

Оригинальные статьи

ЗУЕВА И. Б.¹, МОНОСОВА К. И.¹,
САНЕЦ Е. Л.¹, МОРОШКИНА Н. В.¹,
БАРАНЦЕВИЧ Е. Р.^{1,2}

Взаимосвязь уровня лептина с когнитивными функциями у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением

¹ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова
e-mail: iravit@yandex.ru

Реферат

Целью исследования было изучение взаимосвязи между уровнем лептина и показателями когнитивных функций у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением. В результате проведенного исследования было продемонстрировано, что у пациентов с АГ, ожирением и когнитивными нарушениями уровень лептина был выше по сравнению с таковым у больных без когнитивных расстройств. Повышение лептина может быть одним из механизмов развития когнитивных расстройств у данной категории пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, когнитивные нарушения, лептин.

Zueva I. B.¹, Monosova K. I.¹, Sanecz E. L.¹,
Moroshkina N. V.¹, Baranzevich E. R.^{1,2}

Association of cognitive function with leptin among patients with arterial hypertension and obesity

¹ Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St. Petersburg

² I. P. Pavlov State Medical University, St. Petersburg
e-mail: iravit@yandex.ru

Abstract

The goal of this study was to see association between cognitive function and leptin among patients with arterial hypertension and obesity. In the study, it was demonstrated that in patients with arterial hypertension, obesity and cognitive impairments the level of leptin was higher as compared with patients without cognitive disorders. Increase of leptin may be one of the mechanisms of the development of cognitive disorders in this category of patients.

Keywords: arterial hypertension, obesity, cognitive dysfunction, leptin.

Введение

В связи с увеличением продолжительности жизни отчетливо прослеживается тенденция к увеличению числа пациентов с деменцией по всему миру. В 2001 г. их численность составляла 24,3 млн человек. К 2040 г. ожидается увеличение до 81,1 млн человек [8]. Однако спектр когнитивных нарушений (КН) более широк и включает не только деменцию, но и менее тяжелые нарушения [2].

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний все чаще признаются играющими важную роль в развитии КН и деменции [3]. Однако механизм формирования КН у данной категории пациентов до сих пор не ясен. В настоящее время в литературе обсуждается роль лептина в развитии когнитивных расстройств у пациентов с АГ и ожирением. Полученные данные весьма малочисленны и противоречивы.

В единичных работах было показано, что при ожирении и увеличении уровня лептина снижаются процессы обучения и страдает память [9]. В то же время другие исследователи не смогли выявить ассоциации между уровнем лептина и когнитивными

расстройствами [5]. Таким образом, до сих пор не ясно, существует ли связь между когнитивными расстройствами и повышенным уровнем лептина в сыворотке крови.

Цель исследования

Изучение взаимосвязи между уровнем лептина и показателями когнитивных функций у пациентов с АГ и ожирением.

Материал и методы исследования

Всем больным проводилось клиническое обследование с исследованием антропометрических показателей (окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), индекса массы тела (ИМТ)). Осуществлялся забор крови для определения уровня глюкозы плазмы и показателей липидного спектра с помощью реактивов фирмы «Abbott» (Германия) на биохимическом анализаторе (производство ARCHITECT C8000, Германия). Уровень лептина в сыворотке крови определялся иммунорадиометрическим ме-

тодом с использованием кита Active Human Leptin IRMA DSL-23100i (производство фирмы Diagnostic Systems Laboratories, Inc., США).

ИМТ рассчитывали по формуле Кетле: масса тела/рост² (кг/м²) [1]. Масса тела была расценена как нормальная при ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м², как избыточная масса тела — при ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м², а при ИМТ 30 кг/м² и более было диагностировано ожирение.

Для исключения значимой тревоги и депрессии использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Когнитивные функции оценивались с помощью применения нейропсихологических шкал: краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination (MMSE)), батарея тестов на лобную дисфункцию, тест рисования часов, тест «10 слов по Лурии».

Субъективные жалобы на нарушение памяти и внимания оценивались с помощью опросника CFQ (Cognitive Failures Questionnaire). Результат теста CFQ < 1 оценивался нами как показатель незначительного числа жалоб, результат CFQ > 1 оценивался как показатель негативной оценки собственных когнитивных функций.

Для оценки быстроты реакции и способности концентрировать внимание была использована проба Шульте. Для оценки памяти применялась шкала памяти Векслера (Wechsler Memory Scale, WMS). Количественная оценка когнитивных функций определялась методом когнитивного вызванного

потенциала (КВП) с помощью ЭМГ/ВП Nicolet Viking Select. В исследование были включены 178 пациентов с АГ и ожирением (n=98 с КН и n=80 без КН) (табл. 1). В группе с КН MMSE был достоверно ниже по сравнению с группой без КН (26,78±2,13 и 27,92±1,98 балла, p<0,01).

В группе с КН пациенты предъявляли жалобы на нарушения памяти (1,27±0,36 и 0,98±0,24 балла, p<0,01) по сравнению с пациентами без когнитивных расстройств. Результаты теста «рисования часов» достоверно не отличались в обеих группах (8,98±0,91 и 9,84±0,97 балла, p>0,05). По данным опросника FAB, достоверных различий в обеих группах также получено не было (16,5±0,83 и 16,8±0,92 балла, p>0,05).

В группе с АГ, ожирением и КН отмечалось снижение как краткосрочной (5,78±1,31 и 7,15±1,06 балла, p<0,01), так и долгосрочной (113,61±14,09 и 120,73±14,18 балла, p<0,01) памяти, снижалась быстрота реакции и способность концентрировать внимание (215,21±24,04 и 181,15±23,95 балла, p<0,01) по сравнению с пациентами без когнитивных расстройств. В группе больных с АГ, ожирением и когнитивным дефицитом отмечались нарушения нейродинамического характера: снижение числа названных слов в пробе на категориальные (животные) (14,19±2,58 и 16,07±2,46 балла, p>0,05) и на литеральные ассоциации (слова на «С») (11,21±1,91 и 14,01±1,77 балла, p<0,01), что указывает на нарушение семантической памяти по сравнению с группой пациентов без КН.

Результаты когнитивного тестирования в обследованных группах

Таблица 1

Показатель	АГ и ожирение с КН (n=98)	АГ и ожирение без КН (n=80)
MMSE, баллы	26,78±2,13 *	27,92±1,98
Часы, баллы	8,98±0,91	9,84±0,97
CFQ, баллы	1,27±0,36*	0,98±0,24
10 слов, баллы	5,78±1,31 *	7,15±1,06
FAB, баллы	16,5±0,83	16,8±0,92
Проба Шульте		
секунды	215,21± 24,04*	181,15± 23,95
T	9,45± 3,43*	12,69± 2,71
Проба Векслера		
Абс., баллы	61,47±9,39*	68,73±8,09
Корр., баллы	104,68±7,64*	108,87±7,56
Экв., баллы	113,61±14,09*	120,73±14,18
Шифровка, секунды	46,15±9,67*	52,84±8,93
Семантическая беглость		
Животные, баллы	14,19±2,58	16,07±2,46
Слова на «Б», баллы	10,54±2,31	12,46±3,04
Слова на «С», баллы	11,21±1,91*	14,01±1,77

Примечания: MMSE (Mini-Mental State Examination) — шкала оценки когнитивной функции; часы — тест «рисования часов»; CFQ (Cognitive Failures Questionnaire) — самооценка когнитивных ошибок; 10 слов — тест «10 слов по Лурии»; FAB — тест на лобную дисфункцию; шифровка — способность концентрировать внимание; проба Шульте — тест на быстроту реакции и внимание; проба Векслера — оценка памяти; * — p<0,01 в сравнении с группой пациентов без когнитивных нарушений.

Уровень лептина пациентов в обследованных группах

Таблица 2

Показатель	АГ и ожирение с КН (n=98)	АГ и ожирение без КН (n=80)
Лептин, нг/мл	23,36±12,08 *	15,71±11,39

Примечание: * — $p < 0,01$ в сравнении с группой пациентов без когнитивных нарушений

Характеристика групп обследованных

Таблица 3

Показатель	АГ и ожирение с КН (n=98)	АГ и ожирение без КН (n=80)
Возраст, лет	47,76±5,17	47,49±6,49
Пол, муж./жен., абс. (%)	46 (46,93 %) / 52 (53,07 %)	48 (60 %) / 32 (40 %)
ИМТ, кг/м ²	32,70±4,74 *	30,92±3,30
ОТ, см	103,33±11,32 *	99,40±9,93
ОБ, см	113,54±12,54 *	111,94±7,66
САД, измеренное «офисным» способом, мм. рт. ст.	146,18±14,30	144,06±13,05
ДАД, измеренное «офисным» способом, мм. рт. ст.	90,85±10,21	89,14±8,55

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; * — $p < 0,05$ в сравнении с группой пациентов без когнитивных нарушений.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы «Statistica 6.0» с применением параметрических и непараметрических методов в зависимости от характера распределения данных. Показатели представлены в виде $M \pm SD$. При систематизации и статистической обработке данных различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В группе пациентов с АГ, ожирением и КН по сравнению с группой без КН было выявлено достоверного увеличения уровня лептина ($23,36 \pm 12,08$ и $15,71 \pm 11,39$ нг/мл, соответственно, $p < 0,01$) (табл. 2). В обследованных группах пациенты не различались по полу и возрасту (табл. 3). В группе с АГ, ожирением и КН ОТ ($103,33 \pm 11,32$, $99,40 \pm 9,93$ см соответственно, $p < 0,05$), ОБ ($113,54 \pm 12,54$, $111,94 \pm 7,66$ см соответственно, $p < 0,05$), ИМТ ($32,70 \pm 4,74$, $30,92 \pm 3,30$ кг/м², $p < 0,05$) был достоверно выше по сравнению с группой пациентов без когнитивных расстройств. Пациенты обеих групп не различались по уровню артериального давления, как систолического ($146,18 \pm 14,30$, $144,06 \pm 13,05$ мм рт. ст. соответственно $p > 0,05$), так и диастолического ($90,85 \pm 10,21$, $89,14 \pm 8,55$ мм рт. ст., $p > 0,05$). С увеличением уровня лептина отмечалось снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) ($r = -0,49$, $p < 0,01$). Была получена тесная корреляционная связь между уровнем лептина и параметрами нейродинамического тестирования. С увеличением уровня лептина отмечалось снижение показателя краткос-

рочной памяти ($r = -0,50$, $p < 0,01$). Взаимосвязи между латентным периодом и амплитудой КВП и уровнем лептина получено не было.

К одним из самых распространенных факторов сердечно-сосудистого риска относятся абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия, низкий уровень ХС ЛПВП, АГ, гипергликемия [7]. В ряде исследований было показано, что АГ, ожирение связаны с развитием КН и деменции [14]. Однако генез взаимосвязи между АГ, ожирением и когнитивными функциями остается неясным.

Лептин — это гормон, освобождаемый жировой тканью, регулирующий массу тела. Лептин оказывает множество эффектов в гипоталамусе: уменьшает аппетит и стимулирует термогенез, способствуя снижению веса [5]. Гормон, открытый в 1994 г., представляет собой белок, кодируемый Об-геном [15].

В эксперименте было показано, что лептин снижает аппетит и уменьшает степень ожирения у дефицитных по лептину мышей (ob/ob), а концентрация его в крови напрямую зависит от количества жировой ткани в организме [4, 12]. При ожирении возникает хроническое увеличение уровня лептина, что приводит к развитию лептинрезистентности и невозможности регулировать вес [11].

В нашей работе уровень лептина в группе пациентов с АГ, ожирением и КН был достоверно выше, чем без КН. В то же время у пациентов с АГ, ожирением и КН был выше ИМТ и ОТ, что согласуется с результатами ряда авторов [11].

С увеличением уровня лептина снижались параметры краткосрочной памяти. Однако ассоциации с

количественными показателями когнитивных функций продемонстрировано не было. Предположение о том, что уровень лептина может быть ассоциирован с КН, было высказано Whitmer R. A. et al. в 2008 г. [13]. Американские ученые длительно наблюдали 6583 жителя Калифорнии, которым в возрасте 40–45 лет (период 1954–1973 гг.) проводили добровольное обследование, включавшее определение сагиттального диаметра живота (СДЖ) как показателя центрального ожирения, ОБ как показателя периферического ожирения и ИМТ. Диагноз деменции, верифицированный по данным медицинских карт, устанавливали в среднем 36 лет спустя.

Большой объем выборки в исследовании позволял различить влияние СДЖ и ИМТ. Участники с высоким ИМТ и большим СДЖ имели в 3,6 раза больший риск развития деменции по сравнению с теми, у кого ИМТ и СДЖ были нормальными.

У лиц с нормальным ИМТ, но с большим СДЖ риск деменции был также значительно выше. Из всей группы исследования деменция развилась у 1049 (16 %) участников. Стандартизованный по возрасту анализ частоты развития деменции по квинтилям СДЖ выявил увеличение риска деменции от нижней до верхней квинтили с резким скачком у находящихся в 5-й квинтили.

Многомерный анализ, учитывающий все сопутствующие факторы риска, показал, что СДЖ увеличивает риск деменции «дозозависимым» способом: по сравнению с 1-й квинтилей по СДЖ участники во

2-й квинтили имели деменцию на 20% чаще, в 3-й — на 49 %, в 4-й — на 67 % и в 5-й квинтили — в 2,72 раза чаще. Авторы предположили, что висцеральная жировая ткань метаболически высокоактивна и секретирует гормоны и продукты воспаления, играющие значительную роль в патогенезе инсулинорезистентности, сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Секретируемые вещества включают интерлейкин-6 и лептин, которые могут влиять на когнитивные функции. В исследованиях на животных было показано, что лептин проходит через гематоэнцефалический барьер и стимулирует нейродегенерацию, в том числе отложение β -амилоида [4]. Таким образом, полученные нами результаты о развитии КН у пациентов с АГ, ожирением могут свидетельствовать о том, что развитие лептинрезистентности может быть одним из механизмов развития когнитивного дефицита у данной категории больных. В ряде исследований были получены данные об ассоциации уровня лептина с липидным профилем, в том числе ХС ЛПВП [6,10]. Аналогичные результаты были выявлены и в нашей работе.

Выводы

1. У пациентов с АГ, ожирением и КН уровень лептина был выше по сравнению с больными без когнитивных расстройств.

2. Повышение лептина может быть одним из механизмов развития когнитивных расстройств у пациентов с АГ и ожирением.

Литература

1. Благосклонная, Я. В. Эндокринология: учеб. для мед. вузов / Я. В. Благосклонная, Е. В. Шляхто, А. Ю. Бабенко. — СПб.: СпецЛит, 2004. — 398 с.
2. Захаров, В. В. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей / В. В. Захаров, Н. Н. Яхно. Москва. 2005г.
3. Зуева, И. Б. Взаимосвязь факторов сердечно-сосудистого риска с когнитивными функциями у пациентов среднего возраста / И. Б. Зуева [и др.] // Артериальная гипертензия. — 2011. — Т. 17. — № 5. — С. 432–441.
4. Campfield, L. A. The OB protein (leptin) pathway—a link between adipose tissue mass and central neural networks / L. A. Campfield, F. J. Smith, P. Burn // *Metab. Res.* — 1996. — Vol. 28. — P. 619–632.
5. Campfield, L. A. Recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks / L. A. Campfield [et al] // *Science.* — 1995. — Vol. 269. — P. 546–549.
6. Esteghamati, A. Contribution of serum leptin to metabolic syndrome in obese and nonobese subjects / A. Esteghamati [et al] // *Arch. Med Res.* — 2011. — № 42 (3). — P. 244–251.
7. Expert Panel on Detection E, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: 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. — № 285. — P. 2486–2497.
8. Ferri, C. P. *Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphiconsensus study* / C. P. Ferri [et al] // *Lancet.* — 2005. — № 366 (9503). — P. 2112–2127.
9. Harvey, J. *Leptin regulation of neuronal excitability and cognitive function* / J. Harvey // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2007. — № 7 (6). — P. 643–647.
10. Lee, S. W. *Association between metabolic syndrome and serum leptin levels in postmenopausal women* / S. W. Lee [et al] // *J. Obstet. Gynaecol.* — 2012. — № 32 (1). — P. 73–77.
11. Tezapsidis, N. *Leptin: a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease* / N. Tezapsidis [et al] // *J. Alzheimers Dis.* — 2009. — № 16. — P. 731–740.
12. Vernon, R. G. *Adipose tissue: beyond an energy reserve// ruminant physiology: digestion, metabolism, growth and reproduction* / R. G. Vernon, K. L. Houseknecht // *CABI Publishing.* — 2000. — P. 171–186.
13. Whitmer, R. A. *Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later* / R. A. Whitmer [et al] // *Neurology.* — 2008. — № 71. — P. 1057–1064.
14. Yaffe, K. *MS and cognitive disorders: is the sum greater than its parts?* / K. Yaffe // *Alzheimer. Dis. Assoc. Disord.* — 2007. — № 21. — P. 167–171.
15. Zhang, Y. *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue* / Y. Zhang, R. Proenca, M. Maffei // *Nature.* — 1994. — Vol. 372. — P. 425–432.