

УДК: 612.621.31:616-056.52:616-092

Лептин – ключевое звено в патогенезе ожирения

О.Н. Крючкова, Д. Шахбазиди, Г. Шахбазиди

*ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», Симферополь***Ключевые слова:** лептин, грелин, ожирение, инсулинорезистентность, лептинорезистентность, нейропептид Y.

По данным ВОЗ за 2010г ожирение крайне распространилось в последнее время, и приобрело характер эпидемии (заболеваемость более чем удвоилась по сравнению с 1980 г). Всего в мире более живут более 1,5 миллиарда людей с избыточным весом, из них более 200 миллионов мужчин и почти 300 миллионов женщин страдают ожирением. Учитывая, что на 2010 год население Земли составило 6,82 млрд. человек, то по этим данным примерно каждый пятый имеет избыточный вес, и каждый четырнадцатый страдает ожирением, включая детей и стариков. [1]

Предыстория открытия лептина

Долгое время считалось, что гиперинсулинемия способствует накоплению абдоминального жира и что именно гиперинсулинемия есть пусковой фактор метаболического синдрома. Исходили из того, что абдоминальное ожирение является следствием снижения активности липолитических процессов. Гормоночувствительная липаза – основной фермент, контролирующей скорость липолиза в жировой ткани. Ее активизация происходит под влиянием катехоламинов посредством циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) – зависимого фосфорилирования, тогда как инсулин, повышая гидролиз цАМФ, ингибирует липолиз и повышает липогенез.

В настоящее время механизм инсулинорезистентности (ИР) по-прежнему недостаточно хорошо изучен. Однако, на сегодняшний день существуют достаточно убедительные доказательства того, что ожирение не вызывается ИР. [2]

Исследования резких изменений веса показали,

что его экспериментальный набор приводит к повышению концентрации сывороточного инсулина, а потеря веса – к падению этой концентрации. Более того, уменьшение ИР в ответ на потерю веса было непосредственно продемонстрировано при использовании техники эугликемического гиперинсулинемического клампирования. Выдвигаются предположения, что ИР развивается как защита от непрерывного несдержанного набора веса. При этом чувствительность тканей к инсулину снижается более чем на 40% при превышении идеальной массы тела на 35-40%. Важную роль в развитии и прогрессировании ИР играет висцеральная жировая ткань. [3] Данные многочисленных исследований согласуются с гипотезой, что первичным нарушением у обследованных пациентов является увеличение массы тела, которое приводит к нарастанию концентрации инсулина в крови. Последнее является свидетельством инсулинорезистентности, [4]

Открытие лептина

Лептин был выделен в 1994 году и назван от греческого leptos («тонкий, слабый»). Он представляет собой белок, состоящий из 167 аминокислот, имеет общую молекулярную массу 16 КДа и относится к цитокинам. [5]

Данные о функциях лептина были представлены на 23 конгрессе ФЕБО (Федерация Европейских Биохимических Обществ) в Базеле (Швейцария) в августе 1995 года в нескольких докладах. [6] В пленарной лекции Friedman J.M., сформулировал постулат: белок ОВ (лептин) секретируется адипоцитами в кровь в изменяющихся количествах в зависимости

от потребностей организма и действует как гормон, контролирующий массу жировой ткани.[7]

По последним данным, у человека лептин синтезируется также в плаценте в количестве не меньшем, а может быть, даже большем, чем в жировой ткани. [8],[9] При проведении ряда исследований было выявлено, что при введении лептина мышам у них повышается энергетический обмен, снижается потребление пищи, увеличивается двигательная активность, и снижается вес тела, вследствие уменьшения запасов жира[10],[11],[12] Причем на фоне введения лептина у млекопитающих снижается только масса жировой ткани, в то время как при голодании снижается также масса других тканей [13].

Считается, что лептин взаимно дополняет гормон грелин, который продуцируется в основном Р/D1-клетками слизистой оболочки фундального отдела желудка[14]. Он начинает вырабатываться в тот момент, когда остатки пищи покидают желудок.

Грелин был открыт как первый циркулирующий гормон голода. Гормон голода и синтетический миметический грелин (стимулятор секреции гормона роста) увеличивают количество принимаемой пищи и массу жира [15][16], действуя на уровне гипоталамуса. Они активизируют клетки в дугообразном ядре [17][18], которые возбуждают аппетит, активизируя нейропептид Y (NPY) нейроны. [19]

Нейропептид Y, в свою очередь является мощным стимулятором пищевой активности. Лептин подавляет синтез или секрецию нейропептида Y.

Избыточная секреция нейропептида Y в ядре вооронки - одна из возможных причин гипоталамического ожирения. Нейропептид Y усиливает потребление пищи, т. к. вызывает голод: чувство голода, действуя на гипоталамический центр насыщения и центр голода. Кроме того, нейропептид Y понижает симпатический и повышает парасимпатический тонус, а также нарушает половую функцию.[20]

Можно предположить, что выработка грелина непосредственно после эвакуации пищи из желудка имеет корни в доисторической жизни. Первобытному человеку требовалось немалое количество времени для поиска пищи. Следовательно, ранняя выработка грелина способствовала активации пищевого поведения, а поступление в организм самой пищи происходило значительно позднее. К тому времени пища была действительно необходима. В наше время на поиск пищи уходит намного меньше времени (поход к холодильнику, в магазин и пр., как правило, непродолжительны), а механизм секреции грелина остался прежним.

Ожирение и лептинорезистентность

Несмотря на то, что лептин снижает аппетит, у людей, страдающих ожирением, его концентрация в периферической крови необычайно высока [21]. Эти люди резистентны к действию лептина почти также, как и больные СД 2 типа резистентны к эф-

фектам инсулина. Высокий уровень лептина, выделяющийся из жировых депо, сохраняющийся на длительный период времени приводит к лептиновой десенсибилизации. Регуляция уровня лептина у людей страдающих ожирением в какой-то момент нарушается, в результате чего, организм после приема пищи не получает адекватное чувство насыщения.

Некоторые исследователи попытались объяснить неспособность лептина предотвратить ожирение у современных людей как нарушение обмена веществ, возможно вызванное определенным питательным веществом или комбинацией питательных веществ, которые не присутствовали или не были распространены в доисторическом питании. Некоторые предложенные питательные вещества «виновники» включают лектины [22] и фруктозу. [23]

Для объяснения феномена лептинорезистентности было предложено использовать теорию «сигнал-шум». Большое потребление калорий вызывает активацию лептина, который уменьшает голод, таким образом, предотвращая перегрузку воспалительной реакции, вызванной потреблением калорий. Была выдвинута гипотеза, что у страдающих ожирением людей активация лептина на потребление калорий притуплена из-за хронической сниженной продукции лептина, уменьшение коэффициента «сигнал-шум» таким образом, что продукция оказывает влияние на организм меньше физиологического.

Несмотря на то, что лептинорезистентность иногда описывается как нарушение обмена веществ, способствующее ожирению, так же, как и инсулинорезистентность иногда описывается как нарушение обмена веществ, имеющее возможность прогрессировать в диабет 2 типа, нет точных сведений, что это верно в большинстве случаев. Простой факт, что лептинорезистентность чрезвычайно распространена у страдающих ожирением людей, предполагает, что это может быть простой адаптацией к лишней массе тела. Предполагалось, что главная физиологическая роль лептина не быть «сигналом насыщения», предотвращающим ожирение во время избытка энергии, но как «сигнал голодания», поддерживающий соответствующие жировые отложения для выживания во время энергетического дефицита, [24] [25] и что лептинорезистентность у людей с ожирением - обычная особенность физиологии млекопитающих, которая возможно даёт преимущество в выживании. [26]

Другая форма лептинорезистентности (в комбинации с инсулинорезистентностью и увеличением веса) легко возникает у лабораторных животных (таких как крысы), как только им дают неограниченный (ad libitum) доступ к вкусной, богатой энергией пище, [27] и это полностью меняется, когда эти животные возвращаются к низкокалорийной еде. [28] Также, у этого может быть эволюционное преимущество: «способность эффективно сохра-

нять энергию во время периодов спорадического избытка представляла преимущество выживания в первобытных сообществах, подвергнутых периодам голодания.» [29] Комбинация двух механизмов (первый - временно приостанавливает действие лептина, когда предоставляется избыток высококалорийной еды, второй - притупляет процессы, которые могли привести массу тела к «норме»), может иначе объяснить текущую эпидемию ожирения, чем как следствие нарушения обмена веществ, или/и действие питательных веществ «виновников».

Механизм развития лептинорезистентности остаётся ещё малоизученным. На данный момент существуют несколько гипотез, требующих подтверждения:

Лептин активирует супрессор 3-й сигнальной системы цитокинов, который подавляет сигналы лептина, способствуя развитию как лептинорезистентности, так и ожирения [30]

Мутации в молекулах, на которые воздействует лептин, например, в рецепторе меланоцит-стимулирующего гормона (МС-4).

На взаимосвязь лептина с рецептором могут влиять глюкокортикоиды, способствуя развитию резистентности к лептину на уровне центральной нервной системы.

Резистентность может возникать и на уровне гематоэнцефалического барьера, обеспечивающего транспорт лептина из крови в мозг. [13]

Из данных современных литературных источников видно, что общего мнения о роли лептина в патогенезе ожирения не найдено. Однако на данный момент большинство научных источников сходятся к примерно одной и той же гипотезе, в которой выделяются три основных фазы ожирения:

В первой фазе избыточной массе жировой ткани соответствуют повышенные уровни инсулина и лептина, которые, однако, в силу развития резистентности к ним, не вызывают адекватной ограничительной реакции со стороны гипоталамических центров регуляции жирового обмена.

При этом введение диетических ограничений в качестве лечебного мероприятия приводит к начальной потере жировой массы, следом за чем следует резкое падение концентраций обоих периферических медиаторов, что, в свою очередь, вызывает быструю реакцию со стороны гипоталамуса, проявляющуюся подавлением процессов липолиза и обеспечением организма энергией за счет распада белков и углеводов.

Эта фаза достаточно короткая и отличается относительно быстрым снижением веса, однако это происходит при почти неизменном объеме жировой ткани.

Вторая фаза, при которой организм переходит на расходование жировых отложений, протекает значительно медленнее, так как она сопровождается серьезной перестройкой механизмов регуляции метаболизма жировой ткани и энергетического обмена.

В частности, как свидетельствуют клинические данные, на этом этапе наблюдается значительное снижение интенсивности основного обмена (на 15% и более от исходного уровня), что можно рассматривать как одно из проявлений «защитной» реакции организма, направленной на максимальное сохранение главного энергетического ресурса — жировой ткани.

Метаболическая перестройка в этом случае продолжается в течение нескольких месяцев, являясь наиболее сложным этапом лечения, так как резкое снижение уровней лептина и инсулина не только ведет к существенному ограничению липолиза, но и провоцирует значительно более сильную, чем до лечения, активацию центров голода.

Третья фаза, или стадия поддержания оптимального веса, характеризуется восстановлением нормальной чувствительности гипоталамических центров регуляции к лептину и инсулину, что сопровождается активацией липолиза, уменьшением объема жировой ткани и возвращением концентраций обоих периферических медиаторов к нормальным показателям. [31]

Одним из методов диагностики ожирения является определение уровня лептина в периферической крови.

Метод определения – Иммуноферментный анализ (ИФА)

Чувствительность метода – 0,05 нг/мл

Воспроизводимость метода – 1,5-6,2% (внутри постановки), 3,3-5,3% (общая воспроизводимость). [32]

Подготовка:

Биоматериал на исследование необходимо сдавать натощак. Между последним приёмом пищи и взятием крови должно пройти не менее 8 часов (желательно - не менее 12 часов). Сок, чай, кофе (тем более с сахаром) - не допускаются. Можно пить воду. [33]

Референтные значения:

0,5-15,0 нг/мл – мужчины

2,0-40,0 нг/мл – женщины [32]

Литература

1. Сайт Всемирной организации здравоохранения <http://www.who.int/>.
2. Метаболический синдром // Электронное информационно-методическое приложение «Консилиум» компании ad medicine (UK). 2008.
3. М. Мкртумян, Е. В. Бирюкова // Сахарный диабет типа 2 с метаболическим синдромом: способы коррекции основных метаболических и гемодинамических нарушений // Справочник поликлинического врача Том 04/ N 6/2007 С.36-41. Москва.
4. Агеева Е.В. // Роль нарушения обмена жирных кислот в развитии дислипидемии // Автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук // Санкт-Петербург 2009г.
5. Zhang Y., Proenca R., Maffey M. et al. Position cloning of the mouse obese gene and its human homologue // Nature. 1994. V.372. P. 425-432.
6. Materials of 23rd FEBS-Meeting: August 13 - 18, 1995; Basel/Switzerland
7. Friedman J.M. // Abstracts of 23 Meeting of the FEBS. Basel. 1995. P12, P. 1.
8. Masuzaki H., Ogawa Y., Sagawa H. et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans // Nature Med. 1997. V. 3. P. 1029-1033.
9. Senaris R., Garcia-Cabaallero T., Casabiell X. et al. Synthesis of leptin in

- human placenta // *Endocrinology*. 1997. V. 138. p. 4501-4504.
10. Halaas J.L., Gajwala K.S., Maffei M., Cohen S.L., Chait B.T., Rabinowitz D., Lallone R.L., Burley S.K., Friedman J.M. // *Science*. 1995. V. 269. P. 543-546.
 11. Campfield L.A., Smith F.J., Guisèe Y., Devos R., Burn P. // *Science*. 1995. V. 269. P. 546-549.
 12. Pelleymounter M.A., Cullen M.J., Baker M.B., Hecht R., Winters D., Boone T., Collins F. // *Science*. 1995. V. 269. P. 540-543.
 13. Friedman J.M. *Nutr Rev* 1998; 56: 38-46.
 14. Inui A, Asakawa A, Bowers CY, et al. (2004). «Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ». *FASEB J*. 18 (3): 439–56.
 15. Lall S, Tung LY, Ohlsson C, Jansson JO, Dickson SL (2001). «Growth hormone (GH)-independent stimulation of adiposity by GH secretagogues». *Biochem Biophys Res Commun* 280 (1): 132–138.
 16. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML (2000). «Ghrelin induces adiposity in rodents». *Nature* 407 (6806): 908–913.
 17. Henson AK, Dickson SL (2000). «Systemic administration of ghrelin induces Fos and Egr-1 proteins in the hypothalamic arcuate nucleus of fasted and fed rats». *J Neuroendocrinol*. 12 (11): 1047–1049.
 18. Dickson SL, Leng G, Robinson ICAF. (1993). «Systemic administration of growth hormone-releasing peptide activates hypothalamic arcuate neurons». *Neuroscience* 54 (2): 305–306.
 19. Dickson SL, Luckman SM. (1997). «Induction of c-fos messenger ribonucleic acid in neuropeptide Y and growth hormone (GH)-releasing factor neurons in the rat arcuate nucleus following systemic injection of the GH secretagogue, GH-releasing peptide-6». *Endocrinology*. 138 (2): 771–777.
 20. База знаній по біології человека <http://humbio.ru/>
 21. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL (February 1996). «Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans». *N. Engl. J. Med.* 334 (5): 292–295.
 22. Tommy Jönsson et al. (2005). *Agrarian diet and diseases of affluence—do evolutionary novel dietary lectins cause leptin resistance?*. *BMC Endocrine Disorders* 5: 10.
 23. Alexandra Shapiro et al. (2008). «Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high-fat feeding». *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 295 (5): R1370–R1375.
 24. Ashwini Oswal and Giles Yeo (2010). «Leptin and the Control of Body Weight: A Review of Its Diverse Central Targets, Signaling Mechanisms, and Role in the Pathogenesis of Obesity». *Obesity* 18 (2): 221–229.
 25. William A. Banks, Susan A. Farr, John E. Morley. *The effects of high fat diets on the blood–brain barrier transport of leptin: Failure or adaptation?*. *PubMed - indexed for MEDLINE*
 26. Myers MG, Cowley MA, Münzberg H (2008). «Mechanisms of leptin action and leptin resistance». *Annu. Rev. Physiol.* 70: 537–556.
 27. Wang J, Obici S, Morgan K, Barzilai N, Feng Z, Rossetti L (December 2001). «Overfeeding rapidly induces leptin and insulin resistance». *Diabetes* 50 (12): 2786–2791.
 28. Enriori PJ, Evans AE, Sinnayah P, Jobst EE, Tonelli-Lemos L, Billes SK, Glavas MM, Grayson BE, Perello M, Nilni EA, Grove KL, Cowley MA (March 2007). «Diet-induced obesity causes severe but reversible leptin resistance in arcuate melanocortin neurons». *Cell Metab.* 5 (3): 181–194.
 29. Obici S; Rossetti L (2003). «Minireview: Nutrient Sensing and the Regulation of Insulin Action and Energy Balance». *Endocrinology* 144 (12): 5172–5178.
 30. Mantzoros CS. *Ann Intern Med* 1999; 130: 671-80.
 31. О.О. Анисимова // Принципы нелекарственной коррекции избыточного веса // Журнал «Российские аптеки» № 9 2007 г.
 32. Эндокринология: национальное руководство / Под ред. П.П. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: Гэотар-медиа, 2008. – 1072с.
 33. Мельниченко Г.А. Ожирение в практике эндокринолога. *Русский медицинский журнал* 2001; т. 9(2): С. 61 - 74.

Лептін – ключова ланка в патогенезі ожиріння

О.М. Крючкова, Д. Шахбазіди, Г. Шахбазіди

У статті дано огляд сучасних даних щодо ролі лептину в регуляції енергетичного обміну і розвитку ожиріння, а також дано сучасний погляд на механізм формування лептинорезистентності.

Leptin – a key element in the pathogenesis of obesity

O.N. Kryuchkova, D. Shakhbazidi, G. Shakhbazidi

The article contains the review of the modern approaches to role of leptin in the regulation of the energy metabolism and the development of obesity, and also the modern review on the mechanism of formation of leptin resistance.