

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОДУКЦІЇ ЛЕПТИНУ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 1 ТИПУ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

Будрейко О. А.

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України», м. Харків

Участь гормону жирової тканини лептину в патогенезі порушень вуглеводного та ліпідного обмінів широко обговорюється в наукових публікаціях останнього десятиліття [1]. Найбільша кількість досліджень з цього питання стосується порушень продукції лептину при ожирінні та цукровому діабеті (ЦД) 2 типу, особливо ролі гіперлептинемії у формуванні інсулінорезистентності [2, 3]. Наразі в численних експериментальних та клінічних роботах доведено наявність тісних зв'язків між секрецією інсуліну та продукцією лептину. Зокрема показано, що гіперлептинемія поєднується з гіперінсулінемією та зниженням чутливості до інсуліну [4–6].

Відносно ролі лептину в механізмах метаболічних порушень при ЦД 1 типу дані наукових досліджень досить різноманітні, особливо щодо дітей та підлітків. Зокрема, японськими дослідниками у дітей препубертатного віку виявлено підвищення рівня лептину як при ожирінні, так і при ЦД 1 типу, при цьому зв'язок інсулінемії з лептинемією більш помітним був у дітей з діабетом порівняно з хворими на ожиріння та здоровими [7]. Ці дані підтверджено більшістю

відповідних досліджень, в яких наголошується на підвищенні рівня лептину сироватки дітей та підлітків, хворих на ЦД 1 типу із більш помітними зрушеннями у хворих дівчат порівняно з хлопцями із деяким підвищенням рівня лептину в пубертаті (III–IV стадії за Tanner), що відповідає фізіологічним змінам цього показника у здорових однолітків [8, 9].

Однак, іншими науковцями не виявлено суттєвих відмінностей показника лептинемії у дітей з ЦД 1 типу порівняно із здоровими, а встановлено лише зв'язок з наявністю надлишкової маси тіла [10] або із гіперінсулінемією на тлі замісної інсулінотерапії у хворих [11], а в окремих роботах, навпаки, виявлено зниження рівня лептинемії у дітей з ЦД 1 типу порівняно із хворими на ожиріння та здоровими дітьми [12].

Зважаючи на тісну взаємодію інсуліну та лептину, зниження чутливості до інсуліну в пубертаті, доцільним є дослідження характеру продукції лептину у дітей та підлітків, хворих на ЦД 1 типу, перебіг якого вірогідно погіршується в період статевого дозрівання та потребує уточнення можливих негативних чинників.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 106 дітей та підлітків (56 дівчат і 50 хлопців), хворих на ЦД 1 типу, віком від 6 до 18 років, із тривалістю хвороби від одного тижня до 12 років. В процесі виконання дослідження хворі проходили загальноприйняте загальноклінічне обстеження з оцінкою показників фізичного та статевого розвитку.

За ступенем статевої зрілості на момент обстеження хворі, згідно з класифікацією Tanner (1969), були розподілені на п'ять груп. Кількість обстежених 1–5 груп становила 17, 28, 14, 22 і 25, відповідно. Обчислювався індекс маси тіла (ІМТ) з оцінкою даних по перцентильним таблицям Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» (2006), дефіцит маси тіла діагностувався, якщо показник ІМТ був нижчий 5 перцентилі, а надлишкова маса тіла — у хворих з показником ІМТ вище 85 перцентилі [3].

Стан вуглеводного обміну аналізувався за рівнем глікемії та глюкозурії, а також глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), за величиною якого хворі були розподілені на три групи згідно з останніми рекомендаці-

ями ISPAD (2007) [9]: $HbA_{1c} < 7,5\%$ — задовільна або оптимальна компенсація ($n = 31$); із величиною HbA_{1c} від 7,5 до 9,0% — незадовільна або субоптимальна компенсація ($n = 35$); $HbA_{1c} > 9,0\%$ погана компенсація із високим ризиком формування ускладнень ($n = 40$). Рівень лептину у сироватці визначався імуноферментним методом з використанням наборів «Алколор» (Біо-Санкт-Петербург, Росія), отримані показники порівнювались із контрольними, розробленими в лабораторії вікової ендокринології ІОЗДП АМНУ (від 2,2 до 7,9 нг/мл в залежності від ступеня статевої зрілості, в цілому (4,7; 1,3–6,7) нг/мл.

Створення бази даних та статистична обробка результатів проводилась з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel та Statsoft Statistica 6. 0. Дані наведено у вигляді медіани та квартилів (Me; Uq, Lq). Для оцінки вірогідності відмінностей використовувались непараметричні методи — медіанний тест (p_m). Взаємозв'язок між двома ознаками оцінювався за допомогою кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнту r Спірмена.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані дані щодо рівня лептину у дітей та підлітків з ЦД 1 типу свідчили про досить високі його показники в цілому по групі — (10,8; 1,3–41,4) нг/мл із значними коливаннями у окремих хворих. При цьому рівень лептину серед дівчат виявився вірогідно вищим, ніж у хлопців: (18,6; 1,6–52,7) нг/мл та (5,5; 1,2–14,5) нг/мл, відповідно ($p_m = 0,0009$).

З урахуванням даних літератури про фізіологічні зміни рівня лептину в процесі статевого дозрівання проведено аналіз його значень в залежності від ступеня статевої зрілості хворих (див. табл. 1). При цьому встановлено, що у хворих на ЦД 1 типу величина лептину дійсно зростала із прогресуванням пубертату, помітно збільшувалась в IV–V групах за Tanner, коли виявлялись також статеві відмінності у проду-

кції лептину, а саме перевага цих зрушень у дівчат. Якщо у хлопців показник лептину збільшувався лише в 2,5 рази в IV групі та відновлювався в V групі, наближаючись до нормального рівня, то у дівчат це підвищення було більш виразним (в 7 разів) та утримувалось і в V групі. Отримані результати підтверджувались результатами кореляційного аналізу: у дівчат зв'язок рівня лептинемії із стадією пубертату був сильніший ($r = 0,528$, $p < 0,001$) порівняно з хлопцями ($r = 0,251$, $p = 0,022$).

Певною мірою зміни рівня лептину в процесі пубертату можуть бути пов'язані із схильністю до надлишкової маси тіла в цей період, особливо у дівчат.

Так, рівень лептину залежав від ІМТ і виявився найбільшим серед хворих із надлишком ваги, переважно серед хворих жі-

Таблиця 1

Рівень лептину в залежності від статі та ступеня статевої зрілості у дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу

Група хворих за Tanner	Взагалі по групі		Хлопці		Дівчата	
	n	Me (Uq-Lq)	n	Me (Uq-Lq)	n	Me (Uq-Lq)
I	17	0,7 (0,1–1,9)	9	0,5 (0,1–1,9)	8	0,7 (0,1–1,8)
II	28	2,2 (1,1–23,7)	14	4,5 (0,4–38,4)	14	2,2 (1,2–17,5)
III	14	5,7 (0,9–19,0)	7	5,2 (1,6–15,2)	7	6,3 (0,8–42,4)
IV	22	33,5 (11,5–54,2)	11	13,9 (3,9–17,1)	11	47,2 * (17,8–63,2)
V	25	20,4 (6,6–44,9)	9	5,7 (4,0–8,5)	16	41,9 * (19,5–63,9)
Вірогідність відмінностей	$p_m < 0,001$		$p_m = 0,048$		$p_m < 0,001$	

Примітка. * — $p_m < 0,05$ — вірогідність відмінностей показників дівчат відносно групи хлопців з відповідним ступенем статевої зрілості.

Таблиця 2

Рівень лептину в залежності від статі та патологічних змін маси тіла у дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу

Група хворих за ІМТ	Взагалі по групі		Хлопці		Дівчата	
	n	Me (Uq-Lq)	n	Me (Uq-Lq)	n	Me (Uq-Lq)
1 група ІМТ < 5 перцентилі	9	2,2 (0,2–4,0)	4	5,3 (3,9–13,5)	5	0,2 * (0,1–0,2)
2 група ІМТ = 5–85 перцентиль	96	8,3 (1,1–28,1)	42	4,2 (0,5–10,4)	54	17,6* (1,4–46,8)
3 група ІМТ > 85 перцентилі	22	45,9 (18,3–63,2)	4	38,5 (17,1–57,3)	18	45,9 (18,3–80,9)
Вірогідність відмінностей	$p_m < 0,001$		$p_m = 0,112$		$p_m = 0,029$	

Примітка. * — $p_m < 0,05$ — вірогідність відмінностей показників дівчат відносно групи хлопців з відповідною масою тіла.

ночої статі (див. табл. 2). При цьому у дівчат спостерігались більш помітні відхилення рівня лептину — від (0,2; 0,1–0,2) нг/мл при дефіциті ваги до (45,9; 18,3–80,9) нг/мл при її надлишку порівняно з показником хворих з нормальною масою тіла ((17,6; 1,4–46,8) нг/мл). У хлопців ці відхилення були менш виражені, а відповідні кореляційні зв'язки із ІМТ (за показником перцентилів) не були виявлені ($r = 0,194$, $p = 0,178$) на відміну від дівчат ($r = 0,493$, $p < 0,001$).

Аналіз показників лептину не виявив його відмінностей у хворих з різною тривалістю ЦД незалежно від статі. Стан компенсації вуглеводного обміну також суттєво не

впливав на рівень лептину в цілому по групі, хоча у хлопців він знижувався із збільшенням величини HbA_{1c} , а у дівчат виявився значно підвищеним в групі із помірною декомпенсацією хвороби ($HbA_{1c} = 7,5–9\%$), що могло пояснюватись відмінностями у складі хворих за ступенем статевої зрілості (див. табл. 3).

Слід відзначити також, що застосування високих доз екзогенного інсуліну (> 1 ОД/кг/добу) у хлопців супроводжувалось вірогідним підвищенням рівня лептину — (7,3; 1,6–17,1) нг/мл, порівняно з хворими хлопцями, що отримували інсулін в помірній дозі (< 1 ОД/кг/добу) — (1,8;

Рівень лептину в залежності від статі та стану компенсації цукрового діабету 1 типу у дітей та підлітків

Група хворих за рівнем HbA _{1c}	Взагалі по групі		Хлопці		Дівчата	
	n	Me (Uq-Lq)	n	Me (Uq-Lq)	n	Me (Uq-Lq)
HbA _{1c} < 7,5 %	31	14,1 (2,2–40,0)	11	13,9 (6,3–24,3)	20	16,3 (1,6–46,0)
HbA _{1c} = 7,5–9,5 %	35	24,7 (1,6–52,8)	14	1,7 (0,5–6,5)	21	44,5* (20,4– 60,9)
HbA _{1c} > 9,5 %	40	7,7 (1,0–25,4)	17	4,6 (0,2–10,0)	27	12,5 * (1,4–52,7)
Вірогідність відмінностей	p > 0,1		p _m = 0,029		p _m = 0,061	

П р и м і т к а. * – p_m < 0,05 – вірогідність відмінностей показників дівчат відносно групи хлопців з відповідним станом компенсації хвороби.

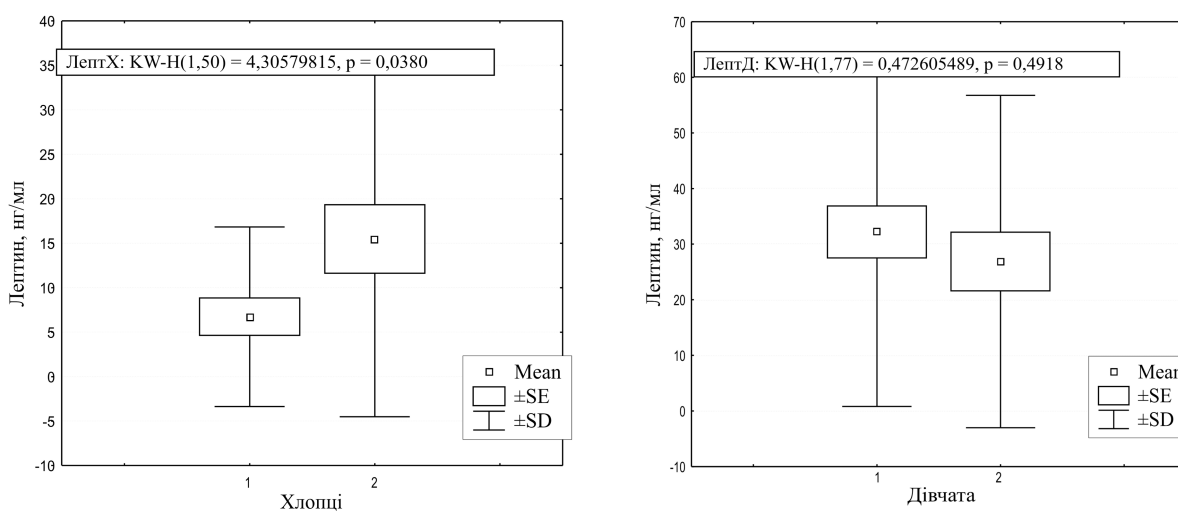


Рис. Рівень лептину у дітей та підлітків з цукровим діабетом 1 типу в залежності від дози екзогенного інсуліну (1 – доза менше 1 ОД/кг/добу, 2 – доза більше 1 ОД/кг/добу).

0,3 = 10,4) нг/мл (див. рис.). У дівчат рівень лептину був вищим, але в залежності від дози інсуліну вірогідно не змінювався.

Таким чином, продукція лептину у дітей та підлітків при ЦД 1 типу характеризується певними рисами, що відображають як фізіологічні особливості (зростання із прогресуванням пубертату), так і суттєві стате-

ві відмінності у взаємовідносинах з декомпенсацією хвороби, потребою в інсуліні та схильністю до надлишкової маси тіла.

Це підтверджується і результатами кореляційного аналізу зв'язків рівня лептину із гормонально-метаболічними показниками (див. табл. 4).

ВИСНОВКИ

1. При цукровому діабеті 1 типу зберігається фізіологічна динаміка рівня лептину, а саме зростання рівня лептинемії протягом пубертату із більш високими показниками у хворих дівчат.

2. У дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет, не встановлено вірогідних зв'язків величини лептинемії з інсулінемією та рівнем С-пептиду.

3. Існує статевий диморфізм продук-

**Коефіцієнти кореляції Спірмена між рівнями лептину
та гормонально-метаболічними показниками у дітей та підлітків,
хворих на цукровий діабет 1 типу**

Показник	Взагалі		Хлопці		Дівчата	
	r	p	r	p	r	p
Тривалість ЦД	0,012	0,891	0,029	0,840	0,038	0,744
Перцентиль ІМТ	0,415	< 0,001	0,194	0,178	0,493	< 0,001
НьА ₁	-0,15	0,127	-0,339	0,028	0,077	0,533
Тригліцериди	0,146	0,249	0,214	0,293	-0,035	0,836
Загальний холестерин	0,196	0,028	-0,055	0,709	0,231	0,043
ХС ЛПВП	0,030	0,811	-0,174	0,395	-0,105	0,529
ХС ЛПНЩ	0,380	0,002	0,418	0,033	0,010	0,952
ХС ЛПДНЩ	0,146	0,249	0,214	0,293	-0,04	0,836
КА	0,243	0,053	0,352	0,078	0,046	0,784
С-пептид	0,034	0,710	0,175	0,244	-0,023	0,848
ІРІ	-0,137	0,141	-0,13	0,405	-0,153	0,202

ції лептину: у дівчат більш помітний зв'язок гіперлептинемії із надлишком маси тіла та гіперхолестеринемією, а у хлопців — із атерогенною спрямованіс-

тю змін ліпідного спектру крові. Погіршення компенсації хвороби у хлопців супроводжується зниженням рівня лептинемії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Терещенко І. В. Лептин и его роль в организме [Текст] / И. В. Терещенко // Пробл. эндокринологии. — 2001. — Т. 47, № 4. — С. 40–46.
2. Тузова О. В. Содержание лептина в сыворотке крови больных сахарным диабетом с разной массой тела [Текст] / О. В. Тузова, Б. Н. Маньковский // Эндокринология. — 2004. — Т. 9, № 2. — С. 140–146
3. Роль лептинорезистентності у розвитку метаболічного синдрому [Текст] / В. І. Боцюрко, І. О. Костіцька, І. Г. Бабенко, Н. В. Скрипник // Ендокринологія. — 2006. — Т. 11, № 1. — С. 64–70.
4. Cohen B. Modulation of insulin activities by leptin [Text] / B. Cohen, D. Novick, M. Rubinstein // Science. — 1996. — Vol. 274, № 5290. — P. 1185–1188.
5. Fasting insulin levels influence plasma leptin levels independently from the contribution of adiposity: evidence from both a cross-sectional and an intervention study [Text] / E. Doucet, S. St-Pierre, N. Alméras [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2000. — Vol. 85 (11). — P. 4231–4237.
6. Is leptin concentration associated with the insulin resistance syndrome in nondiabetic men? [Text] / S. M. Haffner, L. Mykkänen, D. L. Rainwater [et al.] // Obes. Res. — 1999. — Vol. 7, № 2. — P. 164–169.
7. Serum leptin and insulin concentrations in prepubertal lean, obese and insulin-dependent diabetes mellitus children [Text] / T. Kamoda, H. Saitoh, S. Nakahara [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 1998. — Vol. 49 (3). — P. 385–9.
8. Elevated leptin levels are associated with excess gains in fat mass in girls, but not boys, with type 1 diabetes: longitudinal study during adolescence [Text] / M. L. Ahmed, K. K. Ong, A. P. Watts [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2001. — Vol. 86 (3). — P. 1188–93.
9. Leptin levels and body composition in children and adolescents with type 1 diabetes [Text] / G. Karagüzel, S. Ozdem, A. Boz [et al.] // Clin. Biochem. — 2006. — Vol. 39 (8). — P. 788–93.
10. Pubertal changes in serum leptin levels in adolescents with type 1 diabetes mellitus: a controlled longitudinal study [Text] / S. E. Myers, S. G. Albert, M. J. Haas [et al.] // J. Pediatr. Endocrinol. Metabol. — 2004. — Vol. 17 (12). — P. 1653–62.
11. Leptin concentration in non-obese and obese children with type 1 diabetes mellitus [Text] / A. Verrotti, F. Basciani, M. De Simone [et al.] // Biomed. Pharmacother. — 2000. — Vol. 54 (2). — P. 69–73.
12. Serum leptin levels in type 1 diabetic and obese children: relation insulin levels [Text] / B. Kirel, N. Doğruel, U. Korkmaz [et al.] // Clin. Biochem. — 2000. — Vol. 33 (6). — P. 475–480
13. Tanner J. M. Endocrinology of puberty [Text] / J. M. Tanner, C. G. Brook, S. P. Blackwell. — 1981.
14. Bangstad H-J. ISPAD Clinical Practice Consensus

Guidelines 2006 — 2007. Insulin treatment [Text] / H. J. Bangstad, T. Danne, L. C. Deeb [et al.] // *Pediatr. Diabetes*. — 2007. — Vol. 8. — P. 88–102.

15. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» [Текст]. — К.: [б. в.], 2006. — С. 5–8.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОДУКЦІЇ ЛЕПТИНУ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 1 ТИПУ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

Будрейко О. А.

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України», м. Харків

Визначення лептинемії у 106 дітей та підлітків віком 6–18 років, хворих на цукровий діабет 1 типу, показало зростання цього показника протягом пубертату від 0,7 до 20,4 нг/мл, що відповідає його фізіологічній динаміці. У дівчат рівень лептинемії виявився в цілому вищим та значно збільшувався за надлишку маси тіла, на відміну від хлопців, у яких відзначено переважно зв'язок гіперлептинемії із атерогенною спрямованістю змін ліпідного спектру крові, а також тенденція до гіполептинемії при погіршенні компенсації вуглеводного обміну.

К л ю ч о в і с л о в а: діти і підлітки, цукровий діабет 1 типу, лептин, вуглеводний обмін, ліпідний обмін.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОДУКЦИИ ЛЕПТИНА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Будрейко Е. А.

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины», г. Харьков

Определение лептинемии у 106 детей и подростков в возрасте 6–18 лет, больных сахарным диабетом 1 типа, показало увеличение этого показателя на протяжении пубертата от 0,7 до 20,4 нг/мл, что соответствует его физиологической динамике. У девочек уровень лептинемии оказался в целом более высоким и значительно повышался при избыточной массе тела, в отличие от мальчиков, у которых отмечена преимущественная связь гиперлептинемии с атерогенной направленностью изменений липидного спектра крови, а также тенденция к гиполептинемии при ухудшении компенсации углеводного обмена.

К л ю ч е в ы е с л о в а: дети и подростки, сахарный диабет 1 типа, лептин, углеводный обмен, липидный обмен.

THE CHARACTER OF LEPTIN PRODUCTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

O. A. Budreiko

SI «Institute of Children and Adolescents Health Care of the AMS of Ukraine», Kharkiv

Determination of leptinemia in 106 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus at the age of 6 to 18 demonstrated an increased leptin level during puberty (0,7 to 20,4 ng/ml) which corresponds to its physiological dynamics. The level of leptinemia in girls was on the whole higher and increased significantly at excessive body weight as opposed to boys. In the boys there was registered a principal correlation of hyperleptinemia with atherogenic type of changes in the blood lipide spectrum, as well as a tendency to hypoleptinemia together with deterioration of carbohydrate metabolism compensation.

K e y w o r d s: children and adolescents, type 1 diabetes mellitus, leptin.