

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛЕПТИНА И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ



Гарифулина Лиля Маратовна

Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

СЕМИЗЛИГИ БОР БОЛАЛАРДА ЛЕПТИН ВА УГЛЕВОДЛАР АЛМАШИНУВИНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ

Гарифулина Лиля Маратовна

Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

FEATURES OF LEPTIN AND CARBOHYDRATE METABOLISM IN CHILDREN WITH OBESITY

Garifulina Lilya Maratovna

Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: info@sammu.uz

Резюме. Экзоген-конституционал семизлиги бор бўлган 58 нафар болада углевод алмашинуви ва қонда лептин миқдори ўрганилди. Болалар ва ўсмирларда семизлик, базал лептин миқдорининг салмоқли ошиши билан бирга келиши, шу билан бирга лептин миқдори семизлик даражаси ва шакли билан боғлиқ эканлиги аниқланган, абдоминал семизлиги бор болаларда бир хил типда ривожланган семизлиги бор болаларга нисбаттан лептиннинг миқдори устунлик қилган. Лептин миқдори болаларнинг жинсига ва жинсий ривожланиши босқичига боғлиқлиги, яъни пубертат ёшидаги қизларда унинг миқдори юқори бўлиши аниқланган. Семизлиги бор болаларда базал лептин миқдорининг ошиши, гиперинсулинемия ва тўқималарнинг инсулинга сезувчанлигининг пасайиши билан корреляцион бир бирига боғлиқ, бу ҳолатни инсулинрезистентликнинг қўшимча маркери сифатида кўриб чиқиш мумкин.

Калит сўзлар: семизлик, болалар, лептин, инсулинорезистентлик.

Abstract. 58 children with exogenous constitutional obesity were examined, carbohydrate metabolism and blood leptin levels were studied. It was revealed that obesity in children and adolescents is accompanied by a significant increase in basal leptin production, while the level of leptin depends on the degree of obesity and the form of obesity, prevailing in children with the abdominal type of obesity compared to the uniform type. Leptin levels also depended on gender and stage of sexual development, having the highest values in girls at puberty. In obese children, increased basal leptin levels correlated with hyperinsulinemia and decreased tissue sensitivity to insulin, which can be considered an additional marker of insulin resistance.

Key words: obesity, children, leptin, insulin resistance.

Актуальность проблемы: Детское ожирение является растущей глобальной проблемой общественного здравоохранения, характеризующейся чрезмерным накоплением жира в организме, что значительно повышает риск заболеваемости и преждевременной смерти. Развитие ожирения в детстве часто сохраняется и во взрослом возрасте, что приводит к хроническим осложнениям со здоровьем и повышенному риску смертности. [1]. Кроме того, ожирение связано с развитием метаболического синдрома, характеризующегося накоплением висцерального жира, инсулинорезистентностью и дислипидемией которые спо-

собствуют развитию диабета и сердечно-сосудистых заболеваний [2].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) составил прогноз, по которому к 2025 году число детей с избыточным весом и/или ожирением во всем мире достигнет 70 миллионов, при этом, к 2030 году данное количество достигнет 250 миллионов детей и подростков в возрасте 5–19 лет [3].

На сегодняшний момент проводится ряд научных работ по изучению причинного фактора развития ожирения и его последствий, одним из факторов играющих роль в метаболизме человека при ожирении является лептин. Лептин является

пептидом, состоящим из 145 аминокислотных остатков и имеющим внутримолекулярную дисульфидную связь между С-концевым остатком цистеина и цистеином в положении 117. Лептин является секретлируемым продуктом ОВ-гена и продуцируется адипоцитами подкожно-жировой клетчатки, а также синтезируется в плаценте и желудке. По своей структуре он близок к первому классу цитокинов. Основная роль лептина – обеспечение афферентной сигнализации в ЦНС о количестве жировой ткани.

Лептин играет решающую роль в энергетическом гомеостазе, регуляции массы тела и метаболизме. Лептин, иногда называемый гормоном сытости, служит сигналом для мозга, указывая на достаточные запасы энергии в организме и помогая регулировать аппетит. высвобождается, чтобы сообщить мозгу, что нужно прекратить есть. Этот гормон имеет решающее значение для поддержания энергетического баланса и регулирования веса тела [4,5]

В связи с выше перечисленным мы поставили перед собой цель: изучить уровень лептина во взаимосвязью с типом ожирения и патологией углеводного обмена у детей с экзогенно конституциональным ожирением.

Материал и методы: общеклиническое и биохимическое исследование проведено 58 детям с экзогенно-конституциональным, алиментарным ожирением и 20 детей контрольной группы с нормальной массой тела. Исследования проводились на базе семейных поликлиник города Самарканда (Узбекистан).

Антропометрические исследования проводились с использованием стандартных измерительных приборов (ростомер напольный и медицинские весы). Антропометрические измерения включали в себя: рост, массу тела, окружность талии и бедер. Сравнение полученных данных и оценку физического развития проводили по центильным таблицам возрастного и гендерного распределения ВОЗ роста и массы тела для детей 5-19 лет. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали на основании измерений. Результаты оценивались с использованием стандартных отклонений ИМТ (SDS) и Z-score в соответствии с рекомендациями ВОЗ [7]. Окружность талии (ОТ) измеряли в средней точке между гребнем подвздошной кости и реберной дуги в средней подмышечной линии в положении стоя в конце полного выдоха, результата сравнивали с процентильным распределением окружности талии (см) у мальчиков и девочек в возрасте от 2 до 18 лет (ВНОК 2009) [8].

В соответствие с поставленными задачами все дети основной группы были разделены на 3 группы: I группа - 19 детей имела ИМТ +1,0 до +2,0 SDS, т.е. дети имели ИМТ характеризующих избыточную массу тела, средний ИМТ составил

22,07±0,39 ($p<0,01$ по сравнению с контрольной группой), а средние цифры стандартного отклонения SDS находились в пределах 1,73±0,05, что также было достоверно отличимое от контрольной группы ($p<0,01$).

II группа - 23 человека, включала детей с ИМТ $>+2<+3$ SDS, что было соответственно I-II группе ожирения, средний ИМТ у детей данной группы (26,88±0,64) достоверно превышал, как показатели контрольной группы ($p<0,01$), так и показатели ИМТ детей I группы ($p<0,01$).

Стандартное отклонение (SDS) ИМТ в данной группе, соответствовало выбранному диапазону в среднем составляя 2,57±0,03, что превышало показатели стандартного отклонения контрольной групп ($p<0,01$) и группы детей с избыточной массой тела ($p<0,01$).

III группа 16 детей с ИМТ $\geq+3$ SDS, что соответствовало III степени ожирения и выше, при средних показателях ИМТ - 33,13±0,72, что имело достоверное различие как по сравнению с I группой ($p<0,01$) и II группой ($p<0,01$), также соответственно стандартное отклонение ИМТ было выше как по сравнению с I группой ($p<0,01$) так и по сравнению со второй ($p<0,01$).

Представленные данные характеризуют достоверные различия по массе тела в исследуемых группах, тогда как возраст, разделение по гендерному признаку, не имело статистических различий.

Для анализа роли полового созревания, обследуемые дети основной и контрольной групп были разделены по наличию старта полового развития на группы допубертата (Tanner I) и группы со стартом и продвижением пубертата (Tanner II-IV).

Концентрацию глюкозы в сыворотке крови определяли глюкозооксидазным методом. Холестерин (ХС), холестерин крови высокой плотности (ЛПВП) определяли с помощью ферментативного метода. ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) определяли по формулам Фридвальда. Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с расчетом индексов ИР НОМА_R по формулам.

Определение лептина проведено иммуноферментным методом на аппарате HumaReader HS, с помощью тест систем Human LEPTIN ELISA Kit (производства Elabscience USA).

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере программой Statistica 10. Применялись методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с определением средней арифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), отно-

сительных величин (частота, %). Статистическая значимость полученных измерений определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P).

Результаты исследования: при сравнительной оценке показателей углеводного обмена в зависимости от ИМТ выявлено, что степень частоты нарушений углеводного обмена имела тесную взаимосвязь с ним. При этом в общей структуре обследованных детей нарушения углеводного обмена в общей группе детей с избыточной массой тела и ожирением встречались у 28 детей (48,2%), при этом один вариант нарушений углеводного обмена встречался у 1/6 всей выборки детей с высокой массой тела: 10 детей и подростков (17,2%), два варианта у 12 (20,6%), три варианта - у 12 детей и подростков (20,6%), и у 1/10 детей основной группы (6 детей, 10,3%) встречалась патология по четырем параметрам углеводного обмена, что составило группу риска развития у данной группы детей сахарного диабета II типа. Нарушение углеводного метаболизма встречалось во всех группах с превышением массы тела от нормативных величин, при этом со значительной, достоверной частотой в группе с ИМТ $\geq +3$ SDS.

Так, при проведении стандартного глюкозотолерантного теста, нарушения углеводного обмена выявлены с наибольшей частотой в группе с ожирением 3 степени (ИМТ $\geq +3$ SDS), где наряду тощаковой гипергликемией встречающейся у трети детей данной группы 7 (36,8%), выявлена нарушение толерантности к глюкозе у 8 (50,0%), что говорило о скрытом характере нарушения углеводного обмена у детей, при этом у части пациентов имели место и гипергликемия натощак, и гликемия выше 7,9 ммоль через 2 часа после нагрузки глюкозой. Полученные данные имели достоверный характер по сравнению с детьми с избыточной массой тела (ИМТ +1,0 до +2,0 SDS) как в отношении тощаковой гипергликемии (2 детей - 10,5%; $p < 0,01$) так и в отношении нарушения толерантности к глюкозе (3 детей - 15,8%; $p < 0,001$), тогда как в сравнении с результатами группы детей с 1 и 2 степенью ожирения (ИМТ $> +2 < +3$ SDS), доверительные границы наблюдались только при сопоставлении с положительным глюкозотолерантным тестом (7 детей - 30,4%; $p < 0,05$).

У детей данной группы (ИМТ $\geq +3$ SDS) также был выявлен высокий гликированный гемоглобин 4 (20%), при этом у части детей (2 детей; 12,5%) он был единственным поражением углеводного метаболизма, что является свидетельством нарушением углеводного метаболизма не выявленных при проведении глюкозотолерантного теста. Частота повышения уровня гликированного гемоглобина достоверно превысила показатели детей с избыточной массой тела (1

ребенок - 5,2%; $p < 0,01$) и не значительно различалась со 2 группой детей (ИМТ $> +2 < +3$ SDS) (3 детей - 13,04%; $p > 0,1$).

У детей данной группы отмечалась большая частота детей с высокими показателями иммунореактивного инсулина, уровень которого не превышал референсных значений, но был на порядок выше по сравнению с показателями других больных детей. В качестве порога высокого уровня иммунореактивного инсулина нами был принят уровень выше 70 пмоль/л.

Таким образом высокие показатели иммунореактивного инсулина встречались у большей половины детей 3 группы - 10 (62,5%), при этом показатель индекса ИР НОМА_R в 50% случаев (у 8 детей) имел показатели превышающий пороговое значение в 3,2, что говорит о том, что не смотря на уровень иммунореактивного инсулина в пределах нормы, в сочетании с высоким уровнем тощаковой глюкозы у данной категории больных сформировалась инсулинорезистентность.

Следует отметить, что как показатель частоты гиперинсулинемии, так и частота показателя высокого индекса ИР НОМА_R был достоверно выше как по сравнению с 1 группой (5 детей 26,3%; $p < 0,01$ и 4 детей 21,05%; $p < 0,001$ соответственно), так и по сравнению со второй группой с 1 и 2 степенью ожирения (7 детей 30,4%; $p < 0,05$ и 5 детей 21,7%; $p < 0,05$ соответственно).

При сравнительной характеристике уровня основных показателей углеводного обмена выявлено, что все средние показатели углеводного обмена не выходили за пределы доверительных границ. При этом показатели детей и подростков с 3 степенью ожирения и выше (ИМТ $\geq +3$ SDS) имели достоверный более высокий уровень по сравнению с показателями других групп.

Нами также проанализировано состояние углеводного метаболизма в зависимости от гендерных различий. Выявлено, что у мальчиков отмечалось преобладание частоты случаев всех видов нарушений углеводного обмена, при этом с наиболее высокой частотой отмечалась гиперинсулинемия 14 (43,75%) и нарушение толерантности к глюкозе 12 (37,5%), у девочек также наблюдались случаи нарушения толерантности к глюкозе 8 (30,7%) и высокого инсулина 7 (26,9%), с наибольшей частотой по сравнению с другими видами нарушения углеводного обмена, но следует отметить, что вся разница между мальчиками и девочками, по всем видам патологии углеводного метаболизма была статистически не достоверной.

При изучении частоты наблюдений патологии углеводного метаболизма в зависимости от стадии полового развития детей выявлено, что у

детей пубертатного возраста высокий уровень тощачевой глюкозы 16 (45,7%), гиперинсулинемия 17 (48,57%) и, в особенности нарушение толерантности к глюкозе 17 (48,57%) диагностированы значительно чаще по сравнению с детьми препубертатного периода (3 детей 13,0%; 5 детей 21,73%, и 4 детей 17,39% соответственно). При этом разница была достоверной между уровнем тощачевой гипергликемии ($p < 0,001$), нарушением толерантности к глюкозе ($p < 0,001$), и высоким индексом ИР НОМА_R ($p < 0,001$).

Таким образом, при анализе уровня углеводного метаболизма выявлено, что у детей и подростков, страдающих избыточной массой тела и ожирением, частота патология углеводного обмена зависела от степени жировой массы в организме ребенка, при этом наибольшую частоту имел гликированный гемоглобин, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, при этом у подростков мужского пола преобладали гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, которые также возрастали в период полового созревания и преобладали у детей и подростков мужского пола.

Средние показатели углеводного обмена находились в пределах референсных значений, но уровень показателей детей достоверно друг с другом различался, и достоверно превышал показатели группы контроля (табл. 1).

Известен тот факт, что у взрослых с ожирением уровень лептина гораздо выше, чем у лиц с

нормальной массой тела, подобные данные также были получены и при обследовании детей и подростков с ожирением [4,5]. При анализе уровня лептина Наши данные показали, что уровень лептина прогрессивно увеличивался соответственно увеличению массы тела, и достоверно превысил показатели детей группы контроля. Так у детей с избыточной массой тела лептин составил $20,14 \pm 2,11$ ng/ml ($p < 0,05$ по сравнению с контролем), у детей с 1 и 2 степенью ожирения $26,98 \pm 2,15$ ng/ml ($p < 0,01$ по сравнению с контролем), и в группе с 3 степенью ожирения уровень лептина имел наибольшие значения $32,3 \pm 2,28$ ng/ml ($p < 0,01$ по сравнению с контролем). Также нами была выявлена положительная, статистически значимая корреляция между уровнем лептина и ИМТ ($r = 0,601$; $p < 0,05$). Также и при проведении соответствия уровня лептина от формы ожирения выявлено, что при абдоминальном типе ожирения уровень лептина был статистически достоверно больше по сравнению с его равномерным типом ($24,77 \pm 2,03$ ng/ml и $36,4 \pm 1,89$ ng/ml; $p < 0,05$).

Известно, что у взрослых в регуляции секреции лептина участвуют половые гормоны: андрогены ингибируют, а эстрогены стимулируют продукцию лептина [4]. Поэтому уровень лептина у женщин выше, чем у мужчин [6].

Таблица 1. Средние показатели углеводного метаболизма и уровня лептина в группах сравнения

Показатели	I группа n= 19	II группа n= 23	III группа n= 16	контрольная группа n= 30
Глюкоза натощак; ммоль/л	4,91±0,10	4,92±0,12	5,19±0,12*	4,02±0,10
Глюкоза через 120' после нагрузки	7,17±0,15^	7,44±0,11	7,77±0,19*	6,24±0,07
Гликированный гемоглобин (HbA1c ;%)	5,01±0,13^^	5,13±0,11°	6,12±0,11*	4,48±0,06
Инсулин (пмоль/л)	39,58±2,17^^	49,18±1,87°	66,15±1,65*	17,44±0,52
Индекс ИР НОМА _R (ус. ед)	1,24±0,18^^	1,69±0,19°	2,14±0,16*	0,44±0,01
Лептин (ng/ml)	20,14±2,11	26,98±2,15	32,3±2,28*^^	8,01±1,10

Примечание: * - достоверность контрольной группы к III группе (* - $P < 0,0001$)

^ - достоверность данных I группы ко III группе (^ - $P < 0,05$; ^^ - $P < 0,01$)

° - достоверность данных II группы к III группе (° - $P < 0,05$; °° - $P < 0,01$)

Таблица 2. Показатели уровня лептина у детей в зависимости от пола и стадии полового развития (ng/ml)

	Основная группа n=58	Контрольная группа n=20
Мальчики всего; n=32	23,03±1,37*	3,8±0,97
Мальчики препубертат; n=12	26,24±1,56*	4,87±0,39
Мальчики пубертат; n=20	22,19±1,98*	2,59±0,43
Девочки всего; n=26	32,29±2,36*	9,21±1,48
Девочки препубертат; n=11	26,22±2,63*	8,01±1,10
Девочки пубертат; n=15	36,19±2,16*	8,01±1,10

* - $P < 0,05$ достоверность по отношению к группе контроля

При сравнении уровней лептина у мальчиков и девочек контрольной группы мы установили, что у мальчиков уровень лептина достоверно ниже, чем у девочек ($3,8 \pm 0,97$ и $9,21 \pm 1,48$ ng/ml соответственно; $p < 0,05$). В основной группе средние уровни лептина у мальчиков и девочек также различались ($23,03 \pm 1,38$ и $32,12 \pm 2,19$ ng/ml соответственно) (табл. 2).

Анализ зависимости уровней лептина от стадии полового развития в контрольной группе выявил ряд закономерностей. У мальчиков максимальный уровень лептина зарегистрирован препубертатном периоде ($26,24 \pm 1,56$ ng/ml) но достоверно не отличался от показателей в пубертатном периоде ($22,19 \pm 1,98$ ng/ml; $p > 0,05$). У девочек уровень лептина возрастал в зависимости от стадии полового созревания, при этом составил в препубертатном периоде $26,22 \pm 2,63$ ng/ml и $36,19 \pm 2,16$ ng/ml в период пубертата. Эти результаты сходны с результатами авторов, изучавших секрецию лептина у большого числа детей с нормальной массой тела на разных стадиях пубертатного развития [6]. Результаты также показали, что на всех стадиях пубертата уровень лептина у здоровых мальчиков ниже, чем у здоровых девочек [4]. Наряду с половыми гормонами стимулятором секреции лептина является инсулин [4]. Поэтому многие авторы считают, что гиперлептинемия при ожирении вызвана гиперинсулинемией. Наши результаты показывают, что у детей и подростков с ожирением наряду с высоким уровнем лептина отмечается и значительное повышение продукции инсулина. При этом усиливается не только базальная, но и стимулированная глюкозой секреция инсулина. Корреляционный анализ выявил взаимосвязи между уровнем лептина и базальным уровнем инсулина ($r = 0,578$; $p < 0,05$) и между уровнем лептина и НОМА_R . ($r = 0,516$; $p < 0,05$). Эти результаты позволяют предполагать, что гиперлептинемия у детей и подростков с ожирением, как и гиперинсулинемия, связана с инсулинорезистентностью и может служить дополнительным маркером этого состояния.

Выводы 1. Ожирение у детей и подростков сопровождается значительным усилением базальной продукции лептина, при этом уровень лептина зависит от степени ожирения и формы ожирения, преобладая у детей с абдоминальным типом ожирения по сравнению с равномерным типом.

2. Уровень лептина зависит от пола и стадии полового развития, имея наибольшие значения у девочек в стадии пубертата.

3. У детей с ожирением повышение базального уровня лептина коррелирует с гиперинсулинемией и снижением чувствительности тканей к инсулину. Таким образом, гиперлептинемия у детей и подростков может рассматриваться как дополнительный маркер инсулинорезистентности.

Литература:

1. Абдувакилов Ж. У., Ризаев Ж. А. Оценка метаболических и гуморальных факторов крови у больных хроническим генерализованным пародонтитом ассоциированной метаболическим синдромом // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – №. 4 (1). – С. 275-278.
2. Ризаев Ж. А. и др. Роль педиатрического факультета самаркандского государственного медицинского университета в подготовке кадров // Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований. – 2022. – №. SI-1.
3. Ризаев Ж. А. и др. Значение коморбидных состояний в развитии хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста // Достижения науки и образования. – 2022. – №. 1 (81). – С. 75-79.
4. Kubaev A. S. et al. Patients associated injuries with fractures of the maxillofacial region: 118 patients review // Достижения науки и образования. – 2022. – №. 1 (81). – С. 90-94.
5. Haddawi, Karrar Haider; Al-Ziaydi, Ahmed Ghdban; Al-Khalidi, Fatima Abd Al-Kathem. The role of adipokines and ghrelin in interactions and clinical implications in childhood obesity. Journal of Education and Health Promotion 13(1):40, January 2024. | DOI: 10.4103/jehp.jehp_972_23
6. Shlomit Shalitin; Galia Gat-Yablonski. Associations of Obesity with Linear Growth and Puberty. Horm Res Paediatr (2022) 95 (2): 120–136.
7. Всемирная организация здравоохранения. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень № 311. Январь 2015 г.
8. Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. Москва. - 2009. С. 392.)

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛЕПТИНА И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Гарифулина Л.М.

Резюме. *Обследовано 58 детей с экзогенно- конституциональным ожирением, исследован углеводный обмен и уровень лептина крови. Выявлено, что ожирение у детей и подростков сопровождается значительным усилением базальной продукции лептина, при этом уровень лептина зависит от степени ожирения и формы ожирения, преобладая у детей с абдоминальным типом ожирения по сравнению с равномерным типом. Уровень лептина также имел зависимость от пола и стадии полового развития, имея наибольшие значения у девочек в стадии пубертата. У детей с ожирением повышение базального уровня лептина коррелировало с гиперинсулинемией и снижением чувствительности тканей к инсулину, что может рассматриваться как дополнительный маркер инсулинорезистентности.*

Ключевые слова: *ожирение, дети, лептин, инсулинорезистентность.*