

Επίπεδα λεπτίνης σε παχύσαρκες γυναίκες με ή χωρίς ΣΔ τύπου II

Περίληψη

Μ. Μπουγουλιά
Θ. Τζώτζας
Η. Ευθυμίου
Γ. Κολιάκος¹
Α. Τριάντος¹
Γ. Κρασσάς

Μετρήθηκαν τα επίπεδα της λεπτίνης σε παχύσαρκες γυναίκες με μακράς διάρκειας σακχαρώδη διαβήτη τύπου (ΣΔ) II (ομάδα Α n:14) και σε παχύσαρκες γυναίκες χωρίς ΣΔ (ομάδα Β n:27 αντίστοιχα). Η λεπτίνη είχε θετική συσχέτιση με το ολοσωματικό λίπος στις 2 ομάδες και βρέθηκε χαμηλή στην ομάδα Α και αυξημένη στην ομάδα Β. Η χαμηλή λεπτίνη στην ομάδα Α οφείλεται πιθανώς στη μειωμένη παραγωγή/έκκριση από το λιποκύτταρο. Η αυξημένη λεπτίνη στην ομάδα Β αποδίδεται στην αυξημένη αντίσταση των ιστών στη δράση της. Άλλοι παράγοντες που συμμετέχουν στο μεταβολισμό της λεπτίνης είναι η ινσουλίνη, τα γλυκοκορτικοειδή, οι κατεχολαμίνες, ο TNF, των οποίων όμως ο ρόλος δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως.

Η λεπτίνη είναι πεπτιδική ορμόνη που αποτελείται από 167 αμινοξέα και παράγεται στο λιπώδη ιστό από το ob γονίδιο. Σχετίζεται με την πρόσληψη τροφής, το σωματικό βάρος και την κατανάλωση ενέργειας. Πιθανολογείται ότι η λεπτίνη καταστέλλει την όρεξη ελαττώνοντας το νευροπεπτίδιο Υ στον υποθάλαμο^{1,2}.

Η λεπτίνη στα παχύσαρκα άτομα είναι αυξημένη και σχετίζεται με το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και το ολοσωματικό λίπος (ΟΛ). Στους παχύσαρκους ασθενείς με ΣΔ τύπου II έχουν βρεθεί αυξημένες, φυσιολογικές και χαμηλές τιμές λεπτίνης³⁻⁶.

Σκοπός της εργασίας μας ήταν η μέτρηση των επιπέδων της λεπτίνης σε παχύσαρκες ασθενείς με ή χωρίς ΣΔ τύπου II.

Ασθενείς και μέθοδοι

Μελετήσαμε 2 ομάδες ασθενών. Η ομάδα Α περιελάμβανε 14 παχύσαρκες γυναίκες με ΣΔ τύπου II, (ΔΜΣ > 25 ηλικίας $60,7 \pm 7,2$ χρ. (ΜΟ \pm SD), διάρκειας νόσου $14 \pm 5,6$ χρ. Οι ασθενείς υποβάλλονταν σε θεραπεία με δίαιτα και υπογλυκαιμικά δισκία και είχαν μέτρια ρύθμιση. Η ομάδα Β περιελάμβανε 27 παχύσαρκες γυναίκες (ΔΜΣ > 30), ηλικίας $34 \pm 8,1$ χρ. Ως ομάδα ελέγχου μελετήθηκαν 16 γυναίκες φυσιολογικού βάρους (ΔΜΣ > 25), ηλικίας $32 \pm 4,53$ χρ.

Ενδοκρινολογική Κλινική,
Νοσοκομείο «Παναγία»,
Θεσσαλονίκη,
¹Εργαστήριο Βιοχημείας ΑΠΘ

Από τη μελέτη μας αποκλείστηκαν ασθενείς με ηπατική ή νεφρική νόσο, υπερλιπιδαιμία ή άλλο ενδοκρινολογικό νόσημα.

Σ' όλες τις ασθενείς εκτιμήθηκαν ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), η αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (Μ/Ι) και υπολογίσθηκε το ολοσωματικό λίπος (ΟΛ) από το άθροισμα 4 δερματικών πτυχών (εξίσωση Derrin).

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αιματολογικό, βιοχημικό έλεγχο και μέτρηση επιπέδων λεπτίνης, ινσουλίνης και C-πεπτιδίου, τα οποία προσδιορίστηκαν με μέθοδο RIA.

Για τη μέτρηση της γλυκόζης και των λοιπών βιοχημικών παραμέτρων χρησιμοποιήθηκε χρωματογραφική μέθοδος (bioanalyzer wako chemicals GmbH), ενώ για την HbA_{1c}, μέθοδος χρωματογραφίας ανταλλαγής ιόντων. Οι φυσιολογικές τιμές είχαν ως εξής: γλυκόζη 80-110 mg/dl, HbA_{1c} 5.6-6.4%, ινσουλίνη 5-19 μU/ml, c-πεπτίδιο 0-3,5 ng/ml, λεπτίνη 3-20 ng/ml. Η στατιστική επεξεργασία του υλικού έγινε με τη μέθοδο Pearson και με πολυπαραγοντική ανάλυση (multiple regression).

Στον πίνακα 1 εμφανίζονται συνοπτικά τα αποτελέσματα της μελέτης:

Αποτελέσματα

Οι ασθενείς των ομάδων Α και Β είχαν παρόμοιο ολικό σωματικό λίπος.

Βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ λεπτίνης και ολικού σωματικού λίπους στις 3 ομάδες των γυναικών ($p < 0,05$).

Τα επίπεδα της λεπτίνης ήταν μειωμένα στις

διαβητικές γυναίκες και αυξημένα στις παχύσαρκες χωρίς διαβήτη με στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,001$) (Πίν. 2). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση οι διαφορές των τιμών της λεπτίνης μεταξύ των 2 ομάδων δεν επηρεάζονταν από το δείκτη μάζας σώματος και την ηλικία.

Τα επίπεδα της λεπτίνης στις 2 αυτές ομάδες δεν σχετιζόνταν με τα επίπεδα της ινσουλίνης, σχέση που διαπιστώθηκε στους μάρτυρες φυσιολογικού βάρους.

Οι τιμές της ινσουλίνης στις 3 ομάδες των γυναικών είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά (Πίν. 3).

Συζήτηση

Η θετική συσχέτιση της λεπτίνης με το ΟΛ στις 3 ομάδες των ασθενών επιβεβαιώνει την αιτιολογική σχέση μεταξύ λιπώδους ιστού και παραγωγής της λεπτίνης¹.

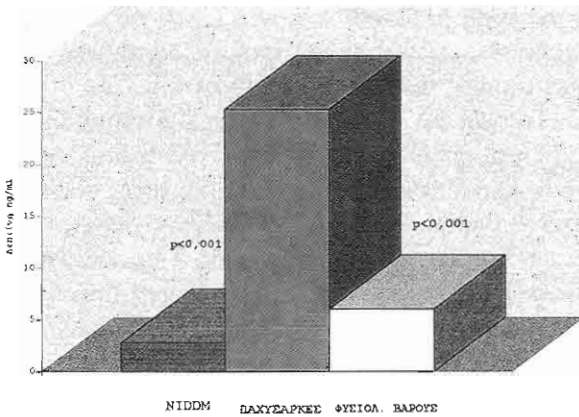
Το κύριο εύρημα της εργασίας μας είναι οι χαμηλές τιμές λεπτίνης στις παχύσαρκες γυναίκες με ΣΔ τύπου II (ομάδα Α) σε σύγκριση με τις γυναίκες των άλλων ομάδων. Στην βιβλιογραφία αναφέρονται φυσιολογικά, αυξημένα ή ελαττωμένα επίπεδα λεπτίνης σε ανάλογους ασθενείς με ΣΔ τύπου II²⁻⁶.

Οι διαφορές των επιπέδων της λεπτίνης σε ασθενείς με ΣΔ δεν είναι εύκολο να εξηγηθούν. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι πολλοί παράγοντες που συμμετέχουν στο μεταβολισμό της λεπτίνης όπως η ινσουλίνη και η ευαισθησία των ιστών στη δράση της, τα επίπεδα της γλυκόζης, τα γλυκοκορτικοειδή, οι κατεχολαμίνες, ο TNF

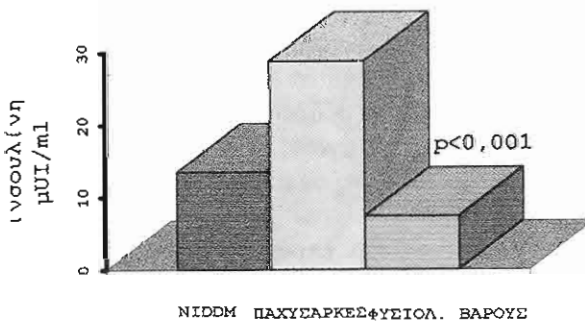
Πίνακας 1

	Ομάδα Α (ΣΔ II) n = 14	Ομάδα Β n = 27 Παχύσαρκες	Ομάδα Γ n = 16 Μάρτυρες
Ηλικία (χρ.)	60,7 ± 7,2	34 ± 8,1	32 ± 4,53
Διάρκεια διαβήτη (χρ)	14 ± 5,6	-	-
Δ.Μ.Σ. (Kg/m ²)	29,9 ± 5,2	37,13 ± 4,6	23,6 ± 1,2
Ο.Λ%	43,79 ± 8,74	43,89 ± 5,4	25,26 ± 4,2
Λόγος Μ/Ι	0,97 ± 0,11	0,92 ± 0,08	0,84 ± 0,04
Γλυκόζη (mg/dl)	182,9 ± 40,4	92,4 ± 12,4	80 ± 9,6
HbA _{1c} %	7,45 ± 0,93	5,35 ± 0,58	4,9 ± 0,04
Ινσουλίνη (μU/ml)	13,5 ± 7,2	28,96 ± 28,99	7,4 ± 5,5
C-πεπτίδιο (ng/ml)	2,85 ± 2,13	3,44 ± 2,63	1,35 ± 0,65
Λεπτίνη (ng/ml)	2,75 ± 3,66	25,3 ± 22,37	6,05 ± 5,66

Πίνακας 2. Επίπεδα λεπτίνης σε παχύσαρκες με ή χωρίς NIDDM και φυσιολογικού βάρους γυναίκες



Πίνακας 3. Επίπεδα ινσουλίνης σε παχύσαρκες με ή χωρίς NIDDM και φυσιολογικού βάρους γυναίκες



κλπ. επηρεάζουν τη μεταβολική κατάσταση του ΣΔ τύπου II^{3,5,7}.

Μηχανισμοί που μπορεί να ευθύνονται για τη χαμηλή τιμή λεπτίνης σε παχύσαρκες ασθενείς με ΣΔ τύπου II είναι: α) μειωμένη παραγωγή και έκκριση λεπτίνης από τον λιπώδη ιστό, β) διαταραχή της αλληλεπίδρασης λεπτίνης-ινσουλίνης.

Σχετικά με τον δεύτερο μηχανισμό βρέθηκε ότι η ινσουλίνη αυξάνει την έκκριση της λεπτίνης σε διαβητικούς τύπου II^{3,4}. Σε ανάλογους ασθενείς η εξωγενής χορήγηση ινσουλίνης αύξησε τη λεπτίνη ανεξάρτητα από την αύξηση του σωματικού βάρους. Στη δική μας εργασία βρέθηκαν χαμηλές τιμές ινσουλίνης και c-πεπτιδίου στους ασθενείς της ομάδας Α που δεν σχετιζόνταν με τις χαμηλές τιμές λεπτίνης. Η απουσία συσχέτισης μπορεί να οφείλεται στο μικρό αριθμό των διαβητικών γυναικών της μελέτης μας. Οι χαμηλές τιμές της ινσουλίνης μπορεί να αποδο-

θούν σε εξάντληση του β κυττάρου λόγω της μακράς διάρκειας του διαβήτη. Χαμηλές τιμές λεπτίνης σε παχύσαρκους διαβητικούς έχουν βρεθεί και από άλλους ερευνητές. Οι Clement και συν.⁶ σε ασθενείς με κακοήγη παχυσαρκία με ΣΔ τύπου II χωρίς καλή ρύθμιση, διαπίστωσε χαμηλές τιμές λεπτίνης και ινσουλίνης που δεν συσχετιζόνταν. Οι Ludwig και συν.⁸ σε μελέτη με 119 διαβητικούς ασθενείς με ΣΔ τύπου II αναφέρει παρόμοια αποτελέσματα.

Στις περισσότερες μελέτες σε παχύσαρκους ασθενείς με ΣΔ τύπου II βρίσκονται υψηλές τιμές λεπτίνης. Στις εργασίες αυτές δεν διευκρινίζεται πλήρως η σχέση ινσουλίνης προς την λεπτίνη, ο ρόλους του διαβήτη και η σημασία της ευαισθησίας των ιστών στην ινσουλίνη.

Στην ομάδα των παχύσαρκων γυναικών χωρίς ΣΔ τύπου II τα επίπεδα της λεπτίνης ήταν σημαντικά αυξημένα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Γ). Το εύρημά μας αυτό συμφωνεί με τα αποτελέσματα παρόμοιων εργασιών^{9,11,13}. Σε μελέτη των Considine και συν.¹, η λεπτίνη σε παχύσαρκα άτομα ήταν 4 φορές υψηλότερη συγκριτικά με την λεπτίνη ατόμων φυσιολογικού βάρους.

Οι αυξημένες τιμές λεπτίνης στις παχύσαρκες αποδίδονται σε πολλές αιτίες όπως: α) μειωμένη μεταφορά της λεπτίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, β) μειωμένη ευαισθησία στη δράση της λόγω μετάλλαξης του υποδοχέα ή σε μεταυποδοχειακή βλάβη^{9,14}. Οι τιμές της ινσουλίνης στην ομάδα των παχύσαρκων χωρίς ΣΔ ήταν αυξημένες και δεν συσχετιζόνταν με τις τιμές της λεπτίνης.

Αντίθετα στην ομάδα των γυναικών με φυσιολογικό βάρος η ινσουλίνη βρέθηκε φυσιολογική και είχε θετική συσχέτιση με τη λεπτίνη. Φαίνεται ότι σε άτομα φυσιολογικού βάρους η έκκριση της ινσουλίνης επηρεάζει άμεσα την έκκριση της λεπτίνης. Σε πρόσφατη δική μας εργασία σε φυσιολογικού βάρους γυναίκες, η εξωγενής χορήγηση γλυκόζης από του στόματος προκάλεσε σημαντική αύξηση της ινσουλίνης και της λεπτίνης¹⁵.

Από τα παραπάνω συμπεραίνεται ότι τα επίπεδα της λεπτίνης σε παχύσαρκες γυναίκες με μακράς διάρκειας ΣΔ είναι ελαττωμένα αυτό δε πιθανώς οφείλεται στη χαμηλή ινσουλίνη λόγω εξάντλησης του β-κυττάρου.

Summary

Bougoulia M, Tzotzas Th, Efthimiou H, Koliakos

G, Triantos A, Krassas G. Leptin levels in obese women with and without type II diabetes mellitus. Hellen Diabetol Chron 1998; 2: 144-147.

Leptin's levels were measured in 14 obese women with NIDDM (group A), in 27 without NIDDM (group B) and in 16 with normal weight women (group C). The results showed decreased levels of leptin in group A, increased in group B and positive correlation between leptin's level and total body fat in all groups. The explanation of this difference is not clear. In group A, a defect of leptin's production/secretion by adipose tissue while in group B resistance of its activity in CNS could be postulated. Other factors participating in leptin's metabolism are insulin, insulin resistance, glucocorticoids, catecholamines, TNF α . At the present time their respective role is not well defined.

Βιβλιογραφία

1. Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Obesity, leptin and brain. *NEJM* 1996; 334: 324-5.
2. Geldszus R, Mayr B, Horn R, et al. Serum leptin and weight reduction in female obesity. *Eur J Endocrinol*, 1996; 135: 659-62.
3. Malmstrom R, Taskinen MR, Karonen S, et al. Insulin increases plasma leptin concentrations in normal subjects and patients with NIDDM. *Diabetologia* 1996; 39: 993-6.
4. Widjaja A, Stratton IM, Horn R, et al. UKPDS 20: plasma leptin, obesity and plasma insulin in type II diabetic subjects. *Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2: 654-7.
5. Ludwig C, Nowotny P, Furnisinn C, et al. Comparison of plasma leptin concentration in patients with type I and type II diabetes mellitus. *Diabetologia suppl* 1997.
6. Clement K, Lahlu N, Ruiz J, et al. Association of poorly controlled diabetes with low serum leptin in morbid obesity. *International Journal of obesity* 1997; 21: 556-61.
7. Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, et al. Nocturnal rise of leptin in lean, obese and non insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1996; 97: 1344-7.
8. Ludwig C, Nowotny P, Furnisinn C, et al. Comparison of plasma leptin concentrations in patients with type I and type II diabetes mellitus. *Diabetologia suppl*. 1997.
9. Weigle DS. Leptin and other secretory products of adipocytes modulate multiple physiological functions. *Annales D'Endocrinologie (Paris)* 1997; 58: 132-6.
10. Zimmet P, Hodge A, Nicolson M, et al. Serum leptin concentration, obesity and insulin resistance in Western Samoans: Cross sectional study. *Abstracts from BMJ no 7063. V* 1996: 313.
11. Geldszus R, Mayr B, Horn B, et al. Serum leptin and weight reduction in female obesity. *European Journal of Endocrinology* 1996; 135: 659-62.
12. Qureshi A, Kopelman P. Leptin-fat messenger or fat controller? *Clinical endocrinology* 1997; 47: 169-71.
13. Sinha M. Human leptin: The hormone of adipose tissue. *European Journal of Endocrinology*. 1997; 135: 461-4.
14. Remesar X, Rafecas I, Fernandez-Lopez IA. Is leptin an insulin counter-regulatory hormone? *FEBS letters* 402, 1997: 9-11.
15. Μοργουλιά Μ, Τζώτζας Θ, Ευθυμίου Η, και συν. Μεταβολές της λεπτίνης σε παχύσαρκες γυναίκες μετά φόρτιση γλυκόζης από του στόματος και βραχείας διάρκειας χορήγηση υδατανθρακούχου διαίτας. 2ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Παχυσαρκίας 1997.