

## Роль лептину у формуванні метаболічного синдрому в дітей

*Н.М. Громяцька*

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

**Мета** — вивчити зв'язок лептину з основними кластерами метаболічного синдрому: артеріальною гіпертензією, рівнем глюкози, інсулінорезистентністю, показниками ліпідного обміну в дітей із генералізованим ожирінням і надлишковою масою тіла (за рекомендацією WHO, 1998; National Cholesterol Education Program/ Adult Treatment Panel (NCEP/ATP), 2001) та абдомінальним ожирінням (за рекомендацією International Diabetic Federation (IDF), 2007).

**Пацієнти та методи.** Під спостереженням знаходились 168 дітей віком 9–18 років, які сформували три групи: I група – 120 дітей із надлишковою масою тіла та генералізованим ожирінням, II група – 64 дитини з абдомінальним ожирінням, III група – 48 дітей із нормальною масою тіла.

**Результати.** Встановлено, що лептин тісно пов'язаний із надлишковою масою, генералізованим та абдомінальним ожирінням, є чутливим регулятором ліпідного, вуглеводного обміну та артеріального тиску в дітей із надлишковою масою тіла та генералізованим ожирінням, активністю симпатичної нервової системи в дітей з абдомінальним ожирінням.

**Висновки.** Гіперлептинемія та лептинорезистентність є провідними етіопатогенетичними чинниками розвитку і прогресування метаболічного синдрому в дітей. Надлишкова маса тіла та генералізоване ожиріння поряд з абдомінальним ожирінням вважаються базисними ознаками метаболічного синдрому в дітей з урахуванням даних про їх проатерогенний, продіабетогенний вплив та значення у формуванні артеріальної гіпертензії.

**Ключові слова:** метаболічний синдром, кластери, лептин, діти.

### Вступ

Останнім часом інтенсивно вивчається патогенетичне значення лептинемії та лептинорезистентності в патогенезі метаболічного синдрому (МС) та ожиріння, їх вплив на обмін глюкози та ліпідів, розвиток інсулінорезистентності, артеріальної гіпертензії (АГ), абдомінального ожиріння при МС [3, 4, 21]. У літературі це питання залишається дискусійним. Стверджують, що лептин прямо чи опосередковано впливає на комплекс патофізіологічних процесів при МС [32], і гіперлептинемія тісно пов'язана з компонентами МС [41].

Вказують на високу кореляцію генералізованого [33] та абдомінального ожиріння з рівнем лептину [27, 19]. Стверджують, що лептинорезистентність притаманна ожирінню, а концентрація лептину в плазмі прямо пропорційна ступеню ожиріння [18]. Напротивагу Zimmet P. et al. [41], пишуть, що роль лептину в попередженні набирання надлишкової маси тіла є суперечливою.

Не менш дискусійними є дані характеру взаємозв'язку інсуліну та лептину сироватки крові. Вважають, що інсулін-опосередкована секреція лептину тісно пов'язана з надходженням глюкози до адипоцитів, і, навпаки, порушення надходження глюкози приводить до пригнічення синтезу лептину [24].

Наголошують, що однією з функцій лептину в організмі є участь в метаболізмі глюкози як шляхом прямої активації, так і через центральні нервові шляхи і таким чином поліпшення чутливості до інсуліну [6, 13, 31]. Лептин посилює процеси глюконеогенезу в печінці, підвищує захоплення глюкози попереково-смугою м'язами [6].

Стверджують, що підвищені рівні лептину тісно корелюють із рівнем глюкози та інсуліну крові, що характерно як для дітей з ожирінням, так і з нормальною масою тіла [15, 17, 38]. Але наголошуючи на наявності асоціації між лептином та інсуліном, вважають, що плазматичний інсулін не регулює продукцію лептину, і лише тривала дія гіперінсулінемії може вплинути на концентрацію лептину в крові [32]. На противагу, за даними Шляхової Н.В. (2011) [15], вміст лептину в дітей пубертатного віку не залежить від наявності інсулінорезистентності, і достовірних зв'язків лептину з індексом НОМА-IR не встановлено.

Існують дані, що лептин пригнічує синтез та функцію інсуліну, через інгібування інсулінових рецепторів клітини та зниження транспорту глюкози. У печінці він гальмує дію інсуліну на глюконеогенез шляхом впливу на актив-

ність фосфоенілпіруваткарбоксіази — ферменту, що пригнічує швидкість глюконеогенезу [28].

Участь лептину в ліпідному обміні полягає в підвищенні швидкості ліполізу, зменшенні вмісту тригліцеридів (ТГ) у білій жировій тканині, посиленні термогенезу жирової тканини [6].

Лептин відіграє важливу роль у розвитку АГ [16, 21] та тісно корелює з рівнем артеріального тиску (АТ), активністю ангіотензину II та норадреналіну в плазмі, що вказує на патогенетичний зв'язок гіперлептинемії, активації нейрогуморальних систем та АГ у хворих на ожиріння [14].

Механізм впливу лептину на процеси регуляції АТ полягає в активації симпатичної нервової системи, пригніченні місцевого синтезу оксиду азоту, тобто в нейрогенній та гуморальній пресорній дії [8, 16, 21].

Розроблені три рівноправні класифікації, адаптовані для ідентифікації МС у дітей: класифікація WHO (1998), класифікації, сформульовані Національним Інститутом Здоров'я США (National Health and Nutrition Examination /Adult Treatment Panel (NCEPATPIII) (2001) та International Diabetic Federation (IDF, 2007) [2, 9, 34].

За рекомендаціями WHO (1998), в якості ознак МС виділяють порушення вуглеводного обміну (гіперглікемію зранку, порушення толерантності до глюкози, засвоєння глюкози нижче нижнього квартиля на фоні гіперінсулінемії при нормальному рівні глікемії натще <6,1 ммоль/л), індекс маси тіла (ІМТ) > 95-го перцентилля, співвідношення об'єму талії до об'єму стегон (ОТ/ОС) >0,9 для хлопців і 0,85 для дівчат, АТ >140/90 мм рт. ст., ТГ >1,7 ммоль/л, холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) <0,9 ммоль/л для хлопців та <1,0 ммоль/л для дівчат [2, 9, 34].

Для діагностики МС у дітей, за рекомендаціями NCEP/ATP III, у модифікації для дитячого віку включено такі критерії: абдомінальне ожиріння (ІМТ >85-го перцентилля), АГ при значеннях систолічного та діастолічного АТ >95-го перцентилля, гіперглікемію натще >6,1 ммоль/л або постпрандіальний рівень глюкози >7,8 ммоль/л, гіпертригліцеридемію >95-го перцентилля, гіпоальфахолестеринемію <5-го перцентилля [34].

Згідно з IDF (2007), діагностичними критеріями МС для дітей і підлітків 9–16 років вважають абдомінальне ожиріння (ОТ >90 перцентилля відповідно до віку та статі), рівень ТГ >1,7 ммоль/л, ХС ЛПВЩ <1,03 ммоль/л, систолічний АТ >130 мм рт. ст., діастолічний АТ >85 мм рт. ст., глюкоза >5,6 ммоль/л або діагностований цукровий діабет

2-го типу. Особливістю IDF (2007) критеріїв МС є те, що абдомінальне ожиріння виділяється в якості основного компонента МС, а інші чотири — як додаткові критерії [26].

Питання вибору критерію діагностики МС за ІМТ чи за абдомінальним ожирінням (обводом талії) широко дискутується. Автори пропонують діагностичні критерії з різним набором ознак МС. Підкреслюють, що діагностика МС за абдомінальним ожирінням безпідставна, тому що в дитячому віці не встигає розвинути абдомінальне ожиріння на фоні генералізованого ожиріння та надлишкової маси тіла [5]. Актуальним є перевірити характер зв'язку між кластерами МС та лептином у дітей із різним рівнем і характером вгодваності.

**Мета** роботи — вивчити зв'язок лептину з основними кластерами МС — АГ, рівнем глюкози натще, інсулінорезистентністю, показниками ліпідного обміну в дітей із генералізованим ожирінням і надлишковою масою тіла (ВООЗ, 1998; NCEP /Adult Treatment Panel III, 2001) та абдомінальним ожирінням (IDF, 2007).

### Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням знаходилось 168 дітей віком 9–18 років, які сформували три групи: I група — 120 дітей із надлишковою масою тіла та генералізованим ожирінням, II група — 64 дитини з абдомінальним ожирінням, відібраних із 120 дітей із надлишковою масою тіла та ожирінням, III група — 48 дітей із нормальною масою тіла. Групи не відрізнялись за віковою та статевими ознаками.

Для встановлення внеску комбінацій компонентів МС на рівень і активність лептину вивчено його вміст у крові чотирьох підгруп дітей, які становили I групу: I підгрупа з надлишковою масою тіла (34 дитини), II підгрупа з надлишковою масою тіла та АГ (32 дитини), III підгрупа з генералізованим ожирінням (23 дітей) та IV підгрупа з ожирінням і АГ (30 дітей).

Діагностику надлишкової маси тіла та ожиріння проводили за величиною ІМТ відповідно до віку та статі (понад 90-го та 95-го перцентилі розподілу відповідно) [22, 23, 34]. Нормальними вважались показники ІМТ у межах 25–75-го перцентилі для даного віку та статі.

Відрізною точкою діагностики абдомінального ожиріння в дітей 9–16 років були значення обводу талії >90 перцентилі відповідно до віку та статі згідно з IDF [9, 26], а для дітей старших 16 років — для дівчат >80 см, для хлопців >94 см [9, 12, 26].

Визначення вмісту загального холестерину (ЗХС) та ТГ у сироватці крові проводили колориметричним ферментним методом після ферментативного гідролізу та окислення з контрольною сироваткою фірми «Roshe» на автоматичному біохімічному аналізаторі «Cobas Integra 400 Plus». Для визначення ХС ЛПВЩ використовували пероксидазний колориметричний ферментативний метод із набором «Cholesterol» (фірм «Roshe» та «Human»). Холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) вираховували за формулою Friedewald W.T. et al. (1972).

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС (ммоль/л)} - \text{ХС ЛПВЩ (ммоль/л)} - \text{ТГ/2,18 (ммоль/л)}$$

Холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) визначали на основі емпіричних результатів вирахуванням з ТГ за формулою:

$$\text{ХС ЛПДНЩ} = \text{ТГ/2,18 ммоль/л.}$$

Концентрацію ХС-не-ЛПВЩ, який є сумою ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та ХС ЛП проміжної щільності, розраховували за формулою:

$$\text{ХС-не-ЛПВЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ (Wagner A.M. et al., 2003)}.$$

Вміст глюкози в сироватці крові визначали глюкозооксидазним методом. Для ідентифікації рівня базального інсуліну натще в крові використовували метод твердофазного імуноферментного аналізу на автоматичному імуноферментному аналізаторі «Tecan Sunrise» (Австрія) та «Stat Fax 1904» з використанням реактиву «Insulin Enzyme Immunoassay Kit» фірми «DRG Instruments GmbH» (Німеччина). Вираховували індекс інсулінорезистентності НОМА-ІР за формулою:

$$\text{НОМА-ІР} = [\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/мл)}] : 22,5 \text{ (Matthews D.R. et al., 1985)}.$$

Визначення лептину проводили ензимним імунозв'язуючим імуносорбентним методом, побудованим на принципі сандвіча з використанням реактивів «Leptin Sandwich» фірми «DRG ELISA» на імуноферментному аналізаторі «Tecan Sunrise» (Австрія) та «Stat Fax 1904». При відсутності загальноприйнятих норм показників нормальні значення в кожному конкретному науковому дослідженні базуються на даних у здорових осіб без ознак МС. У нашій роботі рівень лептину встановлювався за даними контрольної групи.

Визначення альдостерону, ренину та кортизолу сироватки крові проводили імуноферментним методом із використанням набору реагентів фірми «Вектор-Бест» (Росія).

Для оцінки вегетативного гомеостазу використовували метод визначення варіабельності серцевого ритму (ВСР) за допомогою системи експрес-аналізу ритму серця (кардіоінтервалографії) на комп'ютерному електрокардіографі «Полі-Спектр» фірми «Нейрософт» (Росія).

Статистичний аналіз отриманого матеріалу проводили за допомогою інтегрованих систем для комплексного статистичного аналізу та обробки даних STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc, USA) [1]. Парне міжгрупове порівняння кількісних показників здійснювали з використанням U-критерію Манна—Уїтні. Результати представлені у вигляді медіани з вказанням інтерквартильного розмаху (25 і 75-й перцентиль). З метою з'ясування кореляційний зв'язків визначали критерій r (непараметричний тест Спірмена). Для визначення зв'язку між якісними характеристиками застосовували критерій Фішера. Достовірними вважали показники при  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

Визначення лептину в дітей із надлишковою масою тіла та ожирінням і здорових дітей із нормальними показниками маси тіла показало, що його рівень у дітей I групи був достовірно вищим, ніж у групі контролю ( $p = 0,0001$ ), (табл. 1). Виявлено достовірну розбіжність у показниках лептину між групою дітей з абдомінальним ожирінням та III групою ( $p = 0,00001$ ). Тобто найбільші рівні лептину спостерігались у дітей з абдомінальним ожирінням, дещо менші — у дітей із надлишковою масою тіла та ожирінням, найменші — у дітей із нормальною масою тіла, що відповідає літературним даним [25, 35, 37].

За фізіологічну норму рівня лептину взяли отриману нами медіану значень лептину 6,67 (0,7–8,7) пмоль/л у дітей із нормальною масою тіла. У I групі мали значення, вищі за референтні, тобто ознаки гіперлептинемії з розвитком наступної лептинорезистентності, в 2,2 разу було більше дітей (78,3%,  $p = 0,007$ ), в II групі — в 2,8 разу більше дітей (92,2%,  $p = 0,002$ ), ніж у III групі. При оцінці рівня гіперлептинемії за найбільшим показником у групі контролю виявлено, що в I групі дітей з гіперлептинемією було в 7,9 разу більше ( $p = 0,017$ ), а в II групі в 12,6 разу більше ( $p = 0,0015$ ), ніж у групі контролю. Це свідчить про надзвичайну чутливість лептину до зміни маси тіла в напрямку збільшення з формуванням надлишкової маси тіла, ожиріння та абдомінального ожиріння [11]. Лептин може слугувати біомаркером формування надлишкової маси тіла і ожиріння, особливо абдомінальної форми [27].

Таблиця 1

Рівень лептину в дітей залежно від рівня і характеру вгодованості

Показник	I група (n=120)	II група (n=64)	III група (n=48)
Рівень лептину, нг/мл	23,7 (8,7–29,3)*	30,8 (12,1–40,4) <sup>1</sup>	6,67 (0,7–8,7)* <sup>1</sup>
n (%) дітей із гіперлептинемією (за медіаною в групі контролю)	94 (78,3)*	59 (92,2) <sup>1</sup>	14 (29,1)* <sup>1</sup>
n (%) дітей із гіперлептинемією (за максимальним показником у групі контролю)	20 (16,6)*	17 (26,5) <sup>□1</sup>	1 (2,1)* <sup>1</sup>

Примітки: \* – різниця між I групою та групою контролю достовірна (p<0,05); <sup>1</sup> – розбіжність значуща відносно II групи та групи контролю (p<0,005).

Значна поширеність гіперлептинемії в дітей із нормальною масою тіла пояснюється відносною центральною гіперлептинемією та лептинорезистентністю, які є складовою нормального процесу росту і розвитку протягом дитинства, особливо періоду пубертату. Лептинорезистентність є механізмом адаптації метаболізму дитини з метою підвищення енергетичного балансу та зміни функціонування адипоцитів у періоди інтенсивного росту і розвитку [38].

Вважають, що рівень лептину залежить від статі, віку та рівня фізичної активності [3], інші цей зв'язок заперечують [33]. Нами виявлено достовірну кореляцію між рівнем лептину та статтю в дітей I групи (r=0,44; p=0,01), тобто дівчатка з надлишковою масою тіла і ожирінням частіше мали високі значення лептину. Достовірного зв'язку між лептином і віком у дітей I групи (r=0,02; p=0,88), II групи (r=0,05; p=0,79) та III групи (r=0,35; p=0,56) не виявлено, тобто з віком дітей при різному рівні вгодованості підвищення рівня лептину не відбувалося.

Вивчено, що лептинемія корелювала з більшістю антропометричних показників у дітей з надлишковою масою тіла та генералізованим ожирінням. Виявлено тісну кореляційну залежність рівня лептину з масою тіла (r=0,35; p=0,011), ІМТ (r=0,52; p=0,0001), абдомінальним ожирінням за показником обводу талії (r=0,46; p=0,005), що відповідає літературним даним [15, 35, 37, 38].

У дітей із МС на тлі абдомінального ожиріння виявлено високо достовірний зв'язок із масою тіла (p=0,56, r=0,0005), ІМТ (p=0,62; p=0,001), площею поверхні тіла (p=0,54; r=0,0008), обводом шиї (r=0,45; p=0,031), обводом талії (r=0,58; p=0,004), обводом стегон (r=0,61; p=0,002). Тобто як при МС з абдомінальним ожирінням, так і при МС із надлишковою масою тіла та ожирінням спостерігалась висока кореляція лептину з антропометричними показниками, і при абдомінальному ожирінні з більшою їх кількістю, що не спостерігалось при МС із надлишковою масою тіла та генералізованим ожирінням.

Доведено, що ІМТ є найважливішою складовою, що визначає концентрацію циркулюючого лептину [11, 15, 38], тобто генералізоване ожиріння і надлишкова маса тіла та абдомінальне ожиріння впливали на вміст і функціональну активність лептину, а лептин, своєю чергою, регулював утворення, накопичення та характер розподілу жирової тканини в організмі, що відповідає літературним даним [30, 35, 37, 41]. Нами доведено, що рівень лептину достовірно залежить від обводу талії та наявності абдомінального ожиріння, що суперечить літературним даним щодо відсутності впливу абдомінального жиру на розвиток гіперлептинемії та лептинорезистентності в дітей [29]. При аналізі кореляції рівня лептину з антропометричними показниками групи контролю достовірного зв'язку не виявлено.

При вивченні зв'язку лептину з показниками ліпідного обміну в дітей із надлишковою масою тіла та генералізованим ожирінням виявлено високий рівень кореляційної залежності з ЗХС (r=0,36; p=0,007), ХС ЛПНЩ (r=0,43; p=0,001), ТГ (r=0,40; p=0,017), ХС-не-ЛПВЩ (r=0,41; p=0,002), співвідношенням ЗХС/ХС ЛПВЩ (r=0,29; p=0,023), індексом атерогенності (r=0,33;

p=0,014), що підтверджує дані про підвищення синтезу лептину при дисліпопротеїдемії та роль лептину в порушенні ліпідного обміну [27].

У дітей з абдомінальним ожирінням не виявлено достовірного зв'язку лептину з ЗХС (r=0,08; p=0,70), ХС ЛПНЩ (r=0,04; p=0,082), ХС ЛПВЩ (r=0,2; p=0,349), ХС ЛПДНЩ (r=-0,09; p=0,66) та ТГ (r=-0,09; p=0,665). Тобто в дітей із надлишковою масою тіла та ожирінням виявлено більш високу ступінь кореляції лептину з показниками ліпідного спектра як проатерогенного, так і антиатерогенного характеру, що не спостерігалось у дітей з абдомінальним ожирінням.

Нами встановлено високий прямий кореляційний зв'язок базового рівня лептину з рівнем інсуліну в сироватці крові (r=0,70; p=0,0001) та індексом НОМА-ІR (r=0,70; p=0,001) і недостовірний із рівнем базальної глюкози натще (r=0,218; p=0,177) у дітей із надлишковою масою тіла і генералізованим ожирінням. Тобто з підвищенням рівня лептину збільшувалась концентрація інсуліну в сироватці крові з розвитком гіперінсулінемії та інсулінорезистентності. Більша залежність виявлена між лептином та інсуліном, ніж показником інсулінорезистентності НОМА-ІR, що відповідає літературним даним [10, 15, 17, 27, 38, 39].

У дітей з абдомінальним ожирінням не виявлено достовірної різниці рівня лептину з глюкозою натще (r=0,17; p=0,41), інсуліном натще (r=0,26; p=0,22), індексом НОМА-ІR (r=0,10; p=0,62). Тобто в дітей із надлишковою масою тіла і генералізованим ожирінням спостерігалась більш виражена кореляція лептину з показниками вуглеводного обміну, ніж у дітей з абдомінальним ожирінням.

У дітей з нормальними показниками маси тіла не виявлено достовірної кореляції лептину та показників вуглеводного обміну, що заперечує літературні дані про незалежну від ІМТ, тобто від наявності загального ожиріння та надлишкової маси тіла, позитивну кореляцію між лептином і гіперінсулінемією та інсулінорезистентністю [7].

Для встановлення внеску кожного з компонентів МС на рівень і активність лептину вивчено його вміст у крові чотирьох підгруп дітей: I підгрупа з надлишковою масою тіла, II підгрупа з надлишковою масою тіла та АГ, III підгрупа з ожирінням та IV підгрупа з ожирінням і АГ (табл. 2).

При порівнянні підгруп між собою та з контролем виявлено достовірну різницю між ними, тобто зі збільшенням маси тіла дітей з МС та приєднанням АГ рівень лептину достовірно підвищувався (p<sub>1</sub>=0,0001; p<sub>2</sub>=0,002; p<sub>3</sub>=0,0008 відповідно). Приєднання до надлишкової маси тіла АГ у дітей сприяло достовірному підвищенню лептину в крові (p<sub>1</sub>=0,029). Збільшення маси тіла дітей від надлишкової до генералізованого ожиріння у III підгрупі порівняно з II підгрупою навіть при відсутності АГ супроводжувалось достовірним підвищенням рівня лептину (p=0,026). Спостерігалась тенденція до підвищення рівня лептину в IV підгрупі порівняно з I підгрупою (p=0,059) та III підгрупою (p=0,06), але рівня доказовості не досягнуто. Отримані дані вказали, що навіть підвищення маси тіла до надлишкової вже приводило до підвищення рівня лептину, приєднання АГ як до надлишкової маси тіла, так і до



Таблиця 2

Показники лептину залежно від кластерів метаболічного синдрому в дітей

Показник	I підгрупа n=34	II підгрупа n=32	III підгрупа n=23	IV підгрупа n=30	III група n=48
Рівень лептину, нг/мл	16,37 (8,7–20,0) <sup>1*</sup>	29,55 (5,9–48,0) <sup>1,2</sup>	14,6 (8,5–20,9) <sup>2</sup>	29,16 (9,2–39,4) <sup>*</sup>	6,67 (0,7–8,7) <sup>*</sup>

Примітки: \* – різниця між підгрупами та контролем достовірна (p=0,001); <sup>1</sup> – різниця між I підгрупою та II підгрупою достовірна (p=0,029); <sup>2</sup> – різниця між II підгрупою та III підгрупою достовірна (p=0,026).

ожиріння сприяло достовірному підвищенню рівня лептину. Можна зробити висновок, що лептин чутливо реагував як на підвищення маси тіла, так і АТ, що відповідає літературним даним тісної кореляції лептину з ІМТ, рівнем АТ, активністю ангіотензину II та норадреналіну в плазмі і вказує на патогенетичний зв'язок гіперлептинемії та активації нейрогуморальних та симпатoadреналових систем і розвиток АГ у дітей із надлишковою масою тіла та генералізованим ожирінням на тлі МС [14, 16, 21, 27, 28].

З метою вивчення механізмів впливу лептину на показники АТ, тобто етіопатогенезу розвитку АГ, вивчено ВСР у дітей трьох груп. Виявлено достовірну зворотну кореляцію між лептином та LF (потужністю спектру області низьких частот, що є показником активності симпатoadреналової системи в дітей з абдомінальним ожирінням (r=-0,45; p=0,027) та недостовірну зі співвідношенням LF/HF (r=0,35; p=0,085). За літературними даними, лептин сприяє активації симпатoadреналової системи [7], а катехоламіни інгібують продукцію лептину, але при ожирінні ці взаємодії порушуються і гіперлептинемія у сполученні з гіперактивацією симпатoadреналової системи приводять до виникнення та прогресування ожиріння, АГ та дисліпідемії [10, 17, 19]. У нашому випадку виявлено співвідношення між нормальними рівнями лептину та симпатoadреналовою системою, які вказують на знижуючий ефект лептину на симпатичну нервову систему. Вважають, що симпатoadреналова система пригнічує синтез лептину [40].

При вивченні кореляції між лептином і показниками ендотеліальної функції NO (r=0,149; p=0,285) та L-аргініном (r=0,168; p=0,225) достовірної різниці не виявлено. Тобто нами підтверджено механізм впливу лептину на регуляцію АТ та розвиток АГ через активацію симпатичної нервової системи, і не доведено вплив через пригнічення ендотеліальної функції, на що вказують літературні дані [8, 16], хоча цей зв'язок має існувати. Доказом цьому є наявність лептинових рецепторів на ендотелії судин, через які лептин може впливати на метаболізм периферичних тканин [36].

**ЛИТЕРАТУРА**

- Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов / В.П. Боровиков. — СПб.: Питер, 2001. — 656 с.
- Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань: метод. реком. Робочої групи з проблем метаболічного синдрому, предіабету та серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів та Української асоціації ендокринологів / за ред. О.І. Мітченко. — К., 2009. — 40 с.
- Косыгина А.В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины жировой ткани / А.В. Косыгина, О.В. Васюкова // Проблемы эндокринной патологии. — 2009. — Т. 55, № 1. — С. 44–50.
- Котовская Ю.В. Метаболический синдром: прогностическое значение и современные подходы к комплексной терапии / Ю.В. Котовская // Сердце. — 2005. — № 4 (5). — С. 236–242.
- Леонтьева И.В. Метаболический синдром как педиатрическая проблема / И.В. Леонтьева // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 2008. — № 3. — С. 4–16.
- Марусин О.В. Ожиріння та лептинорезистентність / О.В. Марусин, В.І. Боцюрко // Галицький лікарський вісник. — 2012. — Т. 19, № 1. — С. 155–157.
- Метаболический синдром в общеврачебной практике / Е.Б. Кравец, Ю.Г. Самойлова, Н.Б. Матюшева [и др.] // Бюллетень симбирской медицины. — 2008. — № 1. — С. 80–87.
- Метаболический синдром у детей и подростков: вопросы патогенеза и диагностики / И.Г. Морено, Е.В. Неудухин, Е.Н. Гурьева [и др.] // Педиатрия. — 2010. — Т. 89, № 4. — С. 116–119.

При вивченні зв'язку між лептином і ренін-ангіотензин-альдостероновою системою в дітей із МС не виявлено залежності між компонентами: альдостероном (r=0,12; p=0,972) і ренином (r=-0,47; p=0,143). Імовірно, що зв'язок між лептином і ренін-ангіотензин-альдостероновою системою відбувається через систему ангіотензину і найбільше через ангіотензин II, що вказує на патогенетичний зв'язок гіперлептинемії, активації нейрогуморальних систем та АГ у хворих на ожиріння [14].

Не підтверджено зв'язок між лептином і кортизолом, у дітей із надлишковою масою тіла та генералізованим ожирінням (r=-0,51; p=0,104), з абдомінальним ожирінням (r=-0,16; p=0,49) і з нормальною масою тіла (r=0,41; p=0,59), хоча вказують на пролептинну дію кортизолу, який спричиняє синтез лептину [20].

**Висновки**

Лептин тісно пов'язаний із надлишковою масою тіла, генералізованим та абдомінальним ожирінням, є чутливим регулятором ліпідного, вуглеводного обмінів та АТ у дітей з надлишковою масою тіла та генералізованим ожирінням, активністю симпатичної нервової системи в дітей з абдомінальним ожирінням.

Гіперлептинемія та лептинорезистентність є провідними етіопатогенетичними чинниками розвитку і прогресування МС у дітей.

Надлишкова маса тіла та генералізоване ожиріння поряд з абдомінальним ожирінням вважаються ознаками МС у дітей з урахуванням даних про їх проатерогенний, продіабетогенний вплив та значення у формуванні АГ.

**Перспективи подальших досліджень**

Особливості формування і проявів метаболічного синдрому в дітей залишаються проблемними та дискусійними. Не існує єдиної думки щодо механізмів розвитку основних кластерів МС та їх зв'язку, а це потребує подальшого вивчення з метою вдосконалення первинної та вторинної профілактики і лікування.

- Национальные клинические рекомендации. Диагностика и лечение метаболического синдрома: сборник / под ред. Р.Г. Оганова. — 3-е изд. — М.: Изд-во «Силиция-Полиграф», 2010. — 592 с. (358–386).
- Роль лептина, адипонектина и маркеров инсулинорезистентности в развитии ранних стадий хронической болезни почек и атеросклероза сонных артерий у больных ожирением / Е.А. Сагинава, М.Г. Галлямов, М.М. Северова [и др.] // Терапевтический архив. — 2011. — № 6. — С. 47–53.
- Скибчик В.А. Проблема лептинемии при серцево-судинних захворюваннях / В.А. Скибчик, Я.В. Скибчик // Укр. мед. часопис. — 2007. — № 6 (62). — С. 45–50.
- Стародубова А.В. Определение содержания лептина у девушек подросткового возраста с ожирением / А.В. Стародубова, О.А. Кисляк, Д.С. Саргаева // Вопросы практической педиатрии. — 2009. — Т.4, № 2. — С. 7–12.
- Цветкова О.А. Коррекция метаболического синдрома и эндотелиальной дисфункции ингибитором АПФ — Диротеном (лизиноприлом) / О.А. Цветкова, Е.В. Грачева // РМЖ. — 2013. — № 33. — С. 1621–1625.
- Чазова И.Е. Метаболический синдром и артериальная гипертензия / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка // Артер. гипертензия. — 2002. — № 1. — С. 7–10.
- Шляхова Н.В. Роль лептину та адипонектину у формуванні інсулінорезистентності у дітей пубертатного віку, що страждають на ожиріння / Н.В. Шляхова // Проблеми ендокринної патології. — 2011. — № 4. — С. 52–59.

16. Adipose tissue as endocrine organ: from theory to practice / M.H. Fonseca-Alaniz, J. Takada, M.I.C. Alonso-Vale, F.B. Lima // *J. Pediatr (RioJ)*. — 2007. — Vol. 83 (Suppl. 5). — P. S192—203.
17. Boden G. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects / G. Boden, X. Chen, M. Mozzoli, I. Ryan // *Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81. — P. 3419—3423.
18. Cesaretti M.L. Experimental models of insulin resistance and obesity: lessons learned / M.L. Cesaretti, O.J. Kohimann // *Arq. Bras. Endocrin. Metabol.* — 2006. — Vol. 50 (2). — P. 190—197.
19. Circulating leptin in normal children and during the dynamic phase of juvenile obesity / N. Lahlou, P. Landais, D. De Boissieu [et al.] // *Diabetics*. — 1997. — Vol. 46. — P. 989—993.
20. Coleman R.A. Nutritional regulation of leptin in humans / R.A. Coleman, T.S. Hermann // *Diabetologia*. — 1999. — Vol. 42 (6). — P. 294—298.
21. Cooperation between insulin and leptin in the modulation of vascular tone / C. Vecchione, A. Aretini, A. Maffei [et al.] // *Hypertension*. — 2003. — Vol. 42. — P. 166.
22. Deitz W.H. The use of body mass index to assess obesity in children / W.H. Deitz, M.C. Bellizzi // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1999. — Vol. 70 (1). — P. S123—S125.
23. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey / T.J. Cole, M.C. Bellizzi, K.M. Flegal, W.H. Dietz // *BMJ*. — 2000. — Vol. 320. — P. 1—6.
24. Evidence that glucose metabolism regulates leptin secretion from cultured rat adipocytes / W.M. Mueller, F.M. Gregoire, K.L. Stanhope [et al.] // *Endocrinology*. — 1998. — Vol. 139. — P. 551—558.
25. Free and bound plasma leptin in normal weight and obese men and women: relationship with body composition, resting energy expenditure, insulin-sensitivity, lipid profile and macronutrient preference / P. Magni, A. Liuzzi, M. Ruscica [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf)*. — 2005. — Vol. 62. — P. 189—196.
26. IDF Consensus. The metabolic syndrome in children and adolescents. — an IDF consensus report / P. Zimmet, K.G. Alberti, F.T. Kaufman [et al.] // *Pediatr. Diabet.* — 2007. — Vol. 5. — P. 299—306.
27. Katsuki Y. Increased visceral fat and serum levels of triglycerides are associated with insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal weight subjects with normal glucose tolerance / Y. Katsuki, H. Sumida, H. Urakawa // *Diabetes Care*. — 2003. — Vol. 26. — P. 2341—2344.
28. Leptin concentrations, sex hormones, and cortisol in nondiabetic men / S.M. Haffner, H. Mettinen, P. Karhapaa [et al.] // *J. Clin. Endocrin. Metab.* — 1997. — Vol. 82. — P. 1807—1809.
29. Leptin gene expression and systemic levels in healthy men: effect of exercise, carbohydrate, interleukin-6, and epinephrine / P. Keller, C. Keller, A. Steesberg, L. Robinson [et al.] // *J. Appl. Physiol.* — 2005. — Vol. 98. — P. 1805—1812.
30. Leptin: a significant indicator of total body fat not of visceral fat and insulin sensitivity in African-American women / A. Dua, M.I. Hennes, R.G. Hoffman [et al.] // *Diabetes*. — 1996. — Vol. 45(11). — P. 1635—1637.
31. Niswender K.D. Obesity and the beta-cell growth and function in mice / K.D. Niswender // *J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 117. — P. 27553—27566.
32. Perez E.S. The role of leptin in obese children / E.S. Perez, Z.J. Salas. — 2001. — Vol. 2; № 4 [Electronic resource]. — Access mode: www.respyn.uanl.mx/ii/4/ensajos/obese. — Title from csreen.
33. Plasma leptin concentrations in obese children: changes during 4-month period with and without physical trainings 1'2'3 / B. Gutin, L. Ramsey, P. Barbeau, W. Cannady [et al.] // *B. Am. J. Clin. Nutr.* — 1999. — Vol. 69, № 3. — P. 388—394.
34. Prevention and treatment of pediatric obesity. American Endocrine Society Clinical Practice Guideline Based on Expert Opinion // *JCEM*. — 2008. — Vol. 93 (12). — P. 4576—4599.
35. Relationship of the white blood cell count to body fat: role of leptin / C.A. Wilson, T. Bekele, M. Nicolson [et al.] // *Br. J. Haematol.* — 1997. — № 99. — P. 447—451.
36. Sader S. Leptin: a novel link between obesity, diabetes, cardiovascular risk and ventricular hypertrophy / S. Sader, M. Nian, P. Liu // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108 (6). — P. 644—646.
37. Serum immunoreactive — leptin concentrations in normal weight and obese humans / R.V. Considine, M.K. Sinha, M.L. Heiman [et al.] // *N. England. J. Med.* — 1996. — Vol. 334 (5). — P. 292—295.
38. Serum leptin in child with obesity: relationship to gender development / S.G. Hassink, D.V. Sheslow, E. de Lancey [et al.] // *Pediatrics*. — 1996. — Vol. 98. — P. 201—203.
39. Serum levels of adiponectin and leptin in children born small for gestational age: relation to insulin sensitivity parameters / M. Miras, M. Ochetti, S. Martin, L. Silvano [et al.] // *J. Ped. Endocrinology*. — 2010. — Vol. 23; Is. 5. — P. 463—471.
40. Sympathetic inhibition and uncoupling protein subtype expression in normal fasting rat / W.I. Sivitz, B.D. Fink, D.A. Morgan [et al.] // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 277 (4Pt. 1). — P. E668—E677.
41. Zimmet P. Leptin is it important in diabetes? / P. Zimmet, K.G. Alberti // *Diabetic Med.* — 1996. — Vol. 13. — P. 501—503.

### Роль лептина в формировании кластеров метаболического синдрома у детей

*Н.Н. Громнацкая*

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

**Цель** — изучить связь лептина с основными кластерами метаболического синдрома — артериальной гипертензией, уровнем базальной глюкозы, инсулина, инсулинорезистентностью, показателями липидного обмена у детей с избыточной массой тела и генерализованным ожирением (согласно классификации ВООЗ, 1998; NCEP /Adult Treatment Panel III, 2001) и абдоминальным ожирением (согласно классификации Международной диабетической федерации IDF, 2007).

**Пациенты и методы.** Обследовано 168 детей в возрасте 10–18 лет, которые сформировали три группы: I группа — 120 детей с избыточной массой тела и генерализованным ожирением, II группа — 64 ребенка с абдоминальным ожирением, III группа — 48 детей с нормальной массой тела.

**Результаты.** Установлено, что лептин тесно связан с избыточной массой тела, генерализованным и абдоминальным ожирением, является чувствительным регулятором липидного, углеводного обмена и артериального давления у детей с избыточной массой тела и генерализованным ожирением, активностью симпатической нервной системы у детей с абдоминальным ожирением.

**Выводы.** Гиперлептинемия и лептинорезистентность являются ведущими этиопатогенетическими факторами развития и прогрессирования метаболического синдрома у детей. Избыточная масса тела и генерализованное ожирение наряду с абдоминальным ожирением относятся к базисным признакам метаболического синдрома у детей, учитывая их проатерогенный, продиабетогенный эффект и влияние на формирование метаболического синдрома.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, кластеры, лептин, дети.

### Role of leptin in metabolic syndrome clusters formation in children

*N.M. Gromnatska*

Lviv National Medical University named after Danylo Galytsky, Lviv, Ukraine

**Introduction.** Leptin connection with main clusters of metabolic syndrome — arterial hypertension, fasting glucose and insulin, insulinresistance, lipid metabolism in overweight children and children with general obesity (WHO, 1998 classification) and children with abdomen obesity (International Diabetic Federation IDF, 2007 classification) was studied.

**Patients and methods.** 168 children from 9 to 18 years were examined, 3 groups were formed: 1-st group — 120 overweight and generally obese children, 2-nd group — 64 children with abdomen obesity, 3-rd group — 48 children with normal body mass.

**Results.** Leptin was closely connected with overweight, general and abdomen obesity, was sensitive regulator of lipid, carbohydrate metabolism and blood pressure in overweight and generally obese children, sympathetic activity in children with abdomen obesity.

**Summary.** Hyperleptinemia and leptin resistance are the main ethiological and pathogenic factors of metabolic syndrome development and progression. The overweight and general obesity also as the abdomen obesity must be considered the basis signs of metabolic syndrome due to their proatherogenic, diabetic and hypertensive influence on metabolic syndrome formation.

**Key words:** metabolic syndrome, clusters, leptin, children.

### Сведения об авторах:

**Громнацкая Наталья Николаевна** — доц. каф. поликлинического дела, семейной медицины и дерматологии, венерологии Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 69б; тел. (032) 262-72-08. Статья поступила в редакцию 28.11.2013 г.