

УДК: 616.0089+613.25-053.2

Г.А. Павлишин, К.В. Козак

Державний вищий навчальний заклад
«Тернопільський державний медичний
університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»
(м. Тернопіль, Україна)

ВПЛИВ АДИПОНЕКТИНУ НА ВИНИКНЕННЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ДІТЕЙ З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ

Ключові слова: адипонектин, ожиріння, надмірна маса тіла, діти.

Резюме. У статті наведено результати вивчення взаємозв'язку рівня адипонектину та основних метаболічних порушень у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням віком 10–17 років. Встановлено, що гіпоадипонектинемія є характерною для усіх дітей з надмірною масою тіла та ожирінням. З'ясовано, що адипонектин має позитивний вплив на вуглеводний та ліпідний обмін за рахунок зменшення явищ інсулінорезистентності, гіперінсулінемії, а також антиатерогенної дії (зниження рівня загального холестерину у сироватці крові, ліпопротеїнів низької щільності, non-HDL-cholesterol та коефіцієнта атерогенності).

Вступ

Проблема надмірної маси та ожиріння у дітей та підлітків є однією з актуальних проблем сучасної системи охорони здоров'я. Незважаючи на численні дослідження у вивченні даної патології, остання продовжує неухильно прогресувати. Ожиріння вважається багатофакторним захворюванням. В центрі уваги дослідників знаходяться фактори ризику розвитку даної патології у дитячому віці, зокрема роль маси тіла при народженні та тривалості грудного вигодовування. Вважається, що як низька, так і велика маса щодо терміну гестації дитини є предиктором формування у неї інсулінорезистентності в подальшому [5]. Встановлено, що грудне вигодовування протягом 6 місяців достовірно знижує ризик виникнення інсулінорезистентності та метаболічного синдрому у старшому віці [10]. Дослідники підкреслюють виключну роль грудного молока у регуляції ліпідного обміну, адже з'ясовано, що грудне вигодовування знижує рівень загального холестерину у сироватці крові [6]. Окрім того, грудне молоко знижує рівень артеріального тиску за рахунок низького вмісту натрію та високої концентрації довголанцюгових поліненасичених жирних кислот, які стимулюють утворення ендотеліального оксиду нітрогену [6]. Експерти ВООЗ підкреслюють роль адипокінів, які містяться у грудному молоці, зокрема адипонектину, у регуляції вуглеводного обміну: зниженні рівнів сироваткового інсуліну та глюкози крові [6]. Таким чином, раннє штучне вигодовування розглядається як фактор ризику виникнення ожиріння у подальшому.

Дискутабельними залишаються питання етіопатогенезу ожиріння та надмірної маси тіла у дітей, а також участі у них гормонів вісцеральної жирової клітковини – адипокінів, зокрема адипонектину [3, 4]. Адипонектин – це колагеноподібний білок, який продукується виключно адипоцитами, має антиатерогенні, антидіабетичні та протизапальні властивості, а також імуномодулюючу, мітотичну, антиапоптичну та метаболічну дію [2, 4, 7]. На сьогоднішній день зміну рівня адипонектину у сироватці крові дітей з ожирінням розглядають як предиктор розвитку метаболічного синдрому, цукрового діабету 2 типу та серцево-судинних захворювань, однак дослідження у цій сфері залишаються поодинокими [1, 2, 4, 9]. У зв'язку з цим подальше дослідження ролі адипонектину у розвитку метаболічних зрушень на фоні ожиріння є перспективним напрямком розвитку сучасної медицини, зокрема педіатрії.

Мета дослідження: визначити вплив адипонектину на розвиток метаболічних порушень у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням.

Матеріал і методи дослідження

Проведено обстеження 16 дітей з надмірною масою тіла та 72 осіб з ожирінням віком 10–17 років. Серед дітей, включених у дослідження, переважали хлопчики (66 осіб). Діагностику надмірної маси тіла та ожиріння здійснювали відповідно до чинного Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 27.04.06 № 254 в редакції наказу МОЗ України від 03.02.2009 № 55 «Про затверджен-

ня протоколів лікування дітей з ендокринними захворюваннями». Усім обстеженим пацієнтам проведено визначення основних антропометричних показників: маси тіла, росту, окружності талії та стегон та подальший розрахунок індексу маси тіла (ІМТ) та співвідношення окружності талії до окружності стегон (ОТ/ОС). Діагноз надмірної маси тіла встановлювали при ІМТ, який перевищує 85 перцентиль, але є меншим 95 перцентилу згідно з віково-статевими номограмами, ожиріння – при значеннях ІМТ, які дорівнюють або ж є вищими за показники 95 перцентилу.

Для визначення рівня адипонектину використовували діагностичний набір «AssayMax Human Adiponectin ELISA Kit», Сполучені Штати Америки. Адипонектин визначали у сироватці крові пацієнтів імуноферментним методом за принципом «сендвіча». За нормоадипонектиемію приймали значення 8,3–13,9 мкг/мл (8300–13900 нг/мл).

Оцінку метаболічних порушень здійснювали на підставі аналізу основних показників вуглеводного та ліпідного обмінів. Усім обстеженим дітям проведено визначення рівня глікемії натще глюкозооксидазним методом, рівня інсулінемії з використанням тест-систем фірми «DRG Insulin ELISA», Німеччина. За гіперглікемію приймали рівень глюкози, який дорівнював чи перевищував значення 5,6 ммоль/л. Нормоінсулінемію діагностували при рівні інсуліну нижчому 25 мкОд/мл.

Для діагностики інсулінорезистентності проводили розрахунок індексу НОМА-ІР (Homeostasis model assessment) згідно з формулою:

$$\text{НОМА-ІР} = (\text{базальний рівень інсуліну натще (мкОд/мл)} \times \text{глікемія натще (ммоль/л)}) / 22,5.$$

Наявність інсулінорезистентності констатували при НОМА-ІР вищому 3,16 од.

Дослідження ліпідного спектру крові проводили шляхом визначення у сироватці крові ферментативним методом з використанням реактивів фірми Human GmbH (Німеччина) рівня загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). За формулами розраховували рівні холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), коефіцієнту атерогенності та non-HDL-cholesterol (non-HDL-C). Керуючись рекомендаціями експертів щодо кардіоваскулярних захворювань у дітей та підлітків і зменшення ризику їх виникнення (2012 р.), виділяли високі або ж низькі (для ЛПВЩ) рівні

показників ліпідограми [8]. Атерогенними зрушеннями у ліпідограмі вважали рівень загального холестерину, який складав 5,18 ммоль/л чи перевищував ці значення, ЛПНЩ – значення 3,37 ммоль/л та вищі, non-HDL-C – показники 3,76 ммоль/л та вищі, рівень тригліцеридів, що становив 1,47 ммоль/л та вищий, і зниження рівня ЛПВЩ нижче 1,04 ммоль/л.

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою комп'ютерних програм з використанням методів варіаційної статистики. У роботі використовували параметричні та непараметричні методи статистики залежно від нормальності розподілу величин. За достовірні приймали результати з критерієм достовірності $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Зважаючи на те, що важливим фактором, який може визначати масу тіла дитини в подальшому, є маса при народженні проведено визначення її впливу на основні антропометричні показники обстежених дітей. За результатами нашого дослідження маса тіла обстежених дітей при народженні становила $(3426,09 \pm 442,90)$ г. Малу масу при народженні (менше 2500 г) діагностовано у 3 дітей (3,41%), масу тіла при народженні, яка перевищувала 4000 г, виявлено в 11 випадках (12,5%). За результатами нашого дослідження, маса тіла при народженні не зумовлювала виникнення достовірних відмінностей у антропометричних показниках дітей з надмірною масою тіла та ожирінням, що можна пояснити комплексним характером факторів, які впливають на фізичний розвиток дітей в подальшому, а також невеликою кількістю обстежених у 1 та 3 групах порівняння.

Аналіз харчового анамнезу в ранньому віці встановив, що більша частина обстежених вигодувалась грудним молоком після народження – 85,23% (75 осіб), лише 13 дітей одразу після народження переведені на штучне вигодовування сумішами (14,77%). За результатами дослідження середня тривалість грудного вигодовування у групі дітей з надмірною масою тіла та ожирінням склала $(5,20 \pm 3,71)$ місяців. За результатами однофакторного дисперсійного аналізу One-way ANOVA не встановлено достовірного впливу грудного вигодовування (його наявності чи відсутності) на масу тіла дитини, її ріст, індекс маси тіла, окружність талії та стегон та їх співвідношення в препубертатному та пу-

бертатному віці ($p > 0,05$), що теж підкреслює багатофакторний генез ожиріння.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що для усіх дітей з надмірною масою тіла та ожирінням характерною є гіпоадипонектинемія. Рівень адипонектину в обстеженій групі становив 2200 (2050; 2300) нг/мл, тобто був значно нижчим референтних значень (8300–13900 нг/мл). У дітей з надмірною масою тіла значення адипонектину склали 2100 (2000; 2200) нг/мл, у дітей з ожирінням – 2500 (2300; 2650) нг/мл, що свідчить про те, що з наростанням маси тіла показники даного адипокіну зменшуються ($p < 0,001$). Встановлено гендерні відмінності у синтезі адипонектину у дітей з надмірною масою тіла

та ожирінням: у дівчаток його рівень достовірно перевищував показники, отримані у хлопчиків, – 2350 (2300; 2600) нг/мл та 2100 (2000; 2200) нг/мл відповідно ($p < 0,001$), що зумовлено стимулюючою дією естрогенів та прогестерону на синтез даного адипокіну.

Оскільки адипонектин продукується вісцеральними адипоцитами, його концентрація у крові залежить від кількості жирової тканини в організмі. У зв'язку з цим проведено аналіз взаємозв'язку рівня даного адипокіну з антропометричними показниками, які свідчать про надлишок маси тіла (маса, індекс маси тіла), а також про характер відкладання жирової тканини (окружність талії, стегон та їх співвідношення) (табл. 1).

Таблиця 1

Взаємозв'язок рівня адипонектину та основних антропометричних показників

Показник	Коефіцієнт кореляції, r	Коефіцієнт достовірності, p
Маса, кг	-0,09	$p > 0,05$
ІМТ, кг/м ²	-0,33	$p < 0,01$
Окружність талії, см	-0,17	$p > 0,05$
Окружність стегон, см	-0,11	$p > 0,05$
ОТ/ОС	-0,23	$p < 0,04$

Встановлено, що значення адипонектину мають негативний кореляційний зв'язок з антропометричними показниками, зокрема з індексом маси тіла ($r = -0,33$, $p < 0,01$) та співвідношенням ОТ/ОС ($r = -0,23$, $p < 0,04$), тобто при збільшенні надлишку маси тіла концентрація даного адипокіну достовірно зменшується.

За результатами проведеного дослідження гіперглікемію виявлено у 32 дітей, що склали 36,36% усіх обстежених. Частота гіперглікемії серед дітей з ожирінням складала 38,89%, в осіб з надмірною масою тіла – 25% ($p > 0,05$). Гіперінсулінемію діагностовано у 28 дітей з групи обстежених, що склали 31,82%: у 27 дітей з ожирінням та у 1 хлопчика з над-

мірною масою тіла. Таким чином, серед дітей з ожирінням поширеність гіперінсулінемії перевищувала аналогічні показники серед дітей з надмірною масою тіла, складаючи відповідно 37,5% на противагу 6,25% ($p < 0,02$). Інсулінорезистентність на підставі оцінки індексу НОМА-ІР встановлено у 67 пацієнтів (76,14%), однак достовірної різниці у частоті явища інсулінорезистентності серед пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням встановлено не було: у першій групі вона становила 79,17%, у другій – 62,5% ($p > 0,05$). Зважаючи на високу частоту реєстрації порушень вуглеводного обміну на фоні надмірної маси тіла та ожиріння у дітей, проведено вивчення взаємозв'язку між його показниками та рівнем адипонектину у

Таблиця 2

Аналіз взаємозв'язків між показниками вуглеводного обміну та рівня адипонектину

Показник	Коефіцієнт кореляції, r	Коефіцієнт достовірності, p
Глюкоза натще, ммоль/л	-0,07	$p > 0,05$
Інсулін, мкОд/мл	-0,27	$p < 0,02$
НОМА-ІР, од.	-0,24	$p < 0,03$

сироватці крові (табл. 2).

Отже, наше дослідження підтверджує літературні дані щодо наявності тісного патогенетичного зв'язку між рівнем інсулінемії,

інсулінорезистентністю та адипонектинемією при ожирінні та надмірній масі тіла у дітей [5, 8]. Встановлено, що адипонектин має позитивний вплив на вуглеводний обмін,

адже наростання його рівня у крові зумовлює зниження гіперінсулінемії ($r=-0,27$, $p<0,02$), а також покращує чутливість периферійних тканин до інсуліну за рахунок зменшення індексу інсулінорезистентності НОМА-IR ($r=-0,24$, $p<0,03$).

При аналізі показників ліпідного спектру встановлено, що дисліпідемія зустрічалася у 53,41% випадків: у 41 дитини з ожирінням (56,94%) та у 6 осіб з надмірною масою тіла (37,5%). Частота гіперхолестеринемії серед дітей з ожирінням склала 16,67%, серед обстежених з надмірною масою тіла – 6,25%. Атерогенні зрушення рівня ЛПНЩ зустрічались у 6,25% дітей з надмірною масою тіла та у 12,5% осіб з ожирінням. Підвищення рівня ЛПДНЩ діагностовано у 2 хлопчиків з ожиріння (2,78%). Атерогенний рівень non-HDL-cholesterol виявлено у 17 дітей з ожирінням (23,61%) та лише у 1 дитини (6,25%) з надмірною масою тіла. Збільшення значення кое-

фіцієнта атерогенності встановлено у 34 дітей (38,64%): 33 особи з ожирінням (45,83%) та 1 обстежений з надмірною масою тіла (6,25%). Низькі значення ЛПВЩ зареєстровано в 1 дитини з надмірною масою тіла (6,25%) та у 20 дітей з ожирінням (27,78%). У групі обстежених гіпертригліцеридемію виявлено у 27 дітей (37,5%), у 6 з них діагностовано надмірну масу тіла (37,5%) та у 21 особи (29,17%) – ожиріння.

Отже, за результатами проведеного дослідження встановлено, що надмірна маса тіла або ожиріння зумовлюють виникнення дисліпідемії, основними проявами якої є: гіпертригліцеридемія, зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності, підвищення рівнів ліпопротеїнів низької щільності та non-HDL-cholesterol, також відмічено збільшення коефіцієнта атерогенності та гіперхолестеринемію.

Зважаючи на те, що адипонектин має антиатерогенний вплив, проведено вивчення його взаємозв'язку з основними показниками лі-

Таблиця 3

Взаємозв'язок рівня адипонектину та показників ліпидограми

Показник	Коефіцієнт кореляції, r	Коефіцієнт достовірності, p
ЗХС, ммоль/л	-0,33	$p<0,01$
ЛПВЩ, ммоль/л	-0,13	$p>0,05$
ЛПНЩ, ммоль/л	-0,26	$p<0,02$
ЛПДНЩ, ммоль/л	-0,11	$p>0,05$
non-HDL-C, ммоль/л	-0,31	$p<0,01$
ТГ, ммоль/л	-0,12	$p>0,05$
КА, од.	-0,21	$p<0,05$

підного спектру (табл. 3).

Встановлено, що адипонектин, має достовірний негативний кореляційний зв'язок з рівнем загального холестерину у сироватці крові ($r=-0,33$, $p<0,01$), ліпопротеїнів низької щільності ($r=-0,26$, $p<0,02$), non-HDL-cholesterol ($r=-0,31$, $p<0,01$) та коефіцієнта атерогенності ($r=-0,21$, $p<0,05$). Отримані дані підтверджують позитивний вплив адипонектину на ліпідний спектр крові, який полягає у зниженні її атерогенного потенціалу.

Висновки

Отже, гіпоадипонектинемія є однією з патогенетичних складових розвитку метаболічних порушень при надмірній масі тіла та ожирінні у дітей. Дослідженням підтверджено взаємозв'язок даного адипокіну не лише з антропометричними показниками дітей при ожирінні, а також з основними показниками вуглеводного та ліпідного обміну, зокрема з

явищем інсулінорезистентності, гіперінсулінемією, дисліпідемією. Зважаючи на отримані результати, адипонектин може розглядатися як прогностичний фактор виникнення та прогресування порушень метаболізму на ґрунті ожиріння уже в дитячому віці задля попередження розвитку та прогресування асоційованих захворювань (цукрового діабету 2 типу, атеросклерозу та інших серцево-судинних хвороб).

Перспективи подальших досліджень

Вивчення рівня адипонектину у сироватці крові дітей з надмірною масою тіла та ожирінням дозволить своєчасно діагностувати розвиток метаболічних порушень на фоні ожиріння, спрогнозувати подальший перебіг даного захворювання, а також, зважаючи на позитивний вплив даного адипокіну на вуглеводний та ліпідний обмін, дозволить включити його у схеми медикаментозної корекції порушень метаболізму при ожирінні у дітей.

Література

1. Бабак О.Я. Физиологическая и патофизиологическая роль адипонектина в комплексном регулировании обмена веществ и развитии сердечно-сосудистых заболеваний / О.Я. Бабак, Н.Н. Клименко // Український терапевтичний журнал. – 2010. – № 2. – С. 94–100.
2. Березин А.Е. Информативность адипонектина как маркера кардиометаболического риска / А.Е. Березин, А.А. Кремзер // Запорожский медицинский журнал. – 2012. – № 5 (74). – С. 82–87.
3. Adiponectin, adiposity, and insulin resistance in children and adolescents / Z. Punthakee, E.E. Delvin, J.O'Loughlin // The Journal of clinical endocrinology & metabolism. – Vol. 91, № 6. – P. 2119–2125.
4. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity / B. Antuna-Puente, B. Feve, S. Fellahi et al. // Diabetes & Metabolism. – 2008. – Vol. 34, № 1. – P. 2–11.
5. Eyzaguirre F. Insulin resistance markers in children / F. Eyzaguirre, V. Mericq // Hormone research. – 2009. – Vol. 71. – P. 65–74.
6. Impact of nutrition since early life on cardiovascular prevention / O. Guardamagna, F. Abello, P. Cagliero, L. Lughetti // Italian journal of pediatrics. – 2012. – Vol. 38. – P. 73–83.
7. Nishida M. Pathophysiological significance of adiponectin / M. Nishida, T. Funahashi, I. Shimomura // Medical molecular morphology. – 2007. – Vol. 40, № 2. – P. 55–67.
8. Peterson A. L. A review of guidelines for dyslipidemia in children and adolescents / A.L. Peterson, P.E. McBride // WMJ. – 2012. – Vol. 111, № 6. – P. 274–281.
9. Szablewski L. Glucose homeostasis and insulin resistance / L. Szablewski. – Warsaw : Bentham Science Publishers, 2011. – 211 p.
10. Vaag A. Low birth weight and early weight gain in the metabolic syndrome: consequences for infant nutrition / A. Vaag // International journal of gynecology & obstetrics. – 2009. – № 104, Suppl.1. – P. S32–S34.

**ВЛИЯНИЕ АДИПОНЕКТИНА
НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ
НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ИЗБЫТОЧНОЙ
МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ**

Г.А. Павлишин, Е.В. Козак

Государственное высшее учебное заведение
«Тернопольский государственный
медицинский университет имени
И.Я. Горбачевского МОЗ Украины»
(г. Тернополь, Украина)

Резюме. В статье приведены результаты изучения взаимосвязи уровня адипонектина и основных метаболических нарушений у детей с избыточной массой тела и ожирением в возрасте 10–17 лет. Установлено, что гипoadипонектинемия характерна для всех детей с избыточной массой тела и ожирением. Выяснено, что адипонектин оказывает положительное влияние на углеводный и липидный обмен за счет уменьшения явлений инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, а также антиатерогенного действия (снижения уровня общего холестерина в сыворотке крови, липопротеинов низкой плотности, non-HDL-cholesterol и коэффициента атерогенности).

Ключевые слова: адипонектин, ожирение, избыточная масса тела, дети.

**THE INFLUENCE OF ADIPONECTIN
ON THE OCCURRENCE OF METABOLIC
DISORDERS IN CHILDREN WITH
OVERWEIGHT AND OBESITY**

H.A. Pavlyshyn, K.V. Kozak

State higher education institution
«Ternopil State Medical University
named after I. Ya. Horbachevsky»
(Ternopil, Ukraine)

Summary. The results of study of the relationship of adiponectin and basic metabolic disorders in children with overweight and obesity aged 10–17 years were showed in the article. Hypoadiponectinemia is typical for all children with overweight and obesity. Adiponectin has a positive effect on carbohydrate and lipid metabolism by reducing of effects of insulin resistance, hyperinsulinemia, and antiatherogenic effect (reduction the level of total cholesterol, serum low-density lipoprotein, non-HDL-cholesterol and atherogenic coefficient).

Keywords: adiponectin, obesity, overweight, children.