

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ПРЕНАТАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ НА УРОВЕНЬ АДИПОНЕКТИНА ПРИ ОЖИРЕНИИ

Хижняк О. О., Сулима Т. Н., Черевко И. Г., Алексеева И. И.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины», г. Харьков

Исследуя причины, приведшие к масштабной распространенности ожирения и связанных с ним метаболических нарушений среди взрослого и детского населения всего мира, ряд авторов пришли к заключению о том, что помимо влияния генетических и средовых факторов следует также учитывать эмбриональные, фетальные и ранние постнатальные условия развития организма [1–4]. Демографический сдвиг в популяциях экономически развитых стран в сторону более тучного фенотипа за сравнительно короткий период в одно или два поколения свидетельствует в пользу вклада в этот процесс средовых факторов и эпигенетических механизмов. Доказано, что перинатальный период развития человека имеет большое значение в формировании индивидуальных фенотипических характеристик регуляции обмена веществ и энергии [5], а масса тела при рождении может отражать такие события внутриутробного развития, которые предопределяют появление ряда заболеваний в зрелом возрасте [6–8]. Показано, что пертурбации в критические периоды пренатального развития могут иметь долгосрочные послед-

ствия для регуляции пищевого поведения и массы тела [9].

Гормоны жировой ткани — адипонектин и лептин играют ключевую роль в поддержании энергетического баланса в организме [10]. Известно, что чувствительность к инсулиноопосредованному усвоению глюкозы в организме здорового человека зависит от концентрации циркулирующего в крови адипонектина, который является также сенситизатором метаболизма липопротеинов и постпрандиальной супрессии освобождения свободных жирных кислот [11]. У лиц с избыточной массой тела и ожирением пониженный базальный уровень адипонектина рассматривается как одна из причин развития резистентности к инсулину [12, 13]. В связи с вышесказанным представляет интерес выяснение возможного влияния особенностей перинатального развития на базальный уровень адипонектина и связанные с ним нарушения чувствительности к инсулину.

Целью нашей работы было изучение взаимосвязи массы тела при рождении с уровнем адипонектина у лиц с ожирением различного возраста и пола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением в клинике ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины»

находилось 76 пациентов (35 мужского и 41 женского пола) с ожирением различной степени тяжести в возрасте от 11 до 43 лет.

В зависимости от массы тела при рождении все обследованные были разделены на три группы: 13 человек имели малый вес при рождении (менее 2500 г), 46 человек родились с нормальным весом (2501–3999 г) и 17 человек родились с большим весом (более 4000 г).

Программа клинического исследования включала антропометрическое обследование с определением роста, массы тела, объема талии и бедер, типа ожирения, темпов физического и полового развития в анамнезе, измерение артериального давления. При изучении семейного анамнеза учитывали отягощенную наследственность по ги-

пертонической болезни, сахарному диабету, тиреоидной патологии, нарушениям обмена (подагра и др.). Исследовали уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) и адипонектина (Адн) в сыворотке крови иммунореактивным методом (ELISA, США). Состояние углеводного обмена оценивали по уровню гликемии.

Данные анализировались методами дисперсионного и регрессионного анализа в программном пакете «Statgraphics Plus 3.0» (Manugistic Inc. USA). Данные представлены в виде $M \pm SD$, коэффициентов корреляции — r , уровня статистической значимости — p .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из предыдущих исследований известно, что концентрация циркулирующего в крови адипонектина зависит не только от индекса массы тела человека, но также от пола и возраста. Данные литературы о референтных значениях адипонектина обобщены в табл. 1.

У мальчиков-подростков с нормальной массой тела, физическим и половым развитием, пубертатный период сопровождается

значительным снижением уровня адипонектина, в среднем на 30 % [17]. Снижение концентрации адипонектина коррелировало с повышением уровня тестостерона, определяющего темпы полового созревания мальчиков. Было показано, что различия в концентрации циркулирующего адипонектина, достигнутые к окончанию пубертата, сохраняются и в организме взрослых мужчин и женщин [11].

Т а б л и ц а 1

Базальный уровень адипонектина в сыворотке крови у лиц различного возраста и пола (по данным литературы)

Исследуемый параметр	Объект/состояние	Содержание в сыворотке крови	Источник информации
Адипонектин	Человек / вес нормальный	5–10 мкг/мл	[14]
Адипонектин	Человек / ожирение	$7,5 \pm 2,7$ мкг/мл	[15]
Адипонектин	Мужчины 16–76 лет	$8,7 \pm 0,3$ мкг/мл	[11]
	Женщины 16–76 лет	$12,5 \pm 0,3$ мкг/мл	
Адипонектин	ИМТ < 28 кг/м ²	$M \pm SD$ $8,47 \pm 4,19$ мкг/мл	[16]
	ИМТ \geq 28 кг/м ²	$M \pm SD$ $5,39 \pm 2,57$ мкг/мл	
Адипонектин	Мальчики-подростки / Вес нормальный	$M \pm SE$ $5,6 \pm 0,5$ Мг/л	[17]
	Девочки-подростки / Вес нормальный	$M \pm SE$ $7,1 \pm 0,5$ мг/л	

В наших исследованиях участвовали как мужчины, так и женщины с ожире-

нием различной степени тяжести (ИМТ — $33,9 \pm 9,6$ кг/м²). Анализ полученных ре-

зультатов виявил ряд особенностей, связанных с возрастом и полом обследованных (табл. 2).

Наши исследования подтвердили уже известные факты низкого содержания адипонектина у лиц с ожирением [15–17].

Т а б л и ц а 2
Содержание адипонектина в сыворотке крови
у лиц различного возраста и пола с ожирением, $M \pm SD$

Группа пациентов	Количество обследованных (n)	Уровень адипонектина в сыворотке крови, мкг/мл
Мальчики-подростки	19	2,65 ± 0,44
Девочки-подростки	4	1,65 ± 0,97
Мужчины	5	0,84 ± 0,87
Женщины	10	2,15 ± 0,61

Среди обследованных нами пациентов с ожирением самые высокие средние значения адипонектина отмечены в группе мальчиков-подростков, а самые низкие — у взрослых мужчин с ожирением. Несмотря на то, что у наших пациентов основные тенденции межгрупповых различий были сохранены, была исследована еще одна возможная причина вариабельности концентрации адипонектина — фактор пренатального развития.

Дисперсионный анализ базального уровня адипонектина в зависимости от веса при рождении выявил тенденцию к более низкому его содержанию у мальчиков-подростков, родившихся с малой ($1,7 \pm 0,9$ мкг/мл) и большой ($1,98 \pm 1,04$ мкг/мл) массой тела по сравнению со сверстниками, рожденными с нормальной массой тела ($2,98 \pm 0,65$ мкг/мл). В группе взрослых мужчин найдены отличия ($p = 0,03$) в уровне адипонектина у лиц, родившихся с большой ($0,3 \pm 0,16$ мкг/мл) и нормальной массой тела ($1,2 \pm 0,13$ мкг/мл).

Наряду с этим, регрессионный анализ показал, что, независимо от пола и возраста пациентов, существует обратная взаимосвязь уровня адипонектина в крови с массой тела (рис. 1). Уровень адипонектина в организме пациентов с ожирением экспоненциально снижается с ростом индекса массы тела (ИМТ) ($r = -0,45$; $p = 0,005$).

Анализ также показал сходный характер взаимосвязи между уровнями адипо-

нектин и инсулина у пациентов с ожирением ($r = -0,37$; $p = 0,02$) (рис. 2). Этот факт может служить доказательством того, что гиперинсулинемия как компенсаторная реакция на пониженную чувствительность к инсулину у лиц с ожирением может формироваться в результате пониженной секрецией адипонектина.

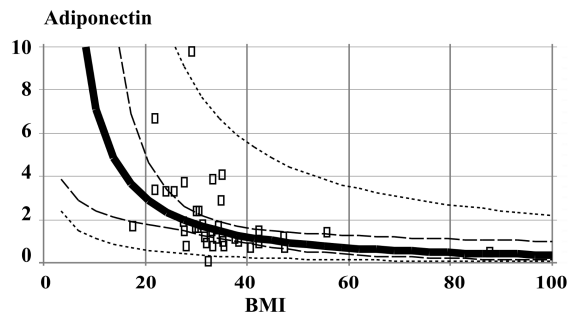


Рис. 1. Залежність рівня адипонектина (Adiponectin) в крові від індекса маси тіла (ВМІ).

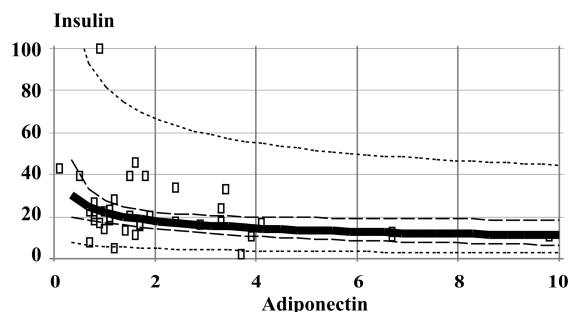


Рис. 2. Взаємозв'язок рівня адипонектина (Adiponectin) та інсуліну (Insulin) у осіб з ожирінням.

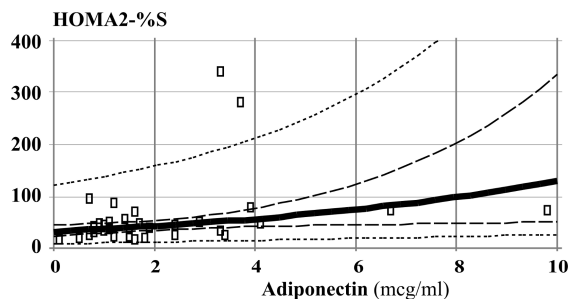


Рис. 3. Взаємозв'язок рівня адипонектина з чутливістю до інсуліну у лиц з ожирінням.

В рамках моделі НОМА2 нами була проведена оцінка ступеня резистентності до інсуліну у обстежуваних пацієнтів. За рідким виключенням, спостерігалась понижена чутливість до інсуліну (НОМА2-%S < 100 %) (рис. 3). Виключення

складали чоловіки, родившись з більшою масою тіла, у яких при невисоких значеннях адипонектина мала місце нормальна і навіть підвищена чутливість до інсуліну (НОМА2-%S \geq 100 %).

Таким образом, незалежно від пола і віку, ожиріння є одним з факторів пониженого рівня адипонектина в організмі людини. Це може бути однією з причин зниження чутливості до інсуліну. Події пренатального періоду, що призводять до мікро- і макросомії, можуть посилювати порушення продукції адипонектина жировою тканиною, впливаючи тим самим на ранню маніфестацію інсулінорезистентності і пов'язаного з нею метаболічного синдрому.

ВИВОДИ

1. Пониженная концентрация адипонектина в крови пациентов с ожирением может являться одной из причин развития у них инсулинорезистентности, что создает высокий риск ранней манифестации метаболического синдрома, в равной степени как для мужчин, так и для женщин.
2. Микро- и макросомии предопределяют пониженное содержание адипонектина в организме, что может быть одним из факторов риска формирования сниженной чувствительности к инсулину, начиная с подросткового возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Developmental programming of the metabolic syndrome by maternal nutritional imbalance: how strong is the evidence from experimental models in mammals? [Text] / J. A. Armitage, I. Y. Khan, P. D. Taylor [et al.] // *J. Physiol.* — 2004. — Vol. 561. — P. 355–377.
2. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity [Text] / J. Baird, D. Fisher, P. Lucas [et al.] // *BMJ.* — 2005. — Vol. 331. — P. 929–950.
3. Maternal nutritional programming of fetal adipose tissue development: differential effects on messenger ribonucleic acid abundance for uncoupling proteins and peroxisome proliferator-activated and prolactin receptors [Text] / J. Bispham, D. S. Gardner, M. G. Gnanalingham [et al.] // *Endocrinology.* — 2005. — Vol. 146. — P. 3943–3949.
4. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus [Text] / C. M. Boney, A. Verma, R. Tucker, B. R. Vohr // *Pediatrics.* — 2005. — Vol. 115. — P. e290–e296.
5. *Taylor P. D.* Developmental programming of obesity in mammals [Text] / P. D. Taylor, L. Poston // *Experimental Physiology.* — 2007. — Vol. 92, № 3. — P. 287–298.
6. *Barker D. J.* Fetal origins of coronary heart disease [Text] / D. J. Barker // *BMJ.* — 1995. — Vol. 311. — P. 171–174.
7. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life [Text] / D. J. Barker, A. R. Bull, C. Osmond, S. J. Simmonds // *BMJ.* — 1990. — Vol. 301. — P. 259–262.
8. Effects of size at birth and childhood growth on the insulin resistance syndrome in elderly individuals [Text] / J. G. Eriksson, T. Forsen, J. Tuomilehto [et al.] // *Diabetologia.* — 2002. — Vol. 45. — P. 342–348.
9. Development of metabolic systems [Text] / K. L. Grove, B. E. Grayson, M. M. Glavas [et al.] // *Physiol Behav.* — 2005. — Vol. 86. — P. 646–660.
10. *Kershaw E. E.* Adipose tissue as an endocrine organ [Text] / E. E. Kershaw, J. S. Flier

- //J. Clin.Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, № 6. — P. 2548–2556.
11. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism [Text] / Tschritter O., Fritsche A., Thamer C. [et al.] // Diabetes. — 2003. — V. 52. — P. 239–243.
 12. Haluzik M. Adiponectin and its role in the obesity-induced insulin resistance and related complications [Text] / M. Haluzik, J. Parizkova, M.M. Haluzik // Physiol. Res. — 2004. — Vol. 53. — P. 123–129.
 13. Ukkola O. Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities? [Text] / O. Ukkola, M. Santaniemi // J. Mol. Med. — 2002. — Vol. 80. — P. 696–702.
 14. Adiponectin. From Wikipedia, the free encyclopedia [Электронный ресурс] — Режим доступа: <http://en.wikipedia.org/wiki/Adiponectin>.
 15. Circulating adiponectin levels, body composition and obesity-related variables in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects [Text] / L. Kennedy, D.C. Bittel, N. Kibiryeve [et al.], // Int. J. Obes (Lond). — 2006. — V. 30, № 2. — P. 382–387.
 16. Роль адипокинов и неэстерифицированных жирных кислот в развитии инсулинорезистентности [Текст] / Д.А. Танянский, Э.М. Фирова, Л.В. Шатилина, А.Д. Денисенко // Проблемы эндокринологии. — 2009 — Т. 55, № 3. — С. 13–17.
 17. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels [Text] / A. Böttner, J. Kratzsch, G. Müller [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, No. 8. — P. 4053–4061.

ВПЛИВ ЧИННИКІВ ПРЕНАТАЛЬНОГО РОЗВИТКУ НА РІВЕНЬ АДІПОНЕКТИНУ ПРИ ОЖИРІННІ

Хижняк О. О., Суліма Т. Н., Черевко І. Г., Алексеєва І. І.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України», м. Харків

Вивчено вміст адипонектину у осіб з ожирінням. Показано взаємозв'язок інсулінорезистентності зі зниженою концентрацією адипонектину у пацієнтів незалежно від статті та віку. Наведено докази того, що мікро- та макросомії є додатковими чинниками ризику низького рівня адипонектину у осіб з ожирінням.

Ключові слова: адипонектин, маса тіла при народженні, ожиріння, інсулінорезистентність.

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ПРЕНАТАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ НА УРОВЕНЬ АДІПОНЕКТИНА ПРИ ОЖИРЕНИИ

Хижняк О. О., Сулима Т. Н., Черевко И. Г., Алексеева И. И.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины», г. Харьков

Изучено содержание адипонектина у лиц с ожирением. Показана взаимосвязь инсулинорезистентности с пониженной концентрацией адипонектина у пациентов независимо от пола и возраста. Приведены доказательства того, что микро- и макросомия могут быть дополнительными факторами риска низкого уровня адипонектина у лиц с ожирением.

Ключевые слова: адипонектин, масса тела при рождении, ожирение, инсулинорезистентность.