УДК 612.67: 612.8.001.57

Концентрація лептину в плазмі крові у жінок і чоловіків упродовж старіння

В.Б. Шатило, А.В. Писарук

ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ;
e-mail: vshatilo@ukr.net

Пептидний гормон лептин відіграє ключову роль у регуляції енергетичного обміну, контролі апетиту та маси тіла. Попри відому залежність рівня концентрації лептину від маси жирової тканини, залишаються недостатньо вивченими особливості його детермінант у людей різної статі й віку. Мета нашого дослідження – визначити кореляційні зв'язки та детермінанти концентрації лептину в плазмі крові у чоловіків і жінок, розробити математичні моделі для розрахунку його вмісту та оцінити вплив лептинемії на темп старіння. Проаналізовано результати обстеження 131 жінки та 80 чоловіків віком від 20 до 89 років. Учасників було поділено на вікові групи до 60 років й 60 років і старше. Методи дослідження включали антропометрію, визначення концентрації в плазмі крові лептину, інсуліну та глюкози, ліпідів у сироватці крові, аналіз варіабельності серцевого ритму, розрахунок метаболічного віку і темпу метаболічного старіння. Показано, що концентрація лептину в плазмі крові у жінок у 2,5 раза вища, ніж у чоловіків. У них вона тісніше пов'язана із загальним вмістом жиру, а у чоловіків із вісцеральним ожирінням та інсулінорезистентністю. У жінок до 60 років спостерігається пряма кореляція вмісту лептину з віком, яка зникає у старшій віковій групі. У чоловіків концентрація лептину не залежить від віку. У чоловіків до 60 років виявлено сильний зв'язок між концентрацією лептину в крові та показниками варіабельності серцевого ритму, які характеризують активність симпатичного та парасимпатичного відділів автономної нервової системи. У чоловіків вища концентрація лептину в крові асоційована з більшим показником темпу метаболічного старіння. Таким чином, кореляційні зв'язки й детермінанти концентрації лептину в крові різняться залежно від статі та віку, що слід враховувати при використанні лептину як біомаркера старіння та метаболічного ризику.

Ключові слова: лептин; кореляції; детермінанти; вікові і статеві відмінності; вуглеводний і ліпідний обмін; автономна нервова система; метаболічний вік; темп старіння.

ВСТУП

Пептидний гормон лептин, який секретується адипоцитами, відіграє важливу роль у регуляції маси тіла через механізм негативного зворотного зв'язку між жировою тканиною та гіпоталамусом [1]. Вміст лептину в крові головним чином залежить від складу тіла. Найбільш важливою детермінантою секреції гормону є загальна кількість жиру в організмі [2, 3]. Жінки мають вищий вміст лептину в сироватці крові, ніж чоловіки, навіть після коригування на масу жиру в організмі [3, 4]. Частково це пов'язано із стимулюючим впливом естрогенів на синтез лептину в адипоцитах [5], тоді як у чоловіків нижчі концентрації лептину зумовлені гальмівним впливом тестостерону [6]. Концентрація лептину в крові у жінок знижується з віком, особливо після менопаузи, що пов'язано із зменшенням вмісту естрогенів [7].

Високий вміст лептину корелює зі збільшенням маркерів запалення й оксидативного стресу [8], зменшенням відносної довжини теломер [9], збільшенням різниці між біологічним і календарним віком [10], розвитком цукрового діабету та серцево-судинних захворювань [11, 12]. Водночас лептин зменшує вироблення β-амілоїду, що свідчить про його захисну роль щодо деменції. Нижчий вміст лептину в крові пов'язаний із вищим ризиком хвороби Альцгеймера [13].

© Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, 2026

Слід відмітити, що здебільшого дослідження фокусувалися на аналізі кореляційних зв'язків вмісту лептину в крові незалежно від віку або в молодших вікових групах. Порівняльний аналіз кореляцій та детермінант лептину в різних вікових групах чоловіків і жінок раніше не проводився. Критично мало праць, в яких розглядали б лептин як можливий біомаркер темпу старіння.

Метою нашого дослідження було визначити кореляційні зв'язки й детермінанти концентрації лептину в плазмі крові у чоловіків і жінок, розробити математичні моделі для розрахунку вмісту лептину в крові та оцінити вплив лептинемії на темп метаболічного старіння.

МЕТОДИКА

Проведено аналіз архівних даних, отриманих у відділі клінічної фізіології та патології внутрішніх органів ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» при виконанні НДР «Визначення ролі вікових особливостей толерантності до вуглеводів при старінні як передумови розвитку метаболічного синдрому». Обстеження людей проводили у відповідності до законів України та принципів Гельсинської Декларації з прав людини. Протокол дослідження, інформація для обстежуваного та форма інформованої згоди погоджені комісією з питань етики клінічного відділу ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (протокол № 2 від 12.02.2008).

В аналіз включені результати обстежень 131 жінки та 80 чоловіків, з яких 63 жінки й 40 чоловіків були віком до 60 років (молодша група), а 68 жінок і 40 чоловіків – 60 років і старше (старша вікова група). Індекс маси тіла (ІМТ) обстежених був від 18 до 50 кг/м^2, концентрація глюкози в плазмі крові менше ніж 7 ммоль/л натще і менше ніж 11 ммоль/л через 2 год стандартного глюкозотолерантного тесту, артеріальний тиск, виміряний у положенні сидячи згідно з рекомендаціями European Society of Cardiology [14], був менше ніж 140/90 мм рт. ст.

У дослідження не залучали осіб, які мали гострі чи хронічні інфекційні хвороби, злоякісні новоутворення, хвороби серцево-судинної системи, цукровий діабет, хвороби ендокринних залоз, дихальної системи, нирок, печінки, системи крові, центральної і автономної нервової системи.

Обстеження включало антропометричні виміри, визначення відсотка жиру в організмі, концентрації інсуліну та лептину в плазмі крові, концентрації глюкози, ліпідів, сечовини, креатиніну та активності лужної фосфатази у сироватці крові, проведення стандартного перорального глюкозотолерантного тесту (ГТТ), дослідження показників варіабельності серцевого ритму (ВСР), розрахунок метаболічного віку (МВ) і темпу старіння.

Антропометричні виміри включали визначення маси тіла, зросту, ІМТ, обхвату талії (ОТ), обхвату стегон (ОС). Розраховували співвідношення ОТ/ОС.

Відсоток жиру в організмі визначали за формулою Деренберга [15];

Відсоток жиру = 1,2×ІМТ + 0,23×вік – 10,8×стать – 5,4

Забір венозної крові проводили вранці натще після 10–14 год нічного голодування. Концентрацію глюкози в сироватці крові визначали глюкозооксидазним методом на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі BTS–330, використовуючи реагенти наборів «Bio-LA-TEST» («Erba Lachema», Чеська Республіка). Потім одержаний показник перемножували на коефіцієнт перерахунку 1,11 і отримували вміст глюкози в плазмі крові [16]. Стандартний пероральний ГТТ проводили на фоні не менш ніж триденної звичайної дієти (вміст вуглеводів близько 250–300 г) і звичайної фізичної активності [17].

Концентрацію інсуліну в плазмі крові визначали імунорадіометричним методом із використанням наборів «Insulin IRMA Kit» фірми «Immunotech» (Чеська Республіка).

Індекс інсулінорезистентності (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance, HOMA-IR) розраховували за формулою [18]: HOMA-IR = глюкоза натще (ммоль×л$^{-1}$) × інсулін натще (мкМО×мл$^{-1}$) / 22,5.

Концентрацію лептину в плазмі крові визначали імунорадіометричним методом із використанням наборів «Active Human Leptin IRMA» компанії «Diagnostic Systems Laboratories» (США).

Концентрацію у сироватці крові загального холестерину (ХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) визначали на автоматичному біохімічному аналізаторі «BM Autolab PM 4000/3» фірми «Boehringer Mannheim» (Німеччина) з використанням реагентів компанії «BioSystems S.A.» (Іспанія). Вміст загального ХС і ТГ досліджували ферментативно-колориметричним методом, ХС ЛПВЩ – методом преципітації з фосфорно-вольфрамовою кислотою. Вміст ХС ЛПНЩ розраховували за формулою Фрідевальда (в ммоль/л):

ХС ЛПНЩ = Загальний ХС – ХС ЛПВЩ – (ТГ/2,2)

Стан автономної нервової системи (АНС) досліджували методом спектрального аналізу ВСР [19]. R-R-інтервали реєстрували за допомогою ЕКГ-реєстратора DiaCard («Solvaig», Україна) у горизонтальному положенні протягом 5 хв після 10 хв відпочинку, не раніше ніж через 1,5–2 год після сніданку, в тихій затемненій кімнаті. Аналіз ВСР проводили з використанням програми Dia Card v. 1.0.0.73. Визначали показники: TP – загальну потужність спектра в частотному діапазоні ≤0,40 Гц, характеризує загальний вплив на серце АНС; VLF – потужність спектра в діапазоні дуже низьких частот (0,003–0,040 Гц), характеризує активність гуморальних та нейрогенних механізмів регуляції, переважно симпато-адреналової системи; LF – потужність спектра в діапазоні низьких частот (0,040–0,150 Гц), характеризує взаємодію симпатичного і парасимпатичного відділів АНС, стан барорефлекторної регуляції; HF – потужність спектра у високочастотному діапазоні (0,150–0,400 Гц), характеризує впливи на серце парасимпатичного відділу АНС; % VLF, % LF та % HF – внесок дуже низько-, низько- та високочастотної компонент ВСР відносно TP.

МВ розраховували за формулою:

$$МВ = 24,71 \times X_1 + 2,23 \times X_2 + 1,18 \times X_3 + 1,11 X_4 + 1,17 \times X_5 + 0,74 \times X_6 - 28,9$$

де: X_1 – співвідношення ОТ/ОС, X_2 – концентрація глюкози в плазмі крові натще (ммоль×л$^{-1}$), X_3 – концентрація загального ХС у сироватці крові (ммоль×л$^{-1}$), X_4 – концентрація ТГ у сироватці крові (ммоль×л$^{-1}$), X_5 – концентрація сечовини у сироватці крові (ммоль×л$^{-1}$), X_6 – хронологічний вік (ХВ).

Рівняння регресії дає систематичну похибку, що завищує розрахований вік у молодих та занижує у старих людей. Для корекції цієї похибки у формулу розрахунку МВ включений ХВ. Середня абсолютна похибка визначення МВ становить 5,85 ± 3,28 років. Темп метаболічного старіння розраховували як різницю між визначеним МВ і ХВ.

Статистичні методи. Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакета прикладних програм Statistica StatSoft (версія 7.0). Оцінку відповідності розподілу кількісних показників закону нормального розподілу здійснювали за допомогою критерію Шапіро-Уілка. Зважаючи на те, що більшість показників мали розподіл, відмінний від нормального, результати представлено у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного розмаху між 25-м та 75-м процентилями. Для порівняння показників у незалежних групах використовувався непараметричний критерій Манна-Уїтні. Взаємозв'язки концентрації лептину в сироватці крові з іншими показниками вивчали за допомогою методу рангової кореляції Спірмена (r). Вплив факторів «стать» та «вік» на вміст лептину в крові оцінювали за допомогою двофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Для визначення незалежних чинників, що впливають на концент-

рацію лептину, та розробки діагностичних моделей застосований метод покрокового множинного регресійного аналізу. У зв'язку з асиметричним розподілом значень вмісту лептину, у регресійних моделях використовували логарифмічну трансформацію залежної змінної (log лептин). Якість та адекватність отриманих моделей оцінювали за допомогою коефіцієнта множинної кореляції (R), коефіцієнта детермінації (R^2), критерію Фішера (F) та абсолютної похибки апроксимації. Статистично значущими вважалися результати при рівні $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Середньогрупові показники у обстежених жінок і чоловіків. Наведені у табл. 1 результати свідчать про відсутність статевих відмінностей за показниками ХВ, ІМТ, концентрації глюкози й інсуліну в плазмі крові натще, ліпідів у сироватці крові, індексу

Таблиця 1. Показники в загальних групах обстежених жінок і чоловіків (Me[Q1-Q3])

Показники	Жінки (n = 131)	Чоловіки (n = 80)
Хронологічний вік, роки	60,0[45,0-69,0]	59,0[43,5-68,0]
Обхват талії, см	88,5[78,0-98,0]	97,0[87,0-105,0]*
Обхват стегон, см	107,0[98,0-115,0]	102,0 [96,0-110,0]*
Обхват талії / Обхват стегон	0,83[0,77-0,88]	0,94 [0,89-0,97]*
Індекс маси тіла, кг×м$^{-2}$	28,8[25,0-32,0]	28,4[24,9-31,4]
Відсоток жиру в організмі	32,7[27,5-37,2]	21,2[16,3-25,3]*
Лептин плазми натще, нг×мл$^{-1}$	10,35[5,10-20,55]	4,10[2,40-6,74]*
Інсулін плазми натще, мкМО×мл$^{-1}$	7,60[4,73-12,16]	6,96[4,45-14,10]
Інсулін плазми через 2 год глюкозотолерантного тесту, мкМО×мл$^{-1}$	25,30[16,70-42,50]	20,17[9,70-47,70]
Глюкоза плазми, ммоль×л$^{-1}$		
натще	6,00[5,40-6,50]	6,00[5,35-6,40]
через 2 год	6,80[5,70-8,10]	5,90[4,80-7,45]*
Індекс інсулінорезистентності	2,03[1,20-3,14]	1,77[1,15-3,65]
Загальна потужність спектра (ТР), мс^2	651[456- 1028]	584[400-888]
Потужність спектра в діапазоні, мс^2		
дуже низьких частот (VLF)	411[231-593]	351[247-440]
низьких частот (LF)	142[97-203]	135[101-238]
високих частот (HF)	127[75-164]	100[63-160]
LF/HF	1,10[0,88-1,40]	1,40[1,26-1,90]*
VLF%	61,3[48,1-72,2]	54,4[47,6-65,0]
LF%	19,7[14,6-24,6]	28,9[20,6-31,3]
HF%	18,6[11,4-24,0]	18,3[12,7-23,3]
Холестерин, ммоль×л$^{-1}$	5,70[4,92-6,38]	5,45[4,81-6,19]
Тригліцериди, ммоль×л$^{-1}$	1,36[0,96-2,04]	1,37[0,91-1,77]
Холестерин ліпопротеїдів, ммоль×л$^{-1}$		
високої щільності	1,43[1,23-1,61]	1,29[1,09-1,43]*
низької щільності	3,51[2,93-4,17]	3,50[2,89-4,08]
Метаболічний вік , роки	63,8[49,5-71,4]	66,4[49,8-71,7]
Темп старіння	3,8[1,3-6,6]	8,5[0,7-10,7]*

*статистично значущі відмінності показників у чоловіків порівняно з жінками ($P < 0,05$ за критерієм Манна-Уітні).

інсулінорезистентності, ВСР, МВ. Водночас концентрація лептину в плазмі у жінок в 2,5 раза вища, ніж у чоловіків ($P < 0,05$). У жінок статистично значимо вищі значення відсотку жиру в організмі, ОС, концентрації глюкози в плазмі через 2 год стандартного ГТТ, концентрації ХС ЛПВЩ у сироватці крові, але менший показник симпато-вагусного балансу LF/HF. У чоловіків вищі, ніж у жінок, ОТ та співвідношення ОТ/ОС. У чоловіків також більший темп старіння (різниця між МВ і ХВ).

Вплив статі та віку на вміст лептину в плазмі крові. Для оцінки окремого та поєднаного впливу статі та віку на концентрацію лептину в плазмі крові проведено двофакторний дисперсійний аналіз (рис. 1).

Вплив фактора «Стать». Виявлено статистично значущий вплив статевої приналежності на концентрацію лептину в плазмі крові ($F = 21,39$; $P < 0,0001$). Цей фактор є домінуючим і пояснює основну частку варіабельності лептинемії. Незалежно від вікової групи концентрація лептину в крові у жінок вища, ніж у чоловіків.

Вплив фактора «Вік». Фактор віку (при порівнянні обстежених віком до 60 років та понад 60 років) не продемонстрував статистично значущого ізольованого впливу на концентрацію лептину в крові ($F = 0,11$; $P = 0,73$). Це свідчить про те, що сама по собі вікова динаміка не призводить до суттєвого підвищення або зниження цього показника, якщо не враховувати інші метаболічні зміни.

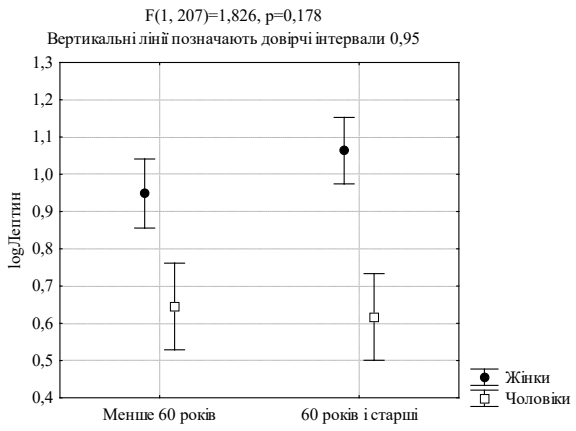


Рис. 1. Двофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) впливу статі та віку на концентрацію лептину в плазмі крові

Взаємодія факторів «Стать та Вік». Взаємодія цих двох факторів також виявилася статистично незначущою ($F = 1,44$; $P = 0,23$). Це підтверджує, що характер відмінностей між чоловіками та жінками є універсальним для різних вікових періодів.

Кореляційні зв'язки концентрації лептину в крові у жінок і чоловіків молодших вікових груп. При порівнянні жінок і чоловіків віком до 60 років виявлені статеві відмінності кореляційних зв'язків концентрації лептину в плазмі крові (табл. 2). У жінок визначено помірну кореляцію лептину з віком, а також асоціацію концентрації лептину в крові з антропометричними показниками (ОТ, ОС, ІМТ) та відсотком жиру в організмі. У чоловіків відсутня кореляція вмісту лептину в крові з віком, а зв'язки між ним та антропометричними показниками слабші, ніж у жінок.

Порівняно із жінками, у чоловіків концентрація лептину в крові мала більш сильний зв'язок із концентрацією інсуліну в плазмі та індексом інсулінорезистентності. Проте у жінок і чоловіків не виявлено асоціації між концентрацією лептину в плазмі і рівнем глікемії.

У чоловіків віком до 60 років визначено сильні прямі кореляційні зв'язки між концентрацією лептину в крові та показниками LF/HF та VLF%, а також сильні зворотні кореляції між вмістом лептину та показниками LF, LF%, HF і HF%. Це свідчить про важливу роль лептину в регуляції функціонального стану автономної нервової системи (АНС). Вищі показники лептинемії асоціюються із вищою активністю симпатичного відділу АНС (вищі значення LF/HF, VLF%) і нижчою активністю парасимпатичного відділу АНС (менші значення TP, HF, HF%). У жінок кореляційні зв'язки між концентрацією лептину в крові та показниками ВСР значно слабші (LF, HF) або відсутні (LF/HF, VLF%, LF% та HF%).

У жінок виявлялися статистично значимі кореляційні зв'язки між концентрацією леп-

Таблиця 2. Кореляційні зв'язки концентрації лептину в плазмі крові у жінок і чоловіків двох вікових груп (за Спірменом)

Показники	Жінки		Чоловіки	
	< 60 (n = 63)	≥ 60 (n = 68)	< 60 (n = 40)	≥ 60 (n = 40)
Вік	**0,446**	-0,214	0,056	-0,234
Обхват талії	**0,717**	**0,252**	**0,522**	**0,597**
Обхват стегон	**0,779**	**0,390**	**0,472**	**0,600**
Обхват талії / Обхват стегон	**0,266**	0,022	**0,446**	**0,456**
Індекс маси тіла	**0,794**	**0,352**	**0,544**	**0,628**
Відсоток жиру в організмі	**0,771**	**0,274**	**0,440**	**0,582**
Інсулін плазми				
натще	**0,318**	0,092	**0,514**	**0,321**
через 2 год глюкозотолерантного тесту (ГТТ)	0,166	0,021	**0,412**	**0,512**
Глюкоза плазми				
натще	0,081	0,094	0,075	-0,083
через 2 год ГТТ	0,060	0,031	0,166	-0,109
Індекс інсулінорезистентності	**0,313**	0,110	**0,512**	0,267
Загальна потужність спекта (TP), мс^2	**-0,328**	0,296	**-0,457**	-0,402
Потужність спектра в діапазоні дуже низьких частот (VLF), мс^2	**-0,388**	0,356	-0,107	-0,253
Потужність спектра в діапазоні низьких частот (LF), мс^2	**-0,327**	0,077	**-0,598**	**-0,626**
Потужність спектра в діапазоні високих частот (HF), мс^2	**-0,195**	0,247	**-0,746**	-0,357
LF/HF	-0,096	-0,098	**0,400**	-0,305
VLF%	-0,043	0,181	**0,704**	0,033
LF%	-0,076	-0,184	**-0,539**	-0,231
HF%	0,134	-0,136	**-0,611**	0,104
Холестерин	**0,319**	0,223	0,206	0,087
Тригліцериди	**0,567**	**0,246**	0,265	0,270
Холестерин ліпопротеїдів, ммоль×л$^{-1}$				
високої щільності	**0,368**	0,196	-0,283	-0,119
низької щільності	**0,296**	0,151	0,063	0,081
Метаболічний вік	**0,498**	-0,069	0,201	0,219
Темп старіння	0,042	0,177	0,075	**0,441**

Примітка. Жирним шрифтом виділено статистично значимі (P < 0,05) коефіцієнти кореляції.

тину в плазмі і концентрацією у сироватці крові ХС (r = 0,319, P < 0,05), тригліцеридів (r = 0,567, P < 0,05), ХС ЛПНЩ (r = 0,296, P < 0,05) та ХС ЛПВЩ (r = 0,368, P < 0,05). Це свідчить про можливий розвиток несприятливих проатерогенних змін ліпідного складу крові у жінок із гіперлептинемією. Концентрація лептину в крові статистично значуще корелює із МВ жінок молодшої вікової групи (r = 0,498, P < 0,05).

Кореляційні зв'язки концентрації лептину в крові у жінок і чоловіків старших вікових груп. У старших вікових групах жінок і чоловіків відсутні кореляції між концентрацією лептину в крові й віком (див. табл. 2). У чоловіків концентрація лептину має кореляційний зв'язок з антропометричними показниками (ОТ, ОС, ОТ/ОС, ІМТ) та відсотком жиру в

організмі. У жінок кореляційні зв'язки вмісту лептину з антропометричними показниками значно слабші. У жінок і чоловіків відсутні статистично значимі кореляційні зв'язки між концентрацією лептину та рівнем глікемії, показниками ліпідного складу сироватки крові та ВСР. У чоловіків виявлено статистично значущі прямі кореляції між концентрацією лептину та інсуліну в плазмі крові. У чоловіків старшої вікової групи рівень лептинемії асоційований із темпом метаболічного старіння ($r = 0,441$, $P < 0,05$).

Вікові відмінності коефіцієнтів кореляції у жінок і чоловіків (див. табл. 2). У жінок старшої вікової групи порівняно з молодшою групою:

- зменшується кількість кореляційних зв'язків між концентрацією лептину в крові та антропометричними показниками,

- слабшають кореляційні зв'язки між концентрацією лептину в крові та антропометричними показниками, відсотком жиру в організмі, концентрацією тригліцеридів у сироватці крові,

- зникать кореляції між концентрацією лептину в крові та віком, концентрацією інсуліну в плазмі, індексом інсулінорезистентності, концентрацією у сироватці крові загального ХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, показниками варіабельності серцевого ритму

- відсутня асоціація між концентрацією лептину в крові та МВ, яка була наявною у жінок молодшої вікової групи.

У чоловіків старшої вікової групи порівняно з молодшою групою:

- не змінюється кількість і сила кореляційних зв'язків між концентрацією лептину в крові та антропометричними показниками й відсотком жиру в організмі,

- зникають кореляційні зв'язки між концентрацією лептину в крові та індексом інсулінорезистентності й більшістю показників варіабельності серцевого ритму,

- спостерігається пряма асоціація між рівнем лептинемії та темпом старіння.

Математичні моделі прогнозування концентрації лептину в крові. На основі проведеного статистичного аналізу в програмі Statistica було розроблено математичні моделі (рівняння множинної регресії) для прогнозування концентрації лептину в плазмі крові. Оскільки розподіл концентрації лептину мав значну асиметрію, залежною змінною у моделях виступив десятковий логарифм концентрації лептину (log Лептин).

Модель 1 для жінок. Для жінок було отримано багатофакторну модель, яка включає не лише антропометричні, а й біохімічні показники:

$$\log \text{Лептин} = 0,025 \times \text{ІМТ} + 0,080 \times \text{Тригліцериди} - 0,005 \times \text{Лужна фосфатаза} + 0,009 \times \text{ОС} + 0,050 \times \text{ХС ЛПНЩ} - 0,674$$

Статистичні характеристики моделі: коефіцієнт множинної кореляції $R = 0,710$; коефіцієнт детермінації $R^2 = 0,504$ (модель пояснює 50,4% варіації вмісту лептину); значущість моделі $P < 0,000001$; абсолютна похибка апроксимації 0,301.

У жінок концентрація лептину в плазмі визначається комплексним впливом загального ожиріння (ІМТ, $P = 0,001$) та локального відкладення жиру в ділянці стегон (ОС, $P = 0,012$). Окрім антропометрії значущий внесок роблять показники ліпідного обміну: зростання концентрації тригліцеридів ($P = 0,014$) та ХС ЛПНЩ ($P = 0,050$) асоціюється з підвищенням вмісту лептину. Негативний коефіцієнт лужної фосфатази ($P = 0,014$) вказує на зворотний зв'язок цього ферменту з вмістом лептину у жінок.

Модель 1 для чоловіків. Для чоловіків модель виявилася більш простою, де ключову роль відіграють виключно антропометричні показники:

$$\log \text{Лептин} = 0,027 \times \text{ІМТ} + 0,008 \times \text{ОТ} - 0,901$$

Статистичні характеристики моделі: коефіцієнт множинної кореляції $R = 0,683$; коефіцієнт детермінації $R^2 = 0,467$ (модель пояснює 46,7% варіації вмісту лептину у чоловіків); значущість моделі $P < 0,000001$; абсолютна похибка апроксимації 0,232.

У чоловіків основними детермінантами вмісту лептину в плазмі крові є ІМТ ($P =$

0,001) та ОТ (P = 0,019). Це свідчить про те, що у чоловіків секреція лептину значною мірою залежить від абдомінального (вісцерального) типу жировідкладення. На відміну від жінок, додавання біохімічних показників у модель не призвело до суттєвого покращення її прогностичної здатності.

Для ситуацій, де потрібна швидка оцінка без додаткових лабораторних тестів, було розроблено спрощені одновимірні моделі.

Модель 2 для жінок: log Лептин = 0,0423 × ІМТ – 0,210

статистична потужність: R = 0,665; R^2 = 0,440 (P < 0,00001),

модель пояснює майже 44% варіабельності вмісту лептину, що є високим показником для одновимірного аналізу,

абсолютна похибка розрахунку вмісту лептину сягала 0,310.

Модель 2 для чоловіків: log Лептин = 0,0405 ІМТ – 0,544

статистична потужність: R = 0,654; R^2 = 0,428 (P < 0,00001),

модель пояснює 42,8% варіабельності вмісту лептину у чоловіків,

абсолютна похибка розрахунку лептину становила 0,247.

Вплив концентрації лептину в крові на темп метаболічного старіння. Щоб з'ясувати вплив рівня лептинемії на темп метаболічного старіння, обстежених розділили в групи з нормальним і підвищеним вмістом лептину. Граничні значення взяті згідно з отриманими нами результатами як середнє значення плюс помилка середнього. Результати аналізу даних (ANOVA) представлені на рис. 2, де показані середні рівні та довірчий (95%) інтервал темпу метаболічного старіння (різниця між МВ та ХВ) в групах із нормальною та підвищеною концентрацією лептину. У жінок немає статистично значимої відмінності темпу старіння між підгрупами обстежених з різною концентрацією лептину в плазмі крові (P = 0,435).

У чоловіків з більш високим вмістом лептину в крові темп метаболічного старіння статистично значимо вищий (P = 0,0029). Крім того, результати кореляційного аналізу показали статистично значущий зв'язок між концентрацією лептину в крові та темпом метаболічного старіння у чоловіків старшої вікової групи (r = 0,441; P < 0,05).

У жінок обох вікових груп концентрація лептину в крові не демонструє статистично значущого зв'язку з показником темпу метаболічного старіння. При цьому у жінок віком до 60 років концентрація лептину в крові корелює із показником МВ (r = 0,498; P < 0,05).

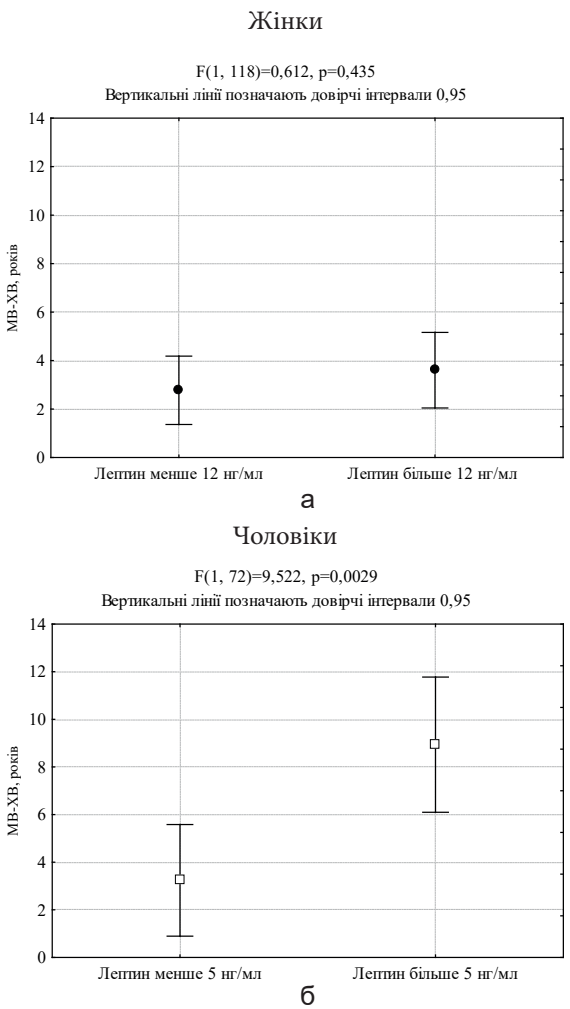


Рис. 2. Однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) впливу концентрації лептину в крові на темп метаболічного старіння (різниця між метаболічним віком і хронологічним): а – жінки, б – чоловіки

ОБГОВОРЕННЯ

Отримані нами результати підтверджують виражений статевий диморфізм як у концентрації самого лептину, так і в характері його кореляційних зв'язків із віком, метаболічними параметрами та показниками автономної нервової регуляції. Виявлені статеві відмінності концентрації лептину в плазмі крові узгоджується з даними літератури [3, 4]. Вищі її значення у жінок, зафіксовані в нашому дослідженні, пояснюються більш високим вмістом жирової тканини [3] та стимулювальним впливом естрогенів на експресію гена *ob* [5], тоді як у чоловіків андрогени чинять пригнічувальну дію на секрецію лептину адипоцитами [6]. Як і в попередніх дослідженнях, вміст лептину у обстежених нами жінок вищий, ніж у чоловіків, незалежно від вікової групи. Таким чином, отримані нами результати підтверджують фундаментальну біологічну роль статі у регуляції лептинемії.

Відсутність значущого впливу фактора віку в двофакторному дисперсійному аналізі (ANOVA) вказує на те, що після досягнення зрілого віку вміст лептину в крові залишається відносно стабільним, якщо не відбувається суттєвих змін антропометричних показників.

Особливий науковий інтерес викликає виявлена у нашому дослідженні дезінтеграція кореляційних зв'язків лептину у жінок після 60 років. Якщо у віці до 60 років концентрація лептину в крові тісно пов'язана із показниками інсулінорезистентності та МВ, то в похилому віці такі зв'язки втрачають статистичну значущість. Це може бути наслідком глибокої гормональної перебудови в постменопаузі, що змінює чутливість тканин до адипокінів [7].

На відміну від жінок, у чоловіків показники стану АНС були асоційовані із концентрацією лептину. Негативні кореляції з показниками ВСР (TP, LF, HF) свідчать про те, що високі рівні лептинемії у чоловіків асоційовані з пригніченням парасимпатичного контролю та зниженням загальних адаптаційних резервів організму.

У чоловіків старшого віку (≥60 років) концентрація лептину продемонструвала статистично значущий зв'язок із темпом метаболічного старіння. Це дає змогу розглядати концентрацію лептину в крові як потенційний біомаркер пришвидшеного метаболічного старіння чоловіків віком за 60 років. Слід зазначити, що отримані результати відображають статистичні асоціації і не дають можливості робити прямі висновки про причинно-наслідкові взаємозв'язки.

При використанні традиційних формул намагаються розрахувати абсолютне значення концентрації лептину в крові, що призводить до великих похибок при високих ступенях ожиріння. Новизною нашого дослідження є розробка регресійних моделей з використанням логарифмічно трансформованих значень лептину (log Лептин). Такий підхід дав змогу лінеаризувати залежність концентрації лептину від ІМТ та забезпечити високу стабільність похибки, що робить розрахунок однаково точним як для осіб з нормальною масою тіла, так і для пацієнтів із ожирінням. Однак отримані формули вимагають надалі верифікації на незалежній вибірці.

Запропонований метод розрахунку концентрації лептину в крові за одним показником (ІМТ) поєднує в собі математичну точність та клінічну простоту. Спрощені формули мають достатню прогностичну здатність (R^2 0,43-0,44) та високий рівень статистичної значущості ($P < 0,000001$). Це відкриває широкі можливості їх використанняи при скринінгових обстеженнях для орієнтовної оцінки концентрації лептину в крові без проведення дороговартісного імуноферментного аналізу.

Порівняння детермінант лептинемії у жінок і чоловіків свідчить про наявність як спільних, так і гендерноспецифічних факторів. ІМТ є найсильнішим і стабільним предиктором лептинемії як у жінок, так і у чоловіків. Статеві відмінності полягають у тому, що у жінок вміст лептину в крові тісно пов'язаний із геноїдним

типом розподілу жиру (ОС) та метаболізмом ліпідів, а у чоловіків критичним є андроїдний тип розподілу жиру (ОТ).

ВИСНОВКИ

1. Незалежно від віку концентрація лептину в плазмі крові у жінок значно вища, ніж у чоловіків.

2. Після 60 років у жінок слабшають або зникають кореляційні зв'язки між концентрацією лептину в крові та антропометричними й метаболічними показниками, параметрами ВСР. Після 60 років у чоловіків не змінюється сила кореляційних зв'язків між вмістом лептину в крові та антропрометричними показниками й відсотком жиру в організмі, але зменшуються кореляції вмісту лептину з показниками ВСР.

3. У чоловіків ключовими детермінантами концентрації лептину в крові є ІМТ і ОТ, у жінок – комплекс антропометричних (ІМТ, ОС) та біохімічних показників (тригліцериди, ХС ЛПНЩ, лужна фосфатаза).

4. У жінок до 60 років вміст лептину в крові асоційований із метаболічним віком (прямий зв'язок). У чоловіків після 60 років вміст лептину корелює із темпом метаболічного старіння (прямий зв'язок).

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

V.B. Shatylo, A.V. Pysaruk

PLASMA LEPTIN CONCENTRATION IN WOMEN AND MEN DURING AGING

State Institution «D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv; e-mail: vshatilo@ukr.net

Leptin (Lep), a peptide hormone, plays an important role in the regulation of energy metabolism, appetite, and body weight. Despite the well-established dependence of Lep levels on adipose tissue mass, the determinants of circulating leptin concentrations in individuals of different sexes and ages remain insufficiently understood. The aim of this study was to identify the correlates and determinants of plasma Lep concentration in men and women, develop mathematical models for predicting its level, and assess the relationship between leptinemia and the rate of aging. Data from 131 women and 80 men aged 20 to 89 years were analyzed. Participants were divided into two age groups: younger than 60 years and 60 years or older. The study included anthropometric measurements, determination of plasma Lep and insulin concentrations, assessment of serum glucose and lipid levels, heart rate variability (HRV) analysis, and calculation of metabolic age and metabolic aging rate. Plasma Lep concentration was found to be 2.5-fold higher in women than in men. In women, Lep levels were more closely associated with total body fat content, whereas in men they were more strongly related to visceral obesity and insulin resistance. In women younger than 60 years, Lep concentration showed a positive correlation with age; however, this relationship disappeared in the older age group. In men, Lep levels were not associated with age. Among men younger than 60 years, strong correlations were observed between plasma Lep concentration and HRV indices reflecting the activity of both the sympathetic and parasympathetic divisions of the autonomic nervous system. In men, higher plasma Lep concentrations were also associated with a higher rate of metabolic aging. These findings indicate that the correlates and determinants of circulating leptin concentrations are sex- and age-dependent. These factors should be taken into account when considering Lep as a biomarker of aging and metabolic risk.

Key words: leptin; correlations; determinants; age and sex differences; carbohydrate and lipid metabolism; autonomic nervous system; metabolic age, aging rate.

REFERENCES

1. Farooqi IS, O'Rahilly S. Leptin: A pivotal regulator of human energy homeostasis. Am J Clin Nutr. 2009. 89: 980S-4S. doi: 10.3945/ajcn.2008.26788C.
2. Flier JS, Ahima RS. Leptin physiology and pathophysiology: knowns and unknowns 30 years after its discovery. J Clin Invest. 2024. 134(1): e174595. doi: 10.1172/JCI174595.
3. Ostlund RE Jr, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. J Clin Endocrinol Metab. 1996. 81(11): 3909-13. doi: 10.1210/jcem.81.11.8923837.
4. Cheng J, Luo Y, Li Y, Zhang F, Zhang X, Zhou X, Ji L. Sex- and body mass index-specific reference intervals for serum leptin: a population based study in China. Nutr Metab (Lond). 2022. 19(1): 54. doi: 10.1186/s12986-022-00689-x.
5. Machinal-Quelin F, Dieudonne MN, Pecquery R, Leneveu MC, Giudicelli Y. Direct in vitro effects of androgens and estrogens on *ob* gene expression and leptin secretion in human adipose tissue. Endocrine. 2002. 18:179-84. doi:

10.1385/ENDO:18:2:179.
6. Baumgartner RN, Waters DL, Morley JE, Patrick P, Montoya GD, Garry PJ. Age-related changes in sex hormones affect the sex difference in serum leptin independently of changes in body fat. Metabolism. 1999. 48 (3): 378-84. doi: 10.1016/s0026-0495(99)90089-6.
7. Isidori AM, Strollo F, Morè M, Caprio M, Aversa A, Moretti C, Frajese G, Riondino G, Fabbri A. Leptin and aging: correlation with endocrine changes in male and female healthy adult populations of different body weights. J Clin Endocrinol Metab. 2000. 85(5):1954-62. doi: 10.1210/jcem.85.5.6572.
8. Rangareddy H, Chikkanarayanappa V, Hayfa R, Srinivasaiah A, Devarajachar R. Exploring the interplay of leptin and aging: insights into the role of gut microbiota. Aging Pathobiol Ther. 2024. 6(1): 1-7. doi:10.31491/APT.2024.03.131.
9. Broer L, Raschenberger J, Deelen J, Mangino M, Codd V, Pietiläinen KH, et al. Association of adiponectin and leptin with relative telomere length in seven independent cohorts including 11,448 participants. Eur J Epidemiol. 2014. 29(9): 629-38. doi: 10.1007/s10654-014-9940-1.
10. Wei K. Association between serum leptin and accelerated biological aging in US adults: Findings from NHANES III. J Nutr Health Aging. 2025. 29(12): 100695. doi: 10.1016/j.jnha.2025.100695.
11. Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. Acta Pharmacol Sin. 2018. 39(7): 1176-88. doi: 10.1038/aps.2018.40.
12. Poetsch MS, Strano A, Guan K. Role of leptin in cardiovascular diseases. Front Endocrinol (Lausanne), 2020. 11: 354-64. doi: 10.3389/fendo.2020.00354.
13. Lee S, Byun MS, Yi D, et al. Korean brain aging study for early diagnosis and prediction of Alzheimer disease (KBASE) research group. Plasma leptin and alzheimer protein pathologies among older adults. JAMA Netw Open. 2024. 7(5): e249539. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.9539.
14. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension and of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007. 28 (12): 1462-536. doi: 10.1097/HJH.0b013e3281fc975a.
15. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex specific prediction formulas. Brit J Nutrit. 1991. 65: 105-14. doi: 10.1079/bjn19910073.
16. D'Orazio P, Burnett RW, Fogh-Andersen N, et al. International federation of clinical chemistry scientific division working group on selective electrodes and point of care testing. Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose. Clin Chem. 2005. 51 (9):1573-6. doi: 10.1515/CCLM.2006.275.
17 American diabetes association professional practice committee; 2. diagnosis and classification of diabetes: standards of care in diabetes - 2025. Diabet Care. 2025. 48 (Suppl 1): S27-S49. doi: 10.2337/dc25-S002.
18. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. Diabet Care. 2001. 24(3): 460-4. doi: 10.2337/diacare.24.3.460.
19. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European society of Cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology. Eur Heart J. 1996. 17(3): 354-81. PMID: 8598068.

Матеріал надійшов
до редакції 09.03.2026