

Регуляція ліпідно-вуглеводного метаболізму у підлітків з надлишковою вагою та ожирінням

Т.В.Чайченко

Харківський національний медичний університет, кафедра педіатрії №1 та неонатології
Харків, Україна

У статті наведені результати обстеження 96 підлітків з надлишковою вагою та ожирінням, які були розподілені на групи згідно зі стандартними відхиленнями від медіани індексу маси тіла. У всіх обстежених досліджені рівні глюкози та імунореактивного інсуліну, ліпідний профіль, концентрації вільних жирних кислот, лептину, адіпонектину та TNF- β у венозній крові натще. Додатково проводився розрахунок наступних сурогатних коефіцієнтів: НОМА, лептин/адіпонектин, Лептин/вільні жирні кислоти, адіпонектин/вільні жирні кислоти, НОМА/адіпонектин, НОМА/вільні жирні кислоти, TNF- β /адіпонектин, TNF- β /лептин, TNF- β /НОМА, TNF- β /вільні жирні кислоти. Визначено зростання інсулінорезистентності на тлі збільшення концентрації вільних жирних кислот у крові та ознак помірної проатерогенної дисліпидемії на тлі підвищеного рівня TNF- β , що супроводжуються прогресивним збільшенням концентрації лептину і тенденцією до зменшення концентрації адіпонектину при ожирінні. Визначено, що при збільшенні маси тіла збільшуються співвідношення лептин/адіпонектин, лептин/TNF- β , лептин/вільні жирні кислоти, TNF- β /вільні жирні кислоти, TNF- β /НОМА, адіпонектин/вільні жирні кислоти, а також НОМА/адіпонектин. Це доводить, що по мірі накопичення маси ефективність базального ліполізу зменшується, TNF- β більш пригнічують інсуліновий сигналінг, ніж вільні жирні кислоти, а компенсаторний ефект адіпонектину відносно зменшується.

Ключові слова: ожиріння, підлітки, ліпіди, вуглеводи, метаболізм, регуляція.

ВСТУП

Жирова тканина регулює енергетичний баланс, метаболізм глюкози та ліпідів шляхом

секреції адіпоцитокінів. За численими даними, саме ефекти адіпоцитокінів є основою порушень енергетичного обміну та формування кардіоваскулярних та інших ускладнень при ожирінні. У зв'язку із цим цілком коректним є уявлення про ожиріння як прояв дисфункції жирової тканини [1].

У 1994 р. J.Friedman виділив лептин – провідний гормон (адіпоцитокін) жирової тканини, що виконує інтеграційну роль в її формуванні [2]. Так, сьогодні відомо, що в ситому стані адіпоцити продукують лептин, який зв'язується зі специфічними рецепторами на поверхні нейронів базомедіального гіпоталамуса, що стимулює продукцію ними проопіомеланокортину, який сприяє продукції β -меланоцитстимулюючого гормону та активує меланокортин-3 та -4 рецептори, чим знижує апетит [3]. При ожирінні встановлено підвищення рівня лептину, яке може бути спричинене центральною лептиновою резистентністю [4] або генетично детермінованими сімейними варіантами лептинового дефіциту, що спричиняють недостатнє пригнічення апетиту з формуванням морбідного ожиріння [5]. Повідомляють, що концентрація лептину прямо пропорційна жировій масі [6]. Доведено, що лептинові рецептори розташовані не тільки в гіпоталамусі, а також презентовані на різноманітних тканинах організму, що спричиняє численні наслідки лептинової резистентності [7].

Відомо, що збільшення концентрації лептину призводить до підвищення оксидатії жирних кислот та ліполізу триацилгліцеридів завдяки підвищенню фосфориляції АМФ протеїнкінази [8], що дозволило міркувати про компенсаторний антистеатозний ефект лептину. У той же час повідомляють, що означений ефект зберігається лише на початкових стадіях ожиріння, тоді як пізніше формуються лептинорезистентність та/або лептинодефіцит з формуванням ліпотоксичності [9], яка до того ж підтримується інсулінорезистентністю [10].

Адіпонектин — цитокин, що продукується адіпоцитами, плазменна концентрація якого складає 3-30 мкг/мл [11]. Провідним ефектом адіпонектину вважають підвищення інсулін-сенситивності в інсулінзалежних тканинах (скелетні м'язи, печінка, жирова тканина) за рахунок підвищення окисації жирних кислот, а також збільшення витрат енергії та редукцію продукції глюкози в печінці [12, 13]. Встановлено, що рівень адіпонектину асоціюється з ожирінням як у дорослих осіб, так і дітей [14, 15]. Адекватна продукція адіпонектину залежна від функціональної активності інсулінових рецепторів [16]. До того ж повідомляють про протиатерогенну функцію адіпонектину — його здібність до послаблення індукованої ростовими факторами проліферації в гладких м'язах, що пригнічує формування «пінних» клітин [17], а також наявність вазодилататорного ефекту, протилежного по відношенню до ендотелін-1-стимульованої вазоконстрикції [18]. Таким чином, фізіологічні ефекти адіпонектину можна розглядати як компенсаторні з точки зору протекції відносно кардіоваскулярного ризику.

TNF- β — цитокин, що секретується адіпоцитами, впливає на енергетичний баланс і гомеостаз глюкози та спричиняє інсулінорезистентність [19]. Підвищення рівня TNF- β спостерігається в осіб з ожирінням, причому його концентрація залежить від ступеня ожиріння та інсулінорезистентності [20]. Розрізняють як прямий [21], так і непрямий [22] вплив TNF- β на інсулінові сигнали. Непрямий відбувається через фосфорилізацію інсулін-рецептор-субстратного протеїна (IRS), що потребує наявності протеїнкіназ JNK-1 та MAP4K4. Причому MAP4K4 розглядається в якості ініціального медіатора сигнальних шляхів інгібіторного ефекту TNF- β на інсулінзалежний транспорт глюкози в жировій тканині та скелетних м'язах. Оскільки TNF- β впливає на рецептор peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ) на різних рівнях — транскрипційному, трансляційному та обміну PPAR γ mRNA і протеїну, взаємини TNF- β та PPAR γ розглядаються в якості ключового моменту сполучення між запаленням і адіпоцитарною дисфункцією [23].

Іншим важливим ефектом TNF- β визнаний вплив на процеси ліполізу, що пов'язують з послабленням антиліполітичної дії інсуліну шляхом редукції інсулінової рецепції, пригнічення функції та експресії перліпіну зі сприянням асоціації гормончутливої ліпази

та тригліцеридів у ліпідні краплі [24]. Таким чином, загальні ефекти TNF- β такі: стимуляція ліполізу, інгібіція естерифікації СЖК в тригліцериди шляхом пригнічення PPAR γ , подальше збільшення рівня циркулюючих ВЖК.

Інформація щодо взаємовпливу різноманітних адіпоцитокінів досить обмежена, більше наголошується на окремих ефектах. Вважають, що рівні лептину, адіпонектину, TNF- β є предикторами наявності дієліпідемії, діабету у тварин. Більш того, наголошується, що збільшення TNF- β в осіб із субклінічною дієліпідемією є вірогідним маркером існування запалення і може бути засобом контролю оптимізації терапії, спрямованої на редукцію антидіабетичних ускладнень [25]. Проте означені паралелі у людей не проводились.

Метою дослідження було вдосконалити діагностику кардіометаболічного ризику, асоційованого з надлишком маси у підлітків, шляхом вивчення регуляції ліпідно-вуглеводного статусу залежно від ступеня надлишку маси.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під наглядом знаходилося 96 підлітків з надлишковою вагою та ожирінням у віці від 10 до 17 років.

Для оцінки стану вуглеводного обміну вивчали рівень глюкози в капілярній крові за глюкозооксидазним методом (Гл₀) та імунореактивного інсуліну імуноферментним методом натще. В якості маркера інсулінорезистентності розраховували індекс НОМА-IR (за Matthews), інсуліночутливості — індекс ISI-FFA.

Для оцінки ліпідного статусу вимірювали рівень загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ), вільних жирних кислот (ВЖК). Рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та рівень ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) встановлювали за допомогою розрахункового методу згідно з формулою Фрідвальда. Оцінку функції жирової тканини проводили за вивченням вмісту лептину, адіпонектину та фактора некрозу пухлин (TNF- β) у венозній крові натще.

Аналіз результатів обстеження проводили за допомогою стандартних методів статистичного аналізу з використанням персонального комп'ютера з пакетом прикладних програм Microsoft Office Excel та STATISTICA 7.

ТАБЛИЦЯ 1

Антропометричні ознаки груп та показники ліпідного та вуглеводного статусів підлітків залежно від ступеня надлишку маси ($M \pm m$)

| Показник | 1 група ± 1 -2СВ n=18 | 2 група ± 2 -3 СВ n=47 | 3 група $\pm >3$ СВ n=31 | Вірогідність різниці між групами |
|-------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|--|
| Середній вік, років | 14,29 \pm 0,41 | 14,45 \pm 0,24 | 14,18 \pm 0,42 | $p_{1,2} > 0,05$; $p_{2,3} > 0,05$; $p_{1,3} > 0,05$ |
| % дівчат | 42,3 \pm 9,5 | 34,6 \pm 5,5 | 47,5 \pm 7,9 | $p_{1,2} > 0,05$; $p_{2,3} > 0,05$; $p_{1,3} > 0,05$ |
| Маса тіла, кг | 70,9 \pm 4,19 | 90,37 \pm 2,41 | 105,91 \pm 3,86 | $p_{1,2} < 0,01$; $p_{2,3} < 0,01$; $p_{1,3} < 0,01$ |
| ІМТ, кг/м ² | 25,08 \pm 0,41 | 30,05 \pm 0,37 | 36,34 \pm 0,79 | $p_{1,2} < 0,01$; $p_{2,3} < 0,01$; $p_{1,3} < 0,01$ |
| ОТ/ОС, у.о. | 0,91 \pm 0,02 | 0,97 \pm 0,01 | 1,01 \pm 0,03 | $p_{1,2} < 0,01$; $p_{1,3} < 0,01$; $p_{2,3} < 0,01$ |
| ОТ/зріст, у.о. | 0,45 \pm 0,05 | 0,59 \pm 0,02 | 0,69 \pm 0,01 | $p_{1,2} < 0,05$; $p_{2,3} < 0,01$; $p_{1,3} < 0,01$ |
| Загальний холестерин, ммоль/л | 4,10 \pm 0,09 | 4,13 \pm 0,05 | 4,67 \pm 0,07 | $p_{1,2} > 0,05$; $p_{2,3} < 0,01$; $p_{1,3} < 0,01$ |
| ТГ, ммоль/л | 1,17 \pm 0,06 | 1,24 \pm 0,03 | 1,36 \pm 0,04 | $p_{1,2} > 0,05$; $p_{2,3} < 0,05$; $p_{1,3} < 0,01$ |
| ЛПВЩ, ммоль/л | 1,1 \pm 0,02 | 1,14 \pm 0,03 | 1,1 \pm 0,02 | $p_{1,2} > 0,05$; $p_{2,3} > 0,05$; $p_{1,3} > 0,05$ |
| ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,56 \pm 0,03 | 0,57 \pm 0,02 | 0,65 \pm 0,02 | $p_{1,2} > 0,05$; $p_{2,3} < 0,05$; $p_{1,3} < 0,05$ |
| ЛПНЩ, ммоль/л | 2,46 \pm 0,05 | 2,48 \pm 0,04 | 2,66 \pm 0,08 | $p_{1,2} > 0,05$; $p_{2,3} < 0,05$; $p_{1,3} < 0,01$ |
| ВЖК, ммоль/л | 0,35 \pm 0,002 | 0,43 \pm 0,02 | 0,51 \pm 0,03 | $p_{1,2} < 0,01$; $p_{2,3} > 0,05$; $p_{1,3} < 0,01$ |
| Глюкоза натще, ммоль/л | 4,50 \pm 0,11 | 4,46 \pm 0,09 | 4,93 \pm 0,21 | $p_{1,2} > 0,05$; $p_{2,3} < 0,05$; $p_{1,3} > 0,05$ |
| Інсулін натще, мкМЕ/мл | 18,21 \pm 1,48 | 23,26 \pm 0,81 | 26,17 \pm 0,62 | $p_{1,2} < 0,01$; $p_{2,3} < 0,05$; $p_{1,3} < 0,01$ |
| НОМА, у.о | 3,75 \pm 0,32 | 4,63 \pm 0,17 | 5,51 \pm 0,41 | $p_{1,2} > 0,05$; $p_{2,3} < 0,05$; $p_{1,3} < 0,01$ |
| ISI-FFA, у.о | 0,30 \pm 0,015 | 0,26 \pm 0,01 | 0,22 \pm 0,01 | $p_{1,2} < 0,05$; $p_{2,3} < 0,05$; $p_{1,3} < 0,01$ |
| Лептин, нг/мл | 33,49 \pm 2,04 | 38,06 \pm 1,16 | 44,91 \pm 1,7 | $p_{1,2} > 0,05$; $p_{2,3} < 0,01$; $p_{1,3} < 0,01$ |
| Адіпонектин, нг/мл | 16,74 \pm 0,42 | 14,55 \pm 0,37 | 14,81 \pm 0,35 | $p_{1,2} < 0,05$; $p_{2,3} > 0,05$; $p_{1,3} < 0,05$ |
| TNF- β , пг/мл | 49,45 \pm 4,01 | 43,81 \pm 2,18 | 45,29 \pm 2,4 | $p_{1,2} > 0,05$; $p_{2,3} > 0,01$; $p_{1,3} > 0,01$ |

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Обстежені розподілені на групи згідно з перцентильним значенням індексу маси тіла (ІМТ) з урахуванням стандартних відхилень (СВ) для статі і віку за критеріями ВООЗ. 1 група – ІМТ 85-97 перцентиль (± 1 -2 СВ), 2 група – ІМТ більш ніж 97 перцентиль (± 2 -3 СВ), 3 група – ІМТ більш ніж 97 перцентиль ($\pm > 3$ СВ). Групи ретельно збалансовано з метою нівелювання вікових та гендерних особливостей впливу на результати дослідження. Базисні клінічні та метаболічні характеристики груп наведені в табл. 1.

Як видно з наведених узагальнених даних табл. 1, всі обстежені мали абдомінальний тип жировідкладення стосовно відношення обводу талії (ОТ) до обводу стегон (ОС) та ОТ до зросту. В усіх групах наявні ознаки дісліпідемії, що характеризується підвищенням (85-97 перцентиль) рівнем ТГ, та зниженням концентрації ЛПВЩ (85-97 перцентиль) при нормальному рівні ЗХ в 1 і 2 групах та помірним підвищенням його вмісту (85-97 перцентиль) в 3

групі, що, за літературними даними, асоціюється з проатерогенним потенціалом. При цьому концентрація ВЖК вірогідно зростала від групи до групи, але не перевищувала 97 перцентиль. Рівень інсуліну крові натще перевищував рекомендоване значення в усіх групах і поступово достовірно збільшувався при нормальній концентрації глюкози. При цьому значення НОМА-IR збільшувалось, а значення ISI-FFA вірогідно зменшувалось від групи до групи одночасно зі збільшенням ІМТ.

Нами зареєстроване вірогідне поступове збільшення концентрації лептину крові. Причому базовий рівень у групі з надлишковою масою значно перевищував рекомендований граничний рівень у 10 нг/мл, вище якого доведений ризик формування кардіоваскулярних ускладнень [26].

Цікавим представляється відсутність достовірної різниці між групами щодо рівнів TNF- β . При цьому загальний рівень TNF- β перевищував граничне значення 20 пг/мл [19-20]. У той же час концентрації адіпонектину не про-

ТАБЛИЦЯ 2

Метаболічні співвідношення складових ліпідно-вуглеводного метаболізму у підлітків залежно від ступеня надлишку маси (log, M±m)

| Показник | 1 група ±1-2СВ n=18 | 2 група ±2-3 СВ n=47 | 3 група ±>3 СВ n=31 | Вірогідність різниці між групами |
|---------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|--|
| Лептин/адіпонектин | 1,28±0,03 | 1,385±0,02 | 1,41±0,02 | p _{1,2} <0,05; p _{2,3} >0,05; p _{1,3} <0,01 |
| TNF-б/ВЖК | 4,12±0,319 | 5,377±0,389 | 6,427±0,327 | p _{1,2} <0,05; p _{2,3} <0,05; p ₁ <0,01 |
| TNF-б/НОМА | 1,76±0,107 | 2,59±0,08 | 2,93±0,15 | p _{1,2} <0,001; p _{2,3} <0,05; p _{1,3} <0,001 |
| TNF-б/ISI-FFA | 3,33±0,17 | 2,34±0,08 | 2,94±0,27 | p _{1,2} >0,05; p _{2,3} >0,05; p _{1,3} >0,05 |
| TNF-б/лептин | 1,11±0,027 | 1,04±0,01 | 1±0,013 | p _{1,2} >0,05; p _{2,3} >0,05; p _{1,3} >0,05 |
| TNF-б/адіпонектин | 1,41±0,045 | 1,42±0,02 | 1,4±0,02 | p _{1,2} >0,05; p _{2,3} >0,05; p _{1,3} >0,05 |
| НОМА/адіпонектин | 0,90±0,058 | 0,614±0,016 | 0,576±0,03 | p _{1,2} <0,01; p _{2,3} >0,05; p _{1,3} >0,05 |
| ISI-FFA/адіпонектин | 0,46±0,025 | 0,669±0,02 | 0,59±0,03 | p _{1,2} <0,01; p _{2,3} >0,05; p _{1,3} <0,05 |
| Адіпонектин/ВЖК | 2,97±0,25 | 3,793±0,265 | 4,536±0,49 | p _{1,2} <0,05; p _{2,3} >0,05; p _{1,3} <0,01 |
| НОМА/ВЖК | 2,57±0,17 | 2,19±0,17 | 2,38±0,33 | p _{1,2} >0,05; p _{2,3} >0,05; p _{1,3} >0,05 |
| Лептин/ВЖК | 3,83±0,34 | 5,31±0,39 | 6,47±0,37 | p _{1,2} <0,05; p _{2,3} <0,05; p _{1,3} <0,01 |

демонстрували драматичного зниження відносно популяційних значень [11], але в групі з надлишковою масою були вірогідно вище, ніж при ожирінні. За такою інформацією досить складно робити висновки про спрямованість метаболічних зсувів. Тому для встановлення метаболічних взаємодій в групах нами був проведений додатковий розрахунок ймовірних патогенетично обґрунтованих співвідношень. Для цього результати попереднього дослідження були прологарифмовані з метою отримання нормального розподілу даних та вчислені відповідні коефіцієнти (табл. 2).

Результати виконаного аналізу демонструють, що відношення лептин/адіпонектин вірогідно збільшується від групи до групи за рахунок зростання лептину. Тобто всі ймовірні ефекти прямої пошкоджуючої дії лептину не можуть бути компенсовані завдяки адіпопептиновому впливу.

Оскільки теоретично збільшення концентрації TNF-б відбувається з метою блокування синтезу тригліцеридів та підвищення викиду ВЖК з клітин, доцільним представлялось встановлення співвідношень між TNF-б, рівнем ВЖК, рівнями адіпонектину, лептину, а також, враховуючи ймовірний вплив на формування інсулінорезистентності, НОМА та ISI-FFA. Так, відношення TNF-б до ВЖК вірогідно збільшується від групи до групи, незважаючи на приблизно стабільний рівень TNF-б та вірогідне, проте не дуже вагоме в абсолютних значеннях підвищення концентрації ВЖК. Тобто

ймовірність існування зв'язку між даними показниками не викликає сумнівів, проте, на наш погляд, збільшення рівня TNF-б не спричиняє очікуваного ефекту у вигляді пропорційного збільшення викиду жирних кислот з клітини. Враховуючи можливість прямого впливу на чутливість інсулінових рецепторів, вивчили відношення рівня TNF-б до НОМА (як загально-визнаного маркера інсулінорезистентності), що продемонструвало вірогідне зростання показника від групи до групи за рахунок зменшення чутливості до інсуліну. Цікавим представляється відсутність різниці між групами при співвіднесенні TNF-б до іншого індексу інсулінчутливості, що додатково до глюкози та інсуліну враховує концентрацію ВЖК (ISI-FFA). Тобто це може служити підтвердженням факту прямого впливу TNF-б на інсуліновий сигналінг в обхід ВЖК-пов'язаного механізму.

У той же час співвідношення TNF-б/лептин зменшується із-за зростання концентрації лептину, а співвідношення TNF-б/адіпонектин вірогідної різниці поміж групами не становило. Тобто зростає ступінь переваги викиду лептину над викидом TNF-б з адіпоцитів. Прогредіентне вірогідне зростання відношення концентрації лептину до концентрації ВЖК також свідчить про зростання викиду лептину по відношенню до викиду ВЖК. Таким чином, можна думати про неефективність базального ліполізу, оскільки адіпоцити все більше інформують центральні зони про надлишок накопичення жиру. До того ж можна передбачити, що

лептиновий спосіб компенсації більш тривалий у порівнянні з TNF- β -им.

Відсутність різниці між групами відносно співвідношення TNF- β /адіпонектин та вірогідне зменшення НОМА/адіпонектин, ймовірно, доводять неспроможність адіпонектинової компенсації TNF- β -залежних порушень, а також тих, що пов'язані з інсулінорезистентністю.

У той же час вірогідне зростання показника адіпонектин/ВЖК свідчить про достатній викид адіпонектину в порівнянні з флюксом ВЖК з адіпоцитів, незважаючи на підвищення рівня ВЖК в абсолютних значеннях. Про дисбаланс викиду ВЖК та формування інсулінорезистентності також свідчить відсутність різниці між групами за показником НОМА/ВЖК та ISI-FFA/адіпонектин.

Таким чином, складається враження про стадійність вмикання компенсаторно-протосувальних реакцій з боку метаболізму в умовах зростання ІМТ у підлітків. Причому більш ймовірним представляється переважно TNF- β -залежний механізм формування інсулінорезистентності та неефективність даного механізму призводити до адекватної секвестрації ВЖК з адіпоцитів, що є чинником стабільності маси тіла (і навіть її збільшення), у відповідь на що клітини викидають більше лептину. У той же час якщо враховувати клінічну відсутність зниження апетиту, мова йде про подальшу лептинорезистентність із закономірним прямим пошкоджуючим ефектом лептину.

ВИСНОВКИ

1. Використання сурогатних коефіцієнтів більш вірогідно відображує варіанти регуляції ліпідно-вуглеводних співвідношень у підлітків з надлишковою вагою та ожирінням у порівнянні з аналізом результатів прямих вимірювань.

2. Прямі тести констатують факт зростання інсулінорезистентності на тлі збільшення концентрації вільних жирних кислот у крові та помірні ознаки проатерогенної дієліпідемії, що супроводжуються прогресивним збільшенням концентрації лептину, стабільно підвищеним рівнем TNF- β та зменшенням концентрації адіпонектину при ожирінні в порівнянні з надлишковою вагою.

3. Поступове зростання відношення TNF- β та лептину до концентрації ВЖК викриває зв'язок між показниками, є свідченням компенсаторного (проліполітичного) сенсу підвищення прозапальних цитокінів і в той же час доводить його надмірність.

4. При збільшенні маси тіла зростає ступінь переваги викиду з адіпоцитів лептину над викидом TNF- β , що в сукупності з вірогідним збіль-

шенням відношення концентрації лептину до концентрації вільних жирних кислот свідчить про зниження ефективності базального ліполізу на тлі хронічного субклінічного запалення по мірі збільшення маси тіла.

5. Встановлений більш вірогідний вплив TNF- β на пригнічення інсулінового сигналіngu в порівнянні з концентрацією вільних жирних кислот.

6. Ефективність ймовірного компенсаторного ефекту адіпонектину у відповідь на дію TNF- β та лептину зменшується по мірі зростання маси тіла.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bluher M. Adipose tissue dysfunction in obesity // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. — 2009. — Vol. 117 (6). — P. 241-250.
2. Zhang Y., Proenca R., Maffei M. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue // *Nature*. — 1994. — Vol. 372. — P. 425-432.
3. Cowley M.A., Smart J.L., Rubinstein M. et al. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus // *Nature*. — 2001. — Vol. 411. — P. 480-484.
4. Bates S.H., Myers M.G. The role of leptin->STAT3 signaling in neuroendocrine function: an integrative perspective // *J. Mol. Med.* — 2004. — Vol. 82. — P. 12-20.
5. Farooqi I.S., Matarese G., Lord G.M. et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T-cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency // *J. Clin. Invest.* — 2002. — Vol. 110 (8). — P. 1093-1103
6. Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L. et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 334. — P. 292-295.
7. Margetic S., Gazzola C., Pegg G.G., Hill R.A. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2002. — Vol. 26. — P. 1407-1433.
8. Somoza B., Guzman R., Cano V. et al., Induction of cardiac uncoupling protein-2 expression and adenosine 5 - monophosphate-activated protein kinase phosphorylation during early states of diet-induced obesity in mice // *Endocrinology*. — 2007. — Vol. 148. — P. 924-931.
9. Zhou Y.T., Grayburn P., Karim A. et al. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* — 2000. — Vol. 97. — P. 1784-1789.
10. Mazumder P.K., O'Neill B.T., Roberts M.W. Impaired cardiac efficiency and increased fatty acid oxidation in insulin-resistant ob/ob mouse hearts // *Diabetes*. — 2004. — Vol. 53. — P. 2366-2374.
11. Kadowaki T., Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. // *Endocrine Reviews*. — 2005. — Vol. 26. — №3. — P. 439-451.
12. Scherer P.E. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ // *Diabetes*. — 2006. — Vol. 55. — P. 1537-1545.

13. Galic S., Oakhill J.S., Steinberg G.R. Adipose tissue as an endocrine organ // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 316 (2). — P. 129-139.
14. Mi J., Munkonda M.N., Li M. et al. Adiponectin and leptin metabolic biomarkers in chinese children and adolescents // *J. Obes.* — 2010. — P. 892-895.
15. Shaibi G.Q., Cruz M.L., Weigensberg M.J. et al. Adiponectin independently predicts metabolic syndrome in overweight Latino youth // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92 (5). — P. 1809-1813.
16. Semple R.K., Halberg J.N., Burling K. et al. Paradoxical Elevation of High-Molecular Weight Adiponectin in Acquired Extreme Insulin Resistance Due to Insulin Receptor Antibodies // *Diabetes.* — 2007. — Vol. 56. — P. 1712-1717
17. Okamoto Y., Folco E.J., Minami M., et al. Adiponectin inhibits the production of CXC receptor 3 chemokine ligands in macrophages and reduces T-lymphocyte recruitment in atherogenesis // *Circulation Research.* — 2008. — Vol. 102 (2). — P. 218-225.
18. Bussey C.T., Kolka C.M., Rattigan S., Richards S. Adiponectin opposes endothelin-1-mediated vasoconstriction in the perfused rat hindlimb // *Heart.* — 2011. — Vol. 301. — №1. — P. 79-86.
19. Warne J.P. Tumour necrosis factor alpha: a key regulator of adipose tissue mass // *J. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 177. — P. 351-355.
20. Tzanavari T., Giannogonas P., Karalis K.P. TNF-alpha and obesity // *Curr. Dir. Autoimmun.* — 2010. — Vol. 11. — P. 145-56.
21. Biddinger S.B., Kahn C.R. From mice to men: insights into the insulin resistance syndromes // *Ann. Rev. Physiol.* — 2006. — Vol. 68. — P. 123-158.
22. Bouzakri K., Zierath J.R. MAP4K4 gene silencing in human skeletal muscle prevents tumor necrosis factor-6-induced insulin resistance // *J. Biol. Chem.* — 2007. — Vol. 282. — P.7783-7789.
23. Guilherme A., Virbasius J., Puri V., Czech M.P. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* — 2008. — Vol. 9 (5). — P. 367-377.
24. Langin D., Arner P. Importance of TNF6 and neutral lipases in human adipose tissue lipolysis // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 17. — P. 314-320.
25. Margoni A., Perrea D.N., Vlachos I. Et al. Serum Leptin, Adiponectin and Tumor Necrosis Factor-6 in Hyperlipidemic Rats with/without Concomitant Diabetes Mellitus // *Mol. Med.* — 2011. — Vol. 17 (1-2). — P. 36-40.
26. Ren J., Relling D.P. Leptin-induced suppression of cardiomyocyte contraction is amplified by ceramide // *Peptides.* — 2006. — Vol. 27. — P. 1415-1419.

Т.В. Чайченко. Регуляція ліпидно-углеводного метаболізму у підлітків з избыточним весом и ожирением. Харьков, Украина.

Ключевые слова: ожирение, подростки, липиды, углеводы, метаболизм, регуляция.

В статье представлены результаты обследования 96 подростков с избыточным весом и ожирением, которые были распределены на группы в соответствии со стандартными отклонениями от медианы индекса массы тела. У всех об-

следованных исследованы уровни глюкозы и иммунореактивного инсулина, липидный профиль, концентрации свободных жирных кислот, лептина, адипонектина и TNF-6 в венозной крови натощак. Дополнительно проводился расчет следующих суррогатных коэффициентов: НОМА, лептин/адипонектин, лептин/свободные жирные кислоты, адипонектин/свободные жирные кислоты, НОМА/адипонектин, НОМА/свободные жирные кислоты, TNF-6/адипонектин, TNF-6/лептин, TNF-6/НОМА, TNF-6/свободные жирные кислоты. Определено нарастание инсулинорезистентности на фоне увеличения концентрации свободных жирных кислот в крови и признаков умеренной проатерогенной дислипидемии при повышенном уровне TNF-6, сопровождающееся прогрессивным увеличением концентрации лептина и тенденцией к уменьшению концентрации адипонектина при ожирении. Установлено, что при увеличении массы тела возрастают соотношения лептин/адипонектин, лептин/TNF-6, лептин/свободные жирные кислоты, TNF-6/свободные жирные кислоты, TNF-6/НОМА, адипонектин/свободные жирные кислоты, а также НОМА/адипонектин. Это доказывает, что по мере накопления массы эффективность базального липолиза уменьшается, TNF-6 более угнетает инсулиновый сигналинг, чем свободные жирные кислоты, а компенсаторный эффект адипонектина относительно уменьшается.

T. Chaychenko. Regulation of lipid-carbohydrate metabolism in overweight and obese adolescents. Kharkiv, Ukraine.

Key words: obesity, adolescents, lipids, carbohydrates, metabolism, regulation.

The 96 obese and overweight adolescents were divided into groups according to the BMI SD. Levels of glucose and insulin, free fatty acids, leptin, adiponectin and TNF-6 and lipid profile were measured in the venous blood samples. Additionally some surrogate coefficients were calculated: HOMA, leptin / adiponectin, leptin/FFA, adiponectin/FFA, NОМА/adiponectin, HОМА/FFA, TNF-6/adiponectin, TNF-6/leptin, TNF-6/HОМА, TNF-6/FFA. The increasing of insulin resistance and FFA concentrations and moderate atherogenic dyslipidemia, TNF-6, progressive leptin level increasing with a valid trend to adiponectin concentration reducing were determined. It is established that gaining weight is accompanied by the increasing the leptin/adiponectin ratio, leptin/TNF-6 ratio, leptin/FFA ratio, TNF-6/FFA ratio, TNF-6/NОМА ratio, adiponectin/FFA ratio, as well as the HОМА/adiponectin ratio. This proves that the accumulation of mass decreases basal lipolysis efficiency, TNF-6 inhibits insulin signaling more than FFA influence and the compensatory effect of adiponectin is respectively reduced.

Надійшла до редакції 23.09.2011 р.