. Cell. Biochem.*, 2005; 275: 143–151.
16. Wang Z., Zhuo Q., Fu P. et al. Are the associations of plasma leptin and adiponectin with type diabetes independent of obesity in older Chinese adults? *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2010; 26: 109–114.
17. Buyukbese M.A., Cetinkaya A., Kocabas R. et al. Leptin levels in obese women with and without type diabetes mellitus. *Mediators Inflamm.*, 2004; 13: 321–325.
18. Coimbra S., Brandao Proenca J., Santos-Silva A., Neuparth M.J. Adiponectin, leptin, and chemerin in elderly patients with type diabetes mellitus: a close linkage with obesity and length of the disease. *Biomed. Res. Int.*, 2014; 2014: 701915.
19. Huang K.C., Lin R.C., Kormas N. et al. Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, fat mass, lipids, and pubertal development in nondiabetic adolescents. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2004; 28 (4): 470–475.
20. Hamnvik O.P., Liu X., Petrou M. et al. Soluble leptin receptor and leptin are associated with baseline adiposity and metabolic risk factors, and predict adiposity, metabolic syndrome, and glucose levels at 2-year follow-up: the Cyprus Metabolism Prospective Cohort Study. *Metabolism*, 2011; 60 (7): 987–993, doi: 10.1016/j.metabol.2010.09.009
21. Ingelsson E., Larson M.G., Yin X. et al. Circulating ghrelin, leptin, and soluble leptin receptor concentrations and cardiometabolic risk factors in a community-based sample. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, 93 (8): 3149–3157.
22. Yun J.E., Kimm H., Jo J., Jee S.H. Serum leptin is associated with metabolic syndrome in obese and non-obese Korean populations. *Metabolism*, 2010, 59 (3): 424–429.
23. Galletti F., Barbato A., Versiero M. et al. Circulating leptin levels predict the development of metabolic syndrome in middle-aged men: an 8-year follow-up study. *J. Hypertens.*, 2007, 25 (8): 1671–1677.
24. Franks P.W., Brage S., Luan J. et al. Leptin predicts a worsening of the features of the metabolic syndrome independently of obesity. *Obes. Res.*, 2005, 13 (8): 1476–1484.
25. Ghaedian M.M., Nazari Jaz A., Momeni M. et al. Plasma leptin level is positively associated with blood pressure measures independent of gender and BMI. *Clin. Exp. Hypertens.*, 2020; 42: 31–35, doi: 10.1080/10641963.2018.1557684
26. Lisko I., Tiainen K., Stenholm S. et al. Are body mass index, waist circumference and waist-to-hip ratio associated with leptin in 90-year-old people? *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2013; 67: 420–422, doi: 10.1038/ejcn.2013.39

LEPTIN AND CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS
IN OVERWEIGHT PERSONS IN YOUNG AGE

S.V. Mustafina, D.V. Denisova, V.I. Alferova, V.S. Shramko, L.V. Shcherbakova

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

Aim of the study was to investigate the associations of leptin levels with cardiometabolic risk factors in overweight young people. **Material and methods.** From a representative sample of the young population of the Oktyabrsky district of Novosibirsk at the age of 25–35 years (636 people), all overweight people (196 persons) and people with normal body weight (control group 197 persons) were chosen for determination of serum leptin (393 people). Study design – case-control. Overweight was determined according to body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m². Leptin levels were determined by immunofluorescence analysis (IFA) using Elisa test systems (Diagnostics Biochem Canada Inc., Canada) on an IFA analyzer Multiscan EX (Finland). For calculations, the median and interquartile range were used (Me [25; 75]). **Results.** Leptin level in the study group with BMI ≥ 25 kg/m² was 4 times higher than in the control group (17.0 [8.6; 36.9] and 4.4 [1.5; 13.1] ng/ml, respectively). The indicators of risk factors in leptin content quartiles were analyzed: it was found that in men and women included in leptin Q4 the waist circumference, hip circumference, BMI, blood pressure, triglyceride content were more than in Q1; they also showed an increase in the frequency of metabolic syndrome and a decrease in the level of high-density cholesterol. In addition, in men, in contrast to women, leptin Q4 showed an increase in total cholesterol and low-density cholesterol level. According to the ROC analysis, all studied anthropometric parameters reflecting overweight were associated with a high level of blood leptin, and the maximum associations were found between obesity grade II (BMI more than 35 kg/m²) and normal body weight – area under ROC curve 0.91, $p < 0.001$. The threshold value of the leptin level for detecting MS in men is 6.5 ng/ml, in women 25.8 ng/ml. **Conclusions.** Serum leptin levels are associated with cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome in young population, and leptin levels above 6.5 ng/ml in men and 25.8 ng/ml in women are characteristic of individuals with metabolic syndrome.

Keywords: overweight, obesity, leptin, cardiometabolic risk factors, young population.

*Статья поступила 10 июля 2021 г.
Принята к печати 20 июля 2021 г.*