

мужчин сопровождается изменениями уровня тестостерона, что зависит от степени ожирения. Выявлена тесная связь между концентрацией уровней тестостерона и мочевой кислоты, а также стадией болезни у мужчин. Показано, что ожирение у мужчин способствует развитию дегенеративных изменений костно-суставного аппарата с нарушением двигательной функции. В свою очередь, подагрический артрит у мужчин способствует развитию избыточной массы тела и ожирения.

**Ключевые слова:** подагрический артрит, ожирение, тестостерон.  
Стаття надійшла 3.01.2013 р.

arthritis is accompanied by changes in testosterone levels, depending on the degree of obesity. We find a strong link between the concentration of testosterone and uric acid, as well as stage of disease. It is shown that obesity contributes to the development of degenerative changes in osteo-articular apparatus in violation of motor function. In turn, promotes the development of gouty arthritis, overweight and obesity.

**Key words:** gout, obesity, testosterone.

Рецензент Бобирьова Л.С.

УДК 616.432:616-006:616.71-007.152:616-007.61:612.433.664

М. Р. Микитюк, О. О. Хижняк

ІУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»,  
Харківська медична академія післядипломного образования, г. Харків

## УРОВЕНЬ ЛЕПТИНА И ЕГО СВЯЗЬ С АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ У БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ

Обследовано 60 больных активной формой акромегалии. Показано, что уровень лептина у больных акромегалией независимо от пола в равной степени ассоциирован как с ИМТ, так и с Fat,%; у женщин уровень лептина также ассоциирован с ОТ и ОБ. В общей выборке больных акромегалией не выявлено значимого влияния избыточной продукции СТГ и ИРФ-1 на продукцию лептина и его половой диморфизм. Уровень лептина значимо ассоциируется с уровнем СТГ в крови только у женщин. Уровень лептина у больных с соматотропиномой уровень лептина ассоциируется с уровнем ПРЛ в крови.

**Ключевые слова:** акромегалия, гормон роста, инсулиноподобный ростовой фактор-1, пролактин, лептин.

*Работа является фрагментом НИР «Изучить особенности манифестации и клинического течения гормональноактивных опухолей гипофиза (сомато- и соматомаммотропином) № госрегистрации 0109U000310.*

Исследования последних лет показали, что лептин, кроме регуляции аппетита и пищевого поведения, обладает и другими важными физиологическими эффектами: активирует симпатическую нервную систему, регулирует артериальное давление, гемопоэз, ангиогенез, остеогенез, функцию почек и эндокринной системы, участвует в канцерогенезе, формировании инсулинорезистентности, метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний [5,7,12,14,15]. Тем не менее, особенности взаимодействия лептина с системой соматотропный гормон гипофиза (СТГ)/инсулиноподобный ростовой фактор-1 (ИРФ-1) как у здоровых, так и у больных с нарушенной продукцией этих гормонов, например, при акромегалии и соматотропной недостаточности остаются не до конца изученными [6]. На возможную связь лептина с системой СТГ/ИРФ-1 указывает наличие у здоровых и у больных с ожирением ассоциации уровня лептина с концентрацией инсулиноподобный ростовой фактор-связывающего белка 3 типа в крови [4,10]. Результаты исследований уровня лептина в крови у больных акромегалией, представленные различными авторами, существенно разнятся. Авторы указывают как на значимое снижение уровня лептина в крови у больных акромегалией по сравнению с здоровыми, так и на отсутствие у них зависимости его уровня от системы СТГ/ИРФ-1 [1,2]. Таким образом, особенности секреции лептина и связь его уровня с антропометрическими параметрами у больных акромегалией требуют дальнейшего изучения, что обосновывает актуальность исследований в этом направлении. Понимание влияния СТГ на продукцию лептина в жировой ткани может расширить представления о патогенезе ожирения.

**Целью** работы было изучение связи между антропометрическими параметрами, гормональной активностью аденомы гипофиза и уровнем лептина в крови у больных акромегалией.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 60 больных акромегалией (22 мужчины и 38 женщин) возрастом от 18 до 75 лет; средний возраст составил  $49,17 \pm 12,10$  лет, длительность заболевания – от 24 до 456 мес. Диагноз акромегалии устанавливали в учетом рекомендаций международного консенсуса 2009 года [8]. Гиперпролактинемии устанавливали по результатам исследования уровня ПРЛ в трех пробах крови с учетом практических рекомендаций Европейского эндокринологического общества [9]. С учетом гормональной активности аденомы гипофиза обследованные больные распределялись следующим образом: с изолированной соматотропиномой (СТ) (n=41), с соматомаммотропиномой (СМТ) (n=19). Наличие и степень выраженности ожирения оценивали по индексу массы тела (ИМТ, кг/м<sup>2</sup>) согласно критериям ВОЗ [16]. Обхват талии (ОТ) и бедер (ОБ)

определяли с помощью сантиметровой ленты и оценивали с учетом критериев NCEP-АТР III [3]. Индекс ОТ/ОБ (ИОТ/ОБ) определяли как отношение ОТ к ОБ. Процентное содержание жира в организме (Fat,%) определяли с помощью электронного биоимпедансного анализатора Omron BF-306 (Япония). Уровни гормонов определяли иммуноферментным методом на автоматическом анализаторе Stat Fax 2100 в пробах крови, полученных из локтевой вены натощак. Для определения уровня ППЛ использовали набор реагентов ЗАТ «Алкор Био» (Россия), уровня СТГ и концентрации ИРФ-1 – фирмы «ELISA» (DRG Diagnostics, USA). Группу сравнения составили здоровые osoby (n=19).

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ «Statgraphics Plus for Windows 3.0» (Manugistic Inc. USA). Нормальность распределения переменных определяли с помощью теста Шапиро-Уилка. Для сравнения нескольких групп с нормальным распределением переменных применяли однофакторный дисперсионный анализ. Для статистической оценки различий между эмпирическими и теоретическими частотами вариационного ряда применяли критерий «хи-квадрат» ( $\chi^2$ ). Для выявления связи между клиническими, биохимическими и гормональными показателями использовали регрессионный анализ. Определяли показатели вероятности отличий ( $P$ ). Проверку нулевых гипотез проводили с использованием критериев  $F$  и  $\chi^2$  при уровне значимости  $P \leq 0,05$ . Полученные результаты представлены в таблицах в виде  $\bar{X} \pm s$ ; Me; Min-Max, де  $\bar{X}$  – среднее арифметическое,  $s$  – стандартное отклонение, Me – медиана, Min – минимальное значение показателя в выборке, Max – максимальное значение показателя в выборке.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Результаты клинко-гормонального обследования соответствуют критериям активной формы акромегалии (неадекватный клинко-гормональный контроль) у всех больных (табл. 1). Обращает на себя внимание отсутствие значимых различий ИМТ между больными акромегалией и группой сравнения при значимом снижении Fat,% у больных акромегалией (табл. 1). Снижение Fat,% у больных акромегалией обусловлено липолитическим эффектом СТГ в жировой ткани, реализация которого осуществляется путем активации гормончувствительной липазы в жировой ткани и непосредственным влиянием на процессы пролиферации и дифференцировки адипоцитов (адипогенез) [1].

Таблица 1

**Клинко-гормональная характеристика больных акромегалией**

| Показатель             | Стат. показатель | Гр-па сравнения (n=19) | Общая выборка (n=60) | Мужчины (n=22) | Женщины (n=38) | Уровень статистической значимости |
|------------------------|------------------|------------------------|----------------------|----------------|----------------|-----------------------------------|
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | $\bar{X}$        | 28,9                   | 30,2                 | 30,1           | 31,1           | $P_1$ 0,12                        |
|                        | Me               | 28,3                   | 29,2                 | 28,8           | 31,7           | $P_2$ 0,48                        |
|                        | s                | 3,1                    | 4,9                  | 5,7            | 4,8            |                                   |
|                        | Min-Max          | 21,9-35,5              | 19,1-45,4            | 21,5-45,4      | 22,0-41,9      |                                   |
| ОТ, см                 | $\bar{X}$        | 89,0                   | 97,8                 | 101,5          | 95,4           | $P_1$ 0,02                        |
|                        | Me               | 89,5                   | 98,0                 | 100,0          | 96,0           | $P_2$ 0,05                        |
|                        | s                | 12,01                  | 11,5                 | 11,9           | 10,8           |                                   |
|                        | Min-Max          | 79,0-106,0             | 74,0-126,0           | 81,0-126,0     | 74,0-119,0     |                                   |
| ИОТ/ОБ, у.ед.          | $\bar{X}$        | 0,89                   | 0,92                 | 0,97           | 0,89           | $P_1$ 0,43                        |
|                        | Me               | 0,87                   | 0,92                 | 0,98           | 0,89           | $P_2$ 0,0007                      |
|                        | s                | 0,08                   | 0,08                 | 0,08           | 0,07           |                                   |
|                        | Min-Max          | 0,79-1,03              | 0,74-1,09            | 0,82-1,09      | 0,74-1,01      |                                   |
| Fat,%                  | $\bar{X}$        | 32,8                   | 29,02                | 23,2           | 33,7           | $P_1$ 0,15                        |
|                        | Me               | 32,4                   | 30,05                | 24,0           | 35,7           | $P_2$ 0,0001                      |
|                        | s                | 8,2                    | 8,29                 | 7,1            | 6,04           |                                   |
|                        | Min-Max          | 18,9-44,2              | 12,8-40,4            | 12,8-34,4      | 19,5-40,4      |                                   |
| СТГ, нг/мл             | $\bar{X}$        | 0,9                    | 25,10                | 20,2           | 27,7           | $P_1$ 0,0002                      |
|                        | Me               | 0,45                   | 15,4                 | 15,4           | 17,9           | $P_2$ 0,29                        |
|                        | s                | 1,4                    | 25,1                 | 18,4           | 27,9           |                                   |
|                        | Min-Max          | 0,01-6,5               | 2,6-144,9            | 2,7-75,6       | 2,6-144,9      |                                   |
| ИРФ-1, нг/мл           | $\bar{X}$        | 269,3                  | 592,9                | 589,2          | 594,9          | $P_1$ 0,006                       |
|                        | Me               | 280,0                  | 563,7                | 567,8          | 521,0          | $P_2$ 0,95                        |
|                        | s                | 79,9                   | 340,2                | 364,7          | 331,3          |                                   |
|                        | Min-Max          | 145,0-380,0            | 101,0-1354,0         | 101,0-1271,0   | 101,0-1354,0   |                                   |
| Лептин, нг/мл          | $\bar{X}$        | 9,53                   | 11,8                 | 5,8            | 15,1           | $P_1$ 0,51                        |
|                        | Me               | 10,3                   | 7,3                  | 4,8            | 8,5            | $P_2$ 0,006                       |
|                        | s                | 5,2                    | 11,9                 | 2,8            | 13,5           |                                   |
|                        | Min-Max          | 1,5-17,0               | 1,5-50,0             | 2,8-11,8       | 1,5-50,0       |                                   |

Примечание:  $P_1$  – уровень статистической значимости различий общей выборки и группы сравнения по критерию Фишера;  $P_2$  – уровень статистической значимости половых различий по критерию Фишера

Поскольку у больных акромегалией ИМТ в большей степени отражает увеличенную массу мягких тканей, в частности мышечной и костной, чем Fat,%, что ставит под сомнение целесообразность его использования для оценки степени ожирения у этого контингента больных.

На преимущественно абдоминальный тип распределения жировых отложений указывают значимо большие значения ОТ у больных акромегалией по сравнению со здоровыми особами (табл. 1). При этом количество женщин с ОТ > 88 см было значимо большим чем мужчин с ОТ > 102 см ((n=24)/63,2% и (n=8)/36,4%, соответственно) ( $P=0,045$ ).

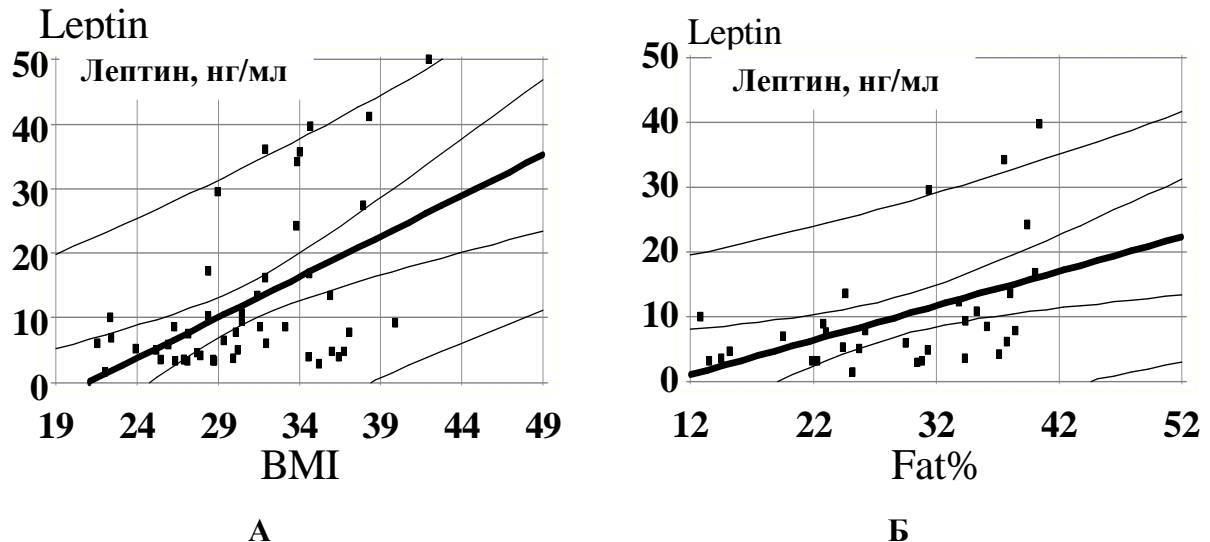


Рис. 1. График зависимости уровня лептина от ИМТ (А) и Fat,% (Б) у больных акромегалией.

Уровень лептина у больных акромегалией в общей выборке был сопоставим с таковым в группе сравнения (табл. 1). В тоже время другие авторы указывают на снижение его уровня лептина у больных акромегалией по сравнению со здоровыми особами [2,6]. Для более объективной оценки уровня лептина в крови проводили сравнительный анализ его уровня у больных акромегалией и группой сравнения с сопоставимым Fat,%. При этом было отмечено статистически значимое снижение его уровня у больных акромегалией ( $(5,6\pm 2,7)$  и  $(9,5\pm 5,2)$  нг/мл, соответственно) ( $P=0,01$ ).

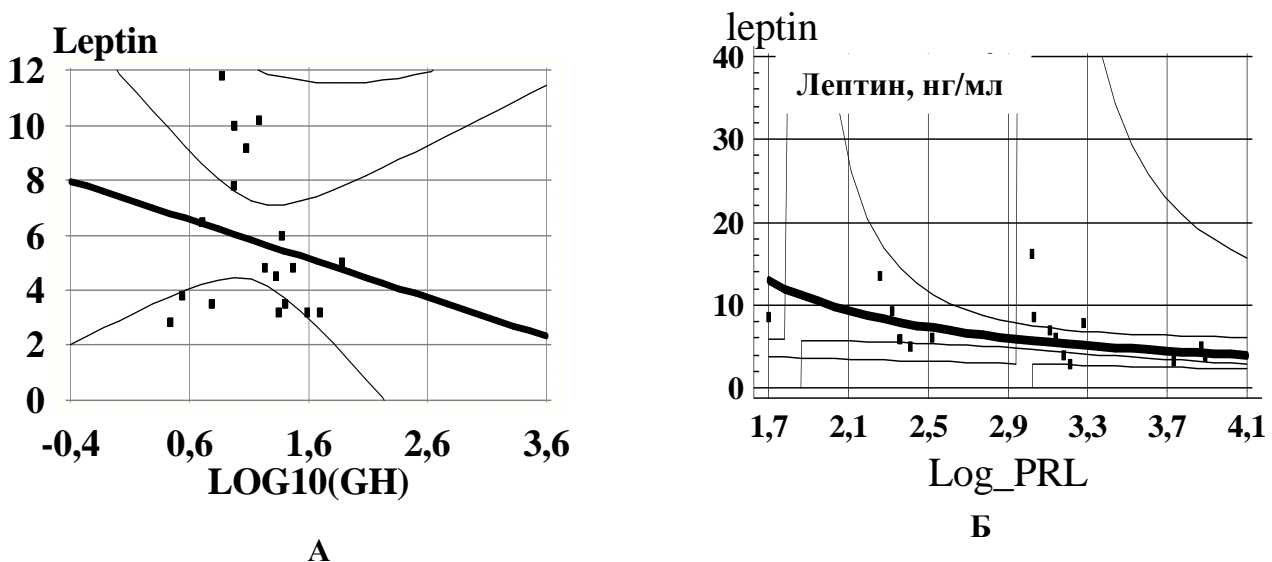


Рис. 2. График зависимости уровня лептина от уровня СТГ в крови у мужчин (А) и женщин (Б) с акромегалией.

В ранее проведенных исследованиях показано, что гендерный аспект является важным фактором, определяющим уровень лептина в крови у здорового человека [11,13]. У больных акромегалией отмечено сохранение полового диморфизма уровня лептина (табл. 1), на что указывают и другие авторы [11]. Принимая во внимание половой диморфизм уровня лептина, анализ ассоциаций его уровня с антропометрическими показателями проводили как в общей выборке, так и в группах с учетом пола. Выявлено наличие независимой от пола больного линейной ассоциации уровня лептина

в крови с ИМТ ( $r=0,51$ ,  $P=0,0002$ ) и Fat,% ( $r=0,48$ ,  $P=0,01$ ) (рис. 1 А и Б), которые аппроксимируются уравнениями:

$$\text{Лептин} \sim -26,5 + 1,26 \cdot \text{ИМТ} \quad (1)$$

$$\text{Лептин} \sim -6,4 + 0,6 \cdot \text{Fat,\%} \quad (2)$$

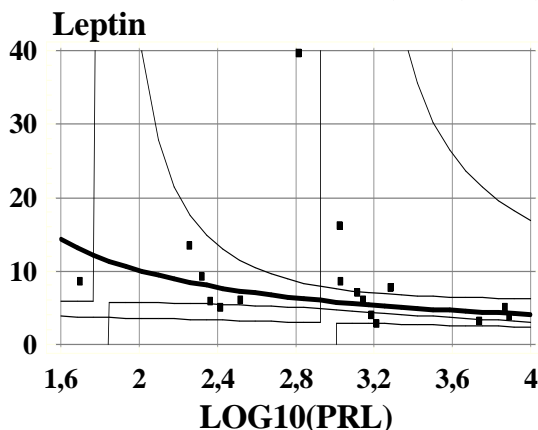


Рис. 3. График зависимости уровня лептина от уровня ПРЛ в крови у больных с СМТ.

В общей выборке выявлено тенденцию отрицательной линейной зависимости уровня лептина от уровня СТГ в крови ( $r = -0,26$ ,  $P=0,07$ ). Учитывая половой диморфизм уровня лептина, его ассоциация с уровнем СТГ в крови приводится отдельно для мужчин ( $r = -0,19$ ;  $R^2 = 3,9\%$ ;  $P=0,43$ ) (рис. 2 А) и для женщин ( $r = -0,36$ ;  $R^2 = 12,7\%$ ;  $P=0,04$ ) (рис. 2 Б).

Не выявлено ассоциации уровня лептина с концентрацией ИРФ-1 в крови как в общей выборке, в группах с учетом гормональной активности аденомы, так и в группах с учетом пола.

Уровень лептина нелинейно ассоциируется с уровнем ПРЛ в крови только у больных с СМТ ( $r = -0,51$ ,  $P=0,038$ ) (рис. 3). Гиперпролактинемия определяет 25,6% дисперсии уровня лептина у больных с СМТ ( $R^2=25\%$ ).

### Заключение

Уровень лептина у больных акромегалией независимо от пола в равной степени ассоциирован как с ИМТ, так и с Fat,%. Уровень лептина у женщин также ассоциирован такими антропометрическими показателями как ОТ и ОБ. У больных акромегалией независимо от пола не выявлено статистически значимого влияния избыточной продукции СТГ и ИРФ-1 на продукцию лептина и его половой диморфизм. Уровень лептина у больных акромегалией с СМТ ассоциируется с уровнем ПРЛ в крови. У женщин в отличие от мужчин уровень лептина значимо ассоциируется с уровнем СТГ в крови.

### Список литературы

1. Ali A.T. Adipocyte and adipogenesis / A.T. Ali, W.E. Hochfeld, R. Myburgh [et al.] // – 2013. – Vol. 92, № 6-7. – P. 229-236.
2. Bolanowski M. Serum leptin levels in acromegaly-a significant role for adipose tissue and fasting insulin/glucose rati / M. Bolanowski, A. Milewicz, B. Bidzińska [et al.] / Med. Sci. Monit. – 2002. – Vol. 8, № 10. – P. 685-689.
3. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. – 2001. – Vol. 285, № 19. – P. 2486-2497.
4. Gómez J.M. Interactions between serum leptin, the insulin-like growth factor-I system, and sex, age, anthropometric and body composition variables in a healthy population randomly / J.M. Gómez, F.J. Maravall, N. Gómez, [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2003. – Vol. 58, № 2. – P. 213-219.
5. Hursting S. Obesity, energy balance, and cancer: new opportunities for prevention / S. Hursting, J. Digiovanni, A. Dannenberg [et al.] / Cancer. Prev. Res. (Phila). – 2012. – Vol. 5, № 11. – P. 1260-1272.
6. Iozaki O. Interaction (GH)/IGF-I between Leptin Axis in and Growth Hormone / O. Iozaki, T. Tsushima, M. Miyakawa [et al.] // Endocrine J. – 1999. – Suppl. 46. – S.17-24.
7. Khafaji H. Elevated serum leptin levels in patients with acute myocardial infarction; correlation with coronary angiographic and echocardiographic findings / H. Khafaji, A. Bener, N. Rizk [et al.] // - BMC Res. Notes. – 2012. – Vol. 29, № 5. – P. 262.
8. Melmed S. Guidelines for Acromegaly Management: An Update / S. Melmed, A. Colao, A. Barkan [et al.] / J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2009. – Vol. 94, № 5. – P. 1509-1517.
9. Melmed S. Diagnosis & treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / S. Melmed, F. Casanueva, R. Andrew [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2011. – Vol. 96, № 2. – P. 273-288.
10. Ostadrahimi A. Correlates of serum leptin and insulin-like growth factor-I concentrations in normal weight and overweight/obese Iranian women / A. Ostadrahimi, T. Moradi, N. Zarghami [et al.] / J. Womens Health (Larchmt). – 2008. – Vol. 17, № 8. – P. 1389-1397.

11. Saad M. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration M. Saad/ M. Saad, S. Damani, R. Gingerich [et al.] / J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1997. – Vol. 82, № 2. – P. 79-84.
12. Söderberg S. High leptin levels are associated with stroke / S. Söderberg, B. Stegmayr, C. Ahlbeck-Glader [et al.] / Cerebrovasc. Dis. – 2003. – № 15. – P. 63–69.
13. Silha J. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance / J. Silha, M. Krsek, J.V. Skrha [et al.] / Eur. J. Endocrinol. – 2003. – № 149. – P. 331–333.
14. Sattar N. Leptin and coronary heart disease: prospective study and systematic review / N. Sattar, G. Wannamethee, N. Sarwar [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – № 53. – P. 167–175.
15. Seravalle G. Decreased adrenergic tone in acromegaly: evidence from direct recording of muscle sympathetic nerve activity / G. Seravalle, C. Carzaniga, R. Attanasio [et al.] / Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2012. – Vol. 77, № 2. – P. 262–267.
16. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic: Technical report series no. 894. – Geneva : WHO, - 2000. – 23p.

### Реферати

#### РІВЕНЬ ЛЕПТИНУ І ЙОГО ЗВ'ЯЗОК З АНТРОПОМЕТРИЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ У ХВОРИХ НА АКРОМЕГАЛІЮ

Микитюк М. Р., Хижняк О. О.

Обстежено 60 хворих на активну акромегалію. Показано, що рівень лептину у хворих на акромегалію незалежно від статі асоційований як з ІМТ, так і з Fat,%; у жінок рівень лептину також асоційований з ОТ і ОС. В загальній вибірці хворих на акромегалію не виявлено значущого впливу надлишкової продукції СТГ і ІРФ-1 на продукцію лептину і його статевий диморфізм. Рівень лептину значуще асоціюється з рівнем СТГ в крові тільки у жінок. Рівень лептину у хворих з соматотропіною рівень лептину асоціюється з рівнем ПРЛ в крові.

**Ключові слова:** акромегалія, гормон росту, інсуліноподібний ростовий фактор-1, пролактин, лептин.

Стаття надійшла 20.01.2014р.

#### LEPTIN'S LEVEL AND ITS RELATIONSHIP TO ANTHROPOMETRICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH ACROMEGALY

Mykytyuk M.R., Khizhnyak O.O.

The study involved 60 patients with active acromegaly. Shown that leptin levels in patients with acromegaly, regardless of gender associated with both BMI and from Fat,%; leptin levels in women are also associated with OT and OS. In the total sample of patients with acromegaly were found significant effect of excessive production of growth hormone and IRF -1 production of leptin and its sexual dimorphism. The level of leptin significantly associated with the level of growth hormone in the blood only in women. The level of leptin in patients with somatotropinomyu leptin level is associated with the level of PRL levels.

**Key words:** acromegaly, growth hormone, insulin-like growth factor -1, prolactin, leptin.

Рецензент Бобирьова Л.Є.

УДК 615.711.5

І. А. Мормоль

ВДНЗ України "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

#### ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ РЕНОПАРЕНХІМНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ З УРАХУВАННЯМ ГЕНОТИПУ

Вивчали розповсюдженість поліморфізму гену АТ 11 першого типу у хворих на хронічний пієлонефрит (ХрПН) з ренопаренхімною артеріальною гіпертензією (РПАГ), антигіпертензивну та органопротективну ефективність кандесартану, в залежності від генотипу. Обстежено 50 хворих на ХрПН з РПАГ, яким призначали кандесартан цилексетил, спостерігали протягом 12 місяців. По результатам проведеного клініко-генетичного обстеження генотип АА виявлено у 46%, АС-48%, СС-6%. Аallel А виявлено у 94%, аallel С – у 54% хворих на РГ серед Полтавської області. Цільовий рівень АТ досягнутий у 94,3% хворих. Хворі з генотипами АС та СС (носії аалеля С) реагували на терапію кандесартаном достовірним зниженням маси міокарду лівого шлуночка ( $p < 0,05$ ), а з генотипом СС – підвищенням фракції викиду.

**Ключові слова:** ренопаренхімна артеріальна гіпертензія, поліморфізм, гену рецептора ангіотензину II першого типу, кандесартан.

*Робота є фрагментом науково-дослідної роботи: „Дослідження молекулярно-генетичних аспектів патогенезу артеріальної гіпертензії для розробки нових методів діагностики та диференційованого лікування” (№ 0104U05763).*

Наявність ураження нирок у хворого часто призводить до розвитку ренопаренхімною артеріальною гіпертензією (РПАГ), яка вважається другою після есенціальної гіпертензії (ЕГ) причиною підвищення артеріального тиску (АТ) [6]. За літературними даними, частота виникнення РПАГ при пієлонефриті становить від 33 до 63% [4]. За даними вітчизняних досліджень в Україні серед осіб з підвищеним АТ знають про наявність захворювання 46,9% сільських і 85,1% міських мешканців, лікуються - відповідно 12,4 та 61,2%; ефективність лікування становить 6,2 та 20,5%, відповідно. Стандартизований за віком показник поширеності АГ серед працездатного населення становить 34,1% (серед чоловіків - 34,7%, серед жінок - 33,4%) [3].

Сьогодні однією з основних систем, які реалізують патогенетичну програму розвитку АГ у хворих на хронічний пієлонефрит, вважається ренін-ангіотензинова система (РАС) [1,3]. Порушення регуляції утворення основних ефекторних елементів РАС – реніну, ангіотензинів - призводить до