

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ**

**«Эндокринологический научный центр»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

на правах рукописи

Окороков Павел Леонидович

**Адипокины и специфические шапероны при
ожирении у детей**

(14.01.02 - Эндокринология)

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Член-корр. РАМН, проф., д.м.н.,
В.А. Петеркова

Москва – 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1 Метаболические нарушения и ассоциированные с ожирением Заболевания.....	10
1.2 Оценка распределения жировой ткани и ее клиническое значение при ожирении.....	17
1.3 Адипокины и специфические шапероны в патогенезе ожирения и ассоциированных с ним заболеваний.....	23
Глава II. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННОЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1. Характеристика обследованной группы пациентов.....	37
2.2. Методы исследования.....	39
2.3. Статистическая обработка.....	44
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	45
3.1 Уровни FАВР4 и адипонектина сыворотки крови у подростков....	45
3.2 Особенности композиционного состава тела у подростков с ожирением и их связь с уровнями FАВР4 и адипонектина.....	48
3.3. Уровни FАВР4, адипонектина и висцеральная жировая ткань у подростков с осложненным и неосложненным ожирением.....	54
3.3.1. Висцеральное ожирение и развитие метаболических нарушений у подростков.....	57
3.3.2. Значение окружности талии в оценке висцерального ожирения у подростков.....	63
3.4. Взаимосвязь уровней FАВР4 и адипонектина с метаболическими нарушениями, ассоциированными с ожирением.....	65

3.4.1. FАВР4 и адипонектин у подростков с ожирением, осложненным инсулинорезистентностью.....	65
3.4.2. Оценка уровней FАВР4 и адипонектина у подростков с неалкогольной жировой болезнью печени.....	69
3.4.3. Уровни FАВР4 и адипонектина у подростков с ожирением, осложненным нарушением толерантности к глюкозе	73
3.4.4. Уровни FАВР4 и адипонектина у подростков с ожирением и артериальной гипертензией.....	80
3.5. Уровни FАВР4 и адипонектина у подростков с ожирением и отягощенным семейным анамнезом по патологии сердечно-сосудистой системы.....	85
3.6. Комбинированная оценка уровней адипонектина и FАВР4 сыворотки и метаболические нарушения у подростков с ожирением...	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	91
ВЫВОДЫ.....	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	100

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- ВЖТ – висцеральная жировая ткань
- ИР – инсулинорезистентность
- ИРИ – иммунореактивный инсулин
- ИГИ – инсулиногенный индекс
- КТ – компьютерная томография
- ЛПВП – липопротеины высокой плотности
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МС – метаболический синдром
- НГН – нарушение гликемии натощак
- НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
- НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
- НЭЖК – неэстерифицированные жирные кислоты
- ОГТТ – стандартный пероральный глюкозотолерантный тест
- ПД – пульсовое давление
- ПЖТ – подкожная жировая ткань
- СМАД – суточное мониторирование артериального давления
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ТГ – триглицериды
- ЦОГ2 – циклооксигеназа 2
- АКТ – серин/треониновая протеинкиназа
- АМРК – АМФ-зависимая протеинкиназа
- FABP4 – адипоцитарный белок-переносчик жирных кислот
- GLUT4 – транспортер глюкозы 4 типа
- JAK2 – янус-киназа 2
- PPAR γ – рецептор, активируемый пролифератором пероксисом
- TNF- α – фактор некроза опухолей α

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Ожирение является важнейшей медико-социальной проблемой. Особенно тревожным является увеличение распространенности данного заболевания в педиатрической популяции. По данным Департамента здравоохранения Москвы в начале 2013 года доля ожирения в структуре эндокринной патологии у детей превысила 30%. Сохраняется тенденция к увеличению частоты данного заболевания: в 2011 году заболеваемость составляла 387,1, а в 2012 году – 405,0 на 100 тыс. детей г. Москвы [5]

Ожирение, дебютировавшее в детском возрасте, часто сохраняется во взрослом состоянии и ассоциировано с различными кардиометаболическими нарушениями. В то же время многими исследователями показано, что развитие осложнений ожирения является потенциально обратимым. В связи с этим важной задачей современного здравоохранения является раннее выявление осложненного ожирения среди детей и подростков для своевременного лечения и профилактики дальнейшего прогрессирования метаболических и сердечно-сосудистых нарушений.

Известно, что жировая ткань является источником адипокинов, принимающих участие в регуляции углеводного и жирового обмена, а также являющихся связующим звеном между ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическими нарушениями. Адипонектин – адипокин, в большом количестве секретируемый адипоцитами жировой ткани, уровень которого значительно снижается при ожирении. Эпидемиологические исследования у взрослых показывают, что снижение концентрации адипонектина в сыворотке является независимым предиктором развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Адипоцитарный белок-переносчик жирных кислот (A-FABP – adipocyte fatty-acid-binding protein или FABP4) – недавно идентифицированный специфический шаперон – белок, облегчающий внутриклеточный транспорт

и метаболизм липидов. Это основной цитоплазматический белок зрелых адипоцитов, циркулирующий в системном кровотоке, что позволяет рассматривать FABP4 в качестве адипокина. Повышение уровня FABP4 в сыворотке является независимым предиктором развития сахарного диабета 2 типа, метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых. Исследования FABP4 у детей немногочисленны и противоречивы. Таким образом, остается неясным, являются ли изменения уровней адипонектина и FABP4 в сыворотке крови маркерами метаболических нарушений в детской популяции.

В развитии осложнений ожирения важную роль играет не только общее количество жировой ткани, но и топографические особенности ее распределения. Так, например, висцеральное ожирение у взрослых ассоциировано с неблагоприятным метаболическим профилем и сопровождается значимым снижением уровня адипонектина. Взаимосвязи между особенностями композиционного состава тела и уровнями адипонектина и FABP4 у детей с ожирением в настоящее время изучены недостаточно.

Целью исследования явилось определение уровней FABP4 и адипонектина у подростков, изучение их взаимосвязи с особенностями композиционного состава тела и различными метаболическими нарушениями, ассоциированными с ожирением.

Задачи исследования:

1. Определить уровни FABP4 и адипонектина в сыворотке у подростков с ожирением и нормальной массой тела, оценить их взаимосвязь с полом, степенью ожирения и стадией полового развития.
2. Изучить изменения концентрации FABP4 и адипонектина в сыворотке при различных метаболических нарушениях, ассоциированных с ожирением.

3. Исследовать особенности композиционного состава тела у подростков с ожирением и оценить их взаимосвязи с уровнями FABP4 и адипонектина в сыворотке крови.
4. Изучить особенности композиционного состава тела у подростков с ожирением при различных метаболических нарушениях, ассоциированных с ожирением.

Научная новизна

Впервые в России исследован уровень FABP4 в сыворотке крови у подростков с ожирением и нормальной массой тела, определен характер его взаимосвязи с уровнем адипонектина, особенностями композиционного состава тела и метаболическими нарушениями, ассоциированными с ожирением.

Продемонстрирована ассоциация FABP4 со значением инсулиногенного индекса у подростков с ожирением, осложненным нарушением толерантности к глюкозе. Впервые выявлена взаимосвязь между уровнем FABP4 в сыворотке и средним значением пульсового давления у мальчиков с ожирением, осложненным артериальной гипертензией. Повышение концентрации FABP4 в сыворотке у подростков с ожирением может быть генетически детерминировано и повышать риск развития сердечно-сосудистых событий и метаболических нарушений.

Впервые проведено изучение особенностей распределения жировой ткани у подростков с ожирением по данным МРТ и исследована их взаимосвязь с метаболическими нарушениями.

Теоретическая и практическая значимость

Получены данные о более высоком уровне FABP4 в сыворотке у подростков с ожирением по сравнению со здоровыми сверстниками и его увеличении при прогрессировании ожирения. Выявлены половые различия в уровнях FABP4 у подростков с ожирением.

Продemonстрировано снижение сывороточной концентрации адипонектина у мальчиков с ожирением при прогрессировании ожирения, ассоциированное с увеличением количества висцеральной жировой ткани. Выявлена положительная взаимосвязь между количеством подкожной жировой ткани и содержанием FАВР4 в сыворотке у девочек с ожирением.

Определены значения FАВР4 и адипонетина в сыворотке, ассоциированные с более высокой частотой метаболических нарушений независимо от степени ожирения и его длительности.

Исследованы особенности композиционного состава тела у подростков с ожирением. Показано, что у мальчиков преобладает висцеральное отложение жировой ткани, а у девочек – подкожное. Выявлена четкая взаимосвязь висцерального ожирения с различными метаболическими нарушениями и показано, что степень ожирения не отражает наличие осложнений ожирения у подростков.

Продemonстрировано, что окружность талии у детей с ожирением в большей степени отражает динамику изменений подкожной, а не висцеральной жировой ткани и не может использоваться в качестве маркера висцерального ожирения.

Проведение суточного мониторинга артериального давления показано всем подросткам с ожирением и артериальной гипертензией, диагностированной на основании офисных измерений АД, для предотвращения гипердиагностики.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Уровень FАВР4 в сыворотке крови повышен у подростков с ожирением по сравнению со здоровыми сверстниками, имеет половые различия и не зависит от стадии пубертата.
2. У мальчиков уровень адипонектина в сыворотке крови отрицательно коррелируется с количеством висцеральной жировой ткани и прогрессивно снижается при увеличении степени ожирения.

Концентрация FABP4 сыворотки у девочек положительно коррелируется с количеством подкожной жировой ткани и значительно возрастает при увеличении степени ожирения.

3. Окружность талии не является маркером висцерального ожирения у подростков.
4. Количество висцеральной жировой ткани $> 84 \text{ см}^2$ оцененное при проведении МРТ абдоминальной области на уровне L4-L5, может рассматриваться как критерий осложненного ожирения у подростков.
5. Повышение уровня FABP4 и снижение адипонектина в сыворотке крови отражают суммарные метаболические риски у подростков с ожирением. Снижение сывороточного адипонектина $< 8,8 \text{ мкг/мл}$ в сочетании с повышением FABP4 $> 29,3 \text{ нг/мл}$ ассоциировано с инсулинорезистентностью и дислипидемией у подростков, независимо от степени ожирения и его длительности.

Апробация результатов

Основные результаты исследования по материалам диссертации были доложены 26 декабря 2013 года на межотделенческой конференции ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Материалы и основные положения диссертации доложены на 23 съезде Европейского общества по изучению артериальной гипертензии (Милан, 2013), 9 съезде Европейского Общества Детских Эндокринологом (Милан, 2013), международном конгрессе "Питание и здоровье" (Москва, 2013).

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ожирение – это гетерогенная группа наследственных и приобретенных заболеваний, связанных с избыточным накоплением жировой ткани в организме. Ежегодные темпы роста показателей распространенности ожирения среди детей и подростков непрерывно увеличиваются и по данным ВОЗ, в настоящее время в десять раз превышают уровень 1970 года [34]. Распространенность избыточной массы тела и ожирения у детей по данным эпидемиологических исследований, проведенных в Российской Федерации, составляет 5,5-11,8% и 2,3-8,5% соответственно [4,6]. По данным Департамента здравоохранения Москвы в начале 2013 года доля ожирения в структуре эндокринной патологии у детей превысила 30%. Сохраняется тенденция к увеличению частоты ожирения: в 2011 году заболеваемость составляла 387,1, а в 2012 году – 405,0 на 100 тыс. детей г. Москвы [5]

Конституционально-экзогенное ожирение является наиболее распространенным как у взрослых, так и у детей, что связано с избыточной калорийностью пищи современного человека и низким уровнем физической активности.

Ожирение, начавшееся в детском возрасте, влечет за собой краткосрочные и долгосрочные неблагоприятные последствия для физического и психосоциального здоровья и во многом является фактором риска развития различных метаболических нарушений и сердечно-сосудистой патологии.

1.1 Метаболические нарушения и ассоциированные с ожирением заболевания:

Известно, что ожирение связано с различными метаболическими нарушениями и коморбидными состояниями, которые определяют качество жизни пациентов и ее продолжительность.

Инсулинорезистентность (ИР) – снижение чувствительности тканей к действию инсулина при его достаточной концентрации. На ранних этапах инсулинорезистентность приводит к развитию компенсаторной гиперинсулинемии, необходимой для поддержания нормогликемии. Однако в многочисленных клинических исследованиях выявлена взаимосвязь между наличием ИР и развитием сахарного диабета у взрослых [116] и метаболического синдрома у детей [105,106]. Кроме того, ИР является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии у взрослых [83]. Частота ИР у детей и подростков колеблется от 25 до 73%. [3,21,183].

«Золотым стандартом» оценки ИР является проведение клэмп-теста [18,106]. Однако применение данного исследования в широкой клинической практике у детей невозможно в виду его инвазивности, продолжительности и высокой стоимости. В настоящее время создано множество расчетных индексов на основе значений гликемии и инсулина натощак и в ходе ОГТТ для оценки инсулинорезистентности. Наиболее распространенными из них являются НОМА-IR и Caro (таблица 1). Однако исследования у детей допубертатного возраста демонстрируют низкую корреляцию между данными индексами и результатами клэмп-теста [18,143]. Более предпочтительным для диагностики ИР является расчет индекса Matsuda при проведении ОГТТ (таблица 1). К преимуществам оценки чувствительности к инсулину с использованием данного индекса можно отнести сопоставимость полученных результатов с результатами клэмп-теста и возможность оценить не только базальную, но и стимулированную секрецию инсулина [195]. По данным различных авторов за критерий ИР у детей и подростков могут приниматься значения $ISI\ Matsuda < 2,6$ или $< 3,4$ [3, 195].

Таблица 1

Сводная таблица индексов для оценки инсулинорезистентности

Название индекса	Формула расчета	Нормы
НОМА-IR	$(ИРИ0 \times Гл0) / 22,5$	<3,2 [96]
Caro	Гл0/ ИРИ0	>0,3 [42]
Matsuda	$10000 / \sqrt{(ИРИ0 \times Гл0 \times ИРИ \text{ ср} \times Гл \text{ ср})}$	<2,6 [3] <3,4 [195]
Примечание: ИРИ - иммунореактивный инсулин, мкЕд/мл. Гл – глюкоза, ммоль/л		

Снижение секреторной активности β -клеток поджелудочной железы играет важную роль в эволюции нарушений углеводного обмена от НТГ к сахарному диабету [41]. Для оценки ранней фазы секреции инсулина D. Phillips с соавт. предложили использовать инсулиногенный индекс [137]. По данным литературы, снижение ИГИ выявлено у взрослых с СД 2 типа [63]. Некоторые авторы не находят различий в показателях ИГИ у детей и подростков с НТГ по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена [25,33,164]. Тем не менее, ИГИ достоверно коррелируется с ранним инсулиновым ответом, полученным в ходе проведения внутривенного глюкозотолерантного теста у взрослых [180] и клэмп-теста у детей и подростков [164].

Наличие инсулинорезистентности у детей с ожирением ассоциировано с нарушениями углеводного и липидного обмена, а также развитием коморбидных состояний [55,104,106,186]. Например, показано, что инсулинорезистентность играет ключевую роль в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [53,104] и прогрессировании печеночного фиброза у детей [110]. В работе Ayonrinde с соавт. при обследовании 1170 подростков выявили, что ожирение, осложненное жировым гепатозом ассоциировано с ИР, оцененную с помощью индекса НОМА [20]. Гиперинсулинемия способствует повышению АД через различные механизмы: повышение почечной реабсорбции натрия и активности

симпатоадреналовой системы, а также снижение NO-опосредованной вазодилатации [55].

Кроме того, по данным ряда исследователей, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) у подростков ассоциировано с наличием инсулинорезистентности независимо от степени ожирения [40,157,186]

Дислипидемия выявляется более чем у половины детей и подростков с ожирением [3,50]. Согласно данным литературы, при ожирении наиболее часто нарушения липидного обмена характеризуются повышением уровней ТГ, ЛПНП и снижением уровня ЛПВП [126]. Кроме того, доказано влияние ожирения на развитие гиперхолестеринемии [69]. Дислипидемия, и в особенности уровень ЛПНП, является независимым предиктором высокого сердечно-сосудистого риска у взрослых [51,144]. А повышение ТГ >1,7 ммоль/л ассоциировано с повышением частоты НТГ и СД 2 типа у молодых взрослых независимо от ИМТ [78].

По мнению экспертов института сердца, крови и легких США ожирение у детей и подростков приводит к развитию вторичной дислипидемии: умеренному или выраженному повышению уровней ТГ, незначительному увеличению ЛПНП и значимому снижению ЛПВП в сыворотке крови. Наличие дислипидемии уже в детском и подростковом возрасте является фактором риска развития сердечно-сосудистых событий и ранней смертности во взрослом состоянии [62,170]. Важно отметить, что степень ожирения не определяет частоту дислипидемии и других метаболических нарушений у детей и подростков с ожирением.

Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) у взрослых является предиктором развития СД 2 типа [57,79] и сердечно-сосудистых заболеваний [80]. У детей подобные исследования отсутствуют. Частота встречаемости НТГ в детском возрасте по данным разных авторов колеблется от 4 до 25% [33,88,164]. По данным ВОЗ у детей с диагнозом НТГ или сахарный диабет, установленным при проведении ОГТТ, повышение гликемии натощак выявляется лишь в 32% и 33% соответственно. Полученные результаты

указывает на необходимость проведения данного диагностического теста всем детям с ожирением и другими факторами риска развития нарушений углеводного обмена [190].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является самой распространенной причиной хронических заболеваний печени у детей и подростков. Частота ее в детском возрасте варьирует от 3 до 11% [15,153]. Schwimmer с соавт. при проведении аутопсий у 742 детей, умерших от неестественных причин (несчастный случай), выявили жировую инфильтрацию печени у 9,6% детей в возрасте от 2 до 19 лет [153].

Рост заболеваемости НАЖБП в настоящее время связан с увеличением частоты ожирения в мире. По данным Национального исследования состояния здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)), до 80% детей с ожирением имеют признаки жирового гепатоза, а у 7,4% регистрируется двукратное повышение печеночных трансаминаз, что в сочетании с данными УЗИ или биопсии печени соответствует диагнозу стеатогепатита [65]. Схожую частоту жирового гепатоза (76%) и неалкогольного стеатогепатита (11%) демонстрируют данные европейского популяционного исследования [15]. Характеризуется НАЖБП несколькими клиническими формами, являющимися последовательными стадиями течения болезни: жировой гепатоз, стеатогепатит, фиброз и цирроз печени. Заболевание протекает практически бессимптомно, что осложняет его раннее выявление.

«Золотым стандартом» диагностики НАЖБП является биопсия печени. Оценка морфологических изменений при НАЖБП производится с помощью шкалы NAS (NAFLD activity score) по 14 гистологическим признакам. Однако ее широкое использование, особенно в педиатрической практике ограничено ввиду инвазивности методики.

Висцеральное ожирение, ассоциированное с ИР, является ведущим патогенетическим механизмом развития НАЖБП у детей с ожирением [106,136].

В настоящее время ведутся активные исследования по поиску неинвазивных маркеров риска развития и прогрессирования НАЖБП. Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени широко применяется в клинической практике и обладает хорошей чувствительностью (87-100%) [128]. В исследовании А. Shannon с соавт. у детей продемонстрирована хорошая сопоставимость выявления жирового гепатоза по данным УЗИ, подтвержденного результатами биопсии печени [158].

Определение АЛТ и АСТ показано всем пациентам с факторами риска развития НАЖБП (ожирение, СД 2 типа, инсулинорезистентность, дислипидемия и др.). Однако чувствительность печеночных аминотрансфераз в оценке наличия НАЖБП у детей невысока. В работе Frenze А с соавт. показано, что из 72 детей с ожирением и гистологически подтвержденным диагнозом НАЖБП повышение уровня печеночных трансаминаз определялось лишь в 20-25% случаев [67]. Molleston JP и соавт. показали наличие значительных гистологических изменений печени у детей с НАЖБП с нормальным и слегка повышенным уровнем АЛТ, включая выраженный фиброз с незначительным повышением АЛТ [129].

Частота встречаемости *артериальной гипертензии* у детей с ожирением колеблется от 1 до 37% [165,38]. Избыточная масса тела в сочетании с повышением АД увеличивает риск развития АГ во взрослом возрасте у мальчиков в 7,5 раз, а у девочек – в 5 раз (ВНОК, 2012). Согласно рекомендациям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и ассоциации детских кардиологов России (2009) [1] диагностика артериальной гипертензии проводится на основании офисных измерений артериального давления. У детей и подростков с ожирением повышение артериального давления часто обусловлено «гипертонией белого халата», в связи с чем, для ее исключения возможно проведение суточного мониторинга артериального давления (СМАД). К стандартным показателям, рассчитываемым при проведении суточного мониторинга относятся:

Средние значения САД и ДАД дают представление об уровне АД и наиболее точно отражают истинный уровень артериальной гипертензии. *Суточный индекс* (СИ) отражает особенности суточного ритма АД. *Индекс времени артериальной гипертензии* (ИВ АГ) позволяет оценить время, в течение которого регистрируется артериальная гипертензия. Среднее значение *периферического пульсового давления* характеризует динамическую составляющую прессорного действия на органы – мишени и является косвенным признаком повышенной ригидности сосудистой стенки.

Последние клинические исследования у взрослых доказывают неблагоприятное прогностическое значение периферического пульсового давления в развитии ИБС, хронической сердечной и почечной недостаточности, увеличении риска сердечно-сосудистой заболеваемости [68,127], а ПД >53 мм.рт.ст. ассоциировано с высокой частотой поражения органов-мишеней и неблагоприятным прогнозом у мужчин с АГ [27]. У детей подобные исследования отсутствуют.

В патогенезе артериальной гипертензии при ожирении у детей большое внимание отводят изучению инсулинорезистентности. Клинические исследования указывают на взаимосвязь между наличием гиперинсулинемии и повышением показателей артериального давления [44,197] у детей и подростков с ожирением. В работе Rocchini с соавт. продемонстрировано участие ИР в развитии гиперволемии и АГ у детей за счет снижения реабсорбции натрия почками [148], однако Csabi с соавт. не нашел подобной взаимосвязи в своем исследовании [49].

Кроме того, артериальная гипертензия у детей с ожирением ассоциирована с дислипидемией, что является дополнительным фактором риска развития сердечно-сосудистых событий во взрослом состоянии [62].

Таким образом, для детей с ожирением характерно наличие широкого спектра метаболических нарушений, которые выявляются уже в детском и подростковом возрасте и являются факторами риска развития СД 2 типа и сердечно-сосудистой патологии во взрослом состоянии.

1.2 Оценка распределения жировой ткани и ее клиническое значение при ожирении

В настоящее время в изучении патогенеза ожирения и его осложнений особое внимание уделяется оценке общего количества жировой ткани в организме и ее топографии. Современные визуализирующие методы позволяют дифференцировать эктопическую и два подтипа интраабдоминальной жировой ткани с различными метаболическими характеристиками: подкожную (ПЖТ) и висцеральную (ВЖТ) жировую ткань. Особый интерес представляет изучение именно висцеральной жировой ткани, т.к. в исследованиях на взрослых показана ее взаимосвязь с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, инсулинорезистентности (ИР) и дислипидемии. Кроме того, жировая ткань является источником адипокинов – гормонов секретируемых адипоцитами и принимающих участие в развитии метаболических нарушений при ожирении.

Существуют различные методы оценки количества и распределения жировой ткани в организме. Наиболее распространенными в клинической практике являются те, которые не требуют больших временных затрат на проведение исследования и дают быстрый результат. К ним относятся измерение окружности талии и биоимпедансный анализ. Наряду с простыми, существуют более технологичные визуализирующие методики (КТ и МРТ), являющиеся эталонными для количественной оценки висцеральной и подкожной жировой ткани.

Окружность талии широко используется во взрослой популяции для косвенной оценки висцерального ожирения. Окружность талии измеряется посередине расстояния между нижним ребром и краем гребня подвздошной кости согласно критериям международной группы по ожирению и ВОЗ (*IOTF, WHO, 1997*). Международная диабетическая федерация (*IDF-International Diabetes Federation*) в 2007 установила границу $OT \geq 90$ перцентиля в качестве одного из критериев метаболического синдрома у

детей и подростков [200]. Некоторые стран разработали национальные перцентильные таблицы для оценки ОТ у детей.

При этом следует отметить, что значение ОТ в оценке висцерального ожирения у детей не так однозначно, как у взрослых [28]. В работе Brambilla с соавторами показано, что окружность талии является хорошим предиктором висцерального ожирения у детей и подростков [35]. Однако, Goodwin с соавторами в популяционном исследовании включившем более 1000 подростков от 12 до 17 лет показали, что ОТ отражает изменение подкожной, но не висцеральной жировой ткани [77].

Биоимпедансный анализ (БИА) – электрофизический метод, основанный на измерении электрического сопротивления тканей (импеданса) при прохождении через них низкоинтенсивного электрического тока. Импеданс низкий в безжировых тканях и обратно пропорционален общему содержанию воды в организме. По величине электрического сопротивления тканей определяется общее содержание воды в организме, а затем, с помощью математических алгоритмов, заложенных в программном обеспечении, количество безжировой массы. Жировая ткань рассчитывается как разница между весом тела и тощей массы. Таким образом, на количественную оценку жировой ткани с помощью БИА будет влиять количество воды в организме, которое зависит от пола, возраста, уровня физической активности и водной нагрузки, а также погрешность при измерении массы тела.

При сравнении результатов, полученных с помощью БИА, с данными двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) у взрослых показана хорошая сопоставимость этих методов в определении количества жировой и тощей массы [52,60,91,114]. Преимуществами метода являются его невысокая стоимость и доступность в клинической практике, отсутствие лучевой нагрузки и возможность проведения исследований в динамике. В педиатрической практике отсутствует единый стандарт проведения исследования и нормативы для различных показателей БИА, что затрудняет их оценку, особенно в детской популяции. Исследования по сопоставимости

БИА и ДРА при оценке состава тела у детей крайне противоречивы. Ряд авторов указывают на их сопоставимость, особенно при определении количества тощей массы как у детей с ожирением, так и без избытка веса [29,131,172]. Другие авторы считают, что данные методы не эквивалентны и не могут быть взаимозаменяемыми [59,60], а для детской популяции в зависимости от пола, возраста и стадии полового развития необходима разработка отдельных нормативов. В 2012 году Kai-Yu Xiong с соавторами провели БИА 1548 детей и подростков и впервые определили нормативы количества жировой и тощей массы в китайской популяции в зависимости от возраста и пола [94]. Менее чем через год, Н. McCarthy с соавторами создали перцентильные кривые для оценки тощей массы, а также относительного и абсолютного значений мышечной массы для европейской популяции, проведя биоимпедансный анализ у 1985 детей и подростков без ожирения и избыточного веса [122].

С развитием техники и улучшением разрешающей способности стали предприниматься попытки оценки подкожной и висцеральной жировой ткани с помощью *ультразвукового исследования (УЗИ)*. Методика определения толщины мезентериального жира состоит в измерении расстояния между передней брюшной стенкой (прямые мышцы живота) и передней стенкой аорты на уровне 5 см ниже мечевидного отростка [17]. Толщина жировой ткани, при которой диагностируется висцеральное ожирение, по разным данным колеблется от 7 до 11 см. Приводятся данные о сопоставимости ультразвуковой оценки ВЖТ и ПЖТ в сравнении с эталонными методами. А. Bellisari с соавторами сообщают о низкой точности измерений подкожной и висцеральной жировой массы, что не позволяет использовать его в качестве метода, эквивалентного КТ или МРТ [23]. Кроме того, к недостаткам УЗИ можно отнести высокую вариабельность результатов при проведении повторных исследований, в особенности, разными специалистами.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) – метод лучевой диагностики, основанный на регистрации ослабления

рентгеновского излучения при прохождении через ткани тела, имеющие различную плотность. Модуль сканирования всего тела, представленный в современных рентгеновских денситометрах, позволяет оценивать не только минеральную плотность скелета, но и количество жировой, мышечной ткани, а также их регионарное распределение. Данный метод прост в выполнении, не требует больших временных затрат и специальной подготовки пациента. Кроме того, минимальная доза облучения позволяет использовать ДРА при проведении исследований в динамике. Главным недостатком ДРА является невозможность точно оценить количество висцеральной и подкожной ЖТ [124].

В настоящее время «золотым стандартом» количественной оценки и топографии интраабдоминальной жировой ткани являются **компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ)**. Благодаря высокой разрешающей способности, данные методы позволяют напрямую оценить количество ВЖТ и ПЖТ как у взрослых, так и у детей [154].

Основной проблемой при оценке ВЖТ как с помощью КТ, так и МРТ является выбор уровня среза, на котором определяется площадь, занимаемая висцеральной жировой тканью. G. Borkan с соавторами предложили определять ВЖТ на уровне пупка, т.к. данному уровню среза соответствует максимальное количество висцеральной жировой массы и качество его визуализации [30]. Однако измерение на уровне пупка является крайне неточным, в связи с вариабельностью данного анатомического ориентира в зависимости от степени выраженности ожирения. Поэтому было рекомендовано использовать костные ориентиры для определения уровня среза. Таким ориентиром стал уровень межпозвоночного диска L4-L5. Исследования ВЖТ на данном уровне показывают максимальную воспроизводимость и высокую точность измерения, в связи с чем, уровень L4-L5 используется в исследованиях по оценке ВЖТ как у взрослых, так и у детей [107,120]. В ряде работ показано, что проведение оценки ВЖТ на 5-6

см выше традиционного L4-L5 является более точным методом измерения интраабдоминальной ЖТ при проведении МРТ и КТ в динамике [89,166].

Несмотря на большое количество исследований, в настоящее время не существует единых критериев оценки наличия и степени выраженности висцерального ожирения у взрослых и детей. Исследования на взрослой популяции демонстрируют, что количество висцеральной жировой ткани более 100 см² как у мужчин, так и у женщин и отношение ВЖТ/ПЖТ более 0,4 ассоциировано со значительным повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний [54,139]. Другие авторы предлагают цифру 130 см² [26].

У детей отсутствуют нормы для количественной оценки висцеральной жировой ткани. В доступной литературе представлено более 30 исследований, посвященных оценке висцеральной жировой ткани у детей и подростков [92]. Однако обобщить полученные в них данные не представляется возможным. Связано это не только с особенностями количественной оценки висцеральной жировой ткани (расчет площади (по данным одиночного среза) или объема (при оценке множественных срезов)), но также с выбором уровня среза и самой высокоразрешающей методикой (КТ или МРТ). Кроме того, выборки в большинстве исследованиях неоднородны как по возрасту и полу, так и по стадии достигнутого пубертата.

В исследовании P. Brambilla. средняя площадь ВЖТ по данным МРТ с оценкой среза на уровне L4-L5 у 10-13 летних детей европейской популяции с ожирением и избыточной массой тела составила 38 см², а регрессионный анализ показал, что пубертат влияет на вариабельность ВЖТ значительно больше, чем этническая принадлежность, пол или возраст [35].

В работе A. Bosy-Westphal проведена оценка объема ВЖТ у 234 здоровых детей и подростков в зависимости от пола и наличия пубертата. Не было продемонстрировано различий в объеме ВЖТ как в группе допубертатных мальчиков и девочек, так и у подростков в пубертате [32].

Ряд авторов демонстрируют преобладание ВЖТ у мальчиков по сравнению с девочками [93,168] Однако в британском исследовании на группе 170 подростков (средний возраст 13 лет) без ожирения показаны противоположные результаты: ВЖТ преобладает у девочек подростков. Кроме того, авторы указывают, что у детей висцеральное жировое депо составляет не более 9,5% от общего количества интраабдоминальной жировой ткани, в то время как у взрослых с нормальным весом аналогичный показатель колеблется от 12 до 18% в зависимости от пола и увеличивается с возрастом [24].

Наиболее масштабное популяционное исследование по оценке количества висцеральной жировой ткани у подростков было проведено в Канаде. В данной работе К. Goodwin с соавторами оценили площади ВЖТ с помощью МРТ на уровне пупка более чем у 1000 подростков от 12 до 18 лет. Средняя площадь висцеральной жировой ткани у мальчиков составила 230 см² и достоверно не отличалась от аналогичного показателя у девочек (209 см²; p=007) [77]. Однако в данном исследовании не проводилась оценка количества ВЖТ в зависимости от стадии пубертата, который существенно влияет на распределение интраабдоминальной жировой ткани. Кроме того, оценка площади, занимаемой ВЖТ, проводилась на уровне пупка, что является крайне неточным в связи с вариабельностью данного анатомического ориентира в зависимости от выраженности ожирения.

Таким образом, до настоящего времени не разработано единых критериев оценки висцерального ожирения у детей при проведении эталонных методик. Информативность окружности талии в оценке ВЖТ у детей также спорна. Все это обуславливает необходимость поиска новых биомаркеров и предикторов метаболических нарушений у детей и подростков с ожирением.

1.3 Адипокины и специфические шапероны в патогенезе ожирения и ассоциированных с ним заболеваний.

В последнее время появляется все больше доказательств активного патогенетического взаимодействия метаболической и иммунной систем.

Показано, что ожирение, сахарный диабет 2 типа и атеросклероз связаны с развитием “метаболического” воспаления. В адипоцитах и макрофагах провоспалительные механизмы могут быть инициированы как внеклеточными медиаторами (цитокины, насыщенные жирные кислоты), так и внутриклеточными компонентами (стресс эндоплазматического ретикулума, избыточная продукция свободных радикалов). Важную роль в развитии «метаболического» воспаления играют адипокины и внутриклеточные белки – переносчики жирных кислот («fatty acid-binding proteins»).

1.3.1 FABPs (*Fatty Acid-Binding Proteins*) — белки, с молекулярной массой 14-15 кДа, которые обеспечивают транспорт и метаболизм липидов в клетках [70]. FABPs облегчают внутриклеточный транспорт липидов в митохондрии и пероксисомы (для дальнейшего окисления), в ядро (для опосредованной липидами регуляции транскрипции), в эндоплазматический ретикулум (для синтеза компонентов клеточной мембраны), в цитоплазму (для формирования жировых капель).

FABPs способны обратимо связываться с гидрофобными лигандами (насыщенными и ненасыщенными длинноцепочечными жирными кислотами, эйкозаноидами и другие биологически-активными липидами) с высокой афинностью и селективностью, т.е. есть действуют как шапероны – белки, обеспечивающие транспорт различных молекул через клеточные мембраны, и участвующие в формировании и поддержании третичной структуры белка.

В настоящее время выделено 9 изоформ FABPs, присутствующих в органах и тканях с высоким уровнем метаболизма липидов.

Из семейства FABPs наиболее изученным является *FABP4* (*адипоцитарный FABP – AFABP, или aP2*) – белок с молекулярной массой 14,6 кДа, преимущественно экспрессирующийся в адипоцитах.

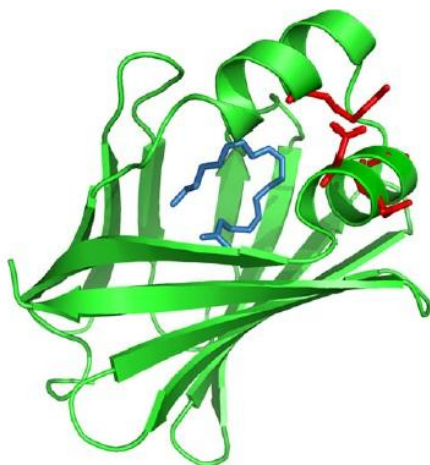


Рисунок 1. Пространственная структура молекулы FABP4 [75]

Структурно FABP4 представляет собой β -цилиндр, состоящим из 10 антипараллельных β – цепей, образующих гидрофобную полость, осуществляющую перенос незэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) [75]. Один конец цилиндра заканчивается боковой белковой цепью, а другой представлен ДНК-связывающим доменом, осуществляющий рецепцию и диссоциацию НЭЖК (рисунок 1).

На долю FABP4 приходится до 1% от всех растворимых белков жировой ткани [22]. Это основной цитоплазматический белок зрелых адипоцитов, однако, FABP4 также экспрессируется макрофагами жировой ткани и дендритными клетками [121]. Уровень FABP4 в адипоцитах примерно в 10.000 раз больше, чем в макрофагах [156]. Экспрессия FABP4 зависит от степени дифференцировки адипоцита; кроме того, транскрипция его мРНК контролируется жирными кислотами, ядерными рецепторами, рецепторами PPAR- γ , инсулином и рецептором X печени, играющими важную роль в регуляции процессов воспаления и энергетического баланса [13,99,123].

В макрофагах FABP4 способствует поступлению эфиров холестерина в клетку и формированию пенистых клеток через угнетение системы PPAR γ - и X рецептора α печени (LXR α). Посредством этого механизма избыток холестерина переносится в печень, а затем выводится из организма с желчью. FABP4 запускает воспалительный ответ через активацию IKK-NF- κ B и JNK-AP-1 систем [87]. Экспрессия FABP4 в макрофагах повышается под влиянием конечных продуктов гликозилирования [184]. Аторвастатин подавляет экспрессию FABP4 в макрофагах *in vitro* [109]. Также показано, что метформин подавляет транскрипцию FABP4 посредством фактора FOXO1 (*forkhead box protein O1*), приводя к снижению накопления липидов в макрофагах [167].

FABP4 может связываться с янус киназой 2 (JAK2) и ослаблять проведение сигнала последней, выступая в качестве молекулярного сенсора эндогенных жирных кислот [177]. Дефицит FABP4 коррелируется с уровнем липидов в сыворотке и ассоциируется с низкой частотой атеросклероза, ИБС и ИР. В частности установлено, что FABP4, связываясь с гормон-чувствительной липазой адипоцитов, активирует липолиз [159]. В адипоцитах FABP4-дефицитных мышей определяется низкий уровень липолиза, а при индукции липолиза у таких мышей снижается секреция инсулина [46].

У FABP4-дефицитных мышей отмечалась выраженная прибавка в весе и снижение ИР как в условиях индуцированного диеты, так и генетически обусловленного ожирения [85,182]. При этом увеличение массы тела и жировой ткани не сопровождалось значимыми изменениями углеводного и липидного обмена у мышей как с полным, так и с частичным дефицитом FABP4 [13]. Недостаточность FABP4 предупреждает развитие атеросклероза у аполипопротеин E- (ApoE-) дефицитных мышей, даже в условиях высокожировой диеты [31]. Защитный эффект FABP4-дефицита по отношению к развитию атеросклероза преимущественно обусловлен его действием в макрофагах, а не в адипоцитах [121].

Кроме этого, у мышей с дефицитом FABP4 отмечается значительное повышение липогенеза de novo за счет активации синтазы жирных кислот и стеароил-КоА-десатуразы, что увеличивает уровень биологически-активных липидов (липокинов) жировой ткани, в частности, - пальмитиновой кислоты, которая уменьшает выраженность и прогрессирование печеночного стеатоза, улучшает транспорт глюкозы в скелетные мышцы и в целом препятствует развитию атеросклероза у мышей [37]. Интересно, что липокины, и пальмитат в частности, подавляют экспрессию FABP4 в макрофагах [47]. У людей также выявлена положительная взаимосвязь между уровнем пальмитиновой кислоты в сыворотке и чувствительностью к инсулину, определяемой с помощью эугликемического гиперинсулинемического клэмпа [171].

Экспрессия FABP4 определяется не только в адипоцитах и макрофагах, но и в эндотелиальных клетках артериол и венул в тканях почек, легких и сердца человека [61], в атрезированных фолликулах поликистозно измененных яичников [130]. В ответ на гипоксию клетки, выстилающие сосудистую стенку аорты, значительно повышают экспрессию FABP4, что способствует развитию эндотелиальной дисфункции [81].

Несмотря на то, что FABP4 является внутриклеточным белком, он в значительных количествах циркулирует в общем кровотоке, что позволяет рассматривать его в качестве адипокина. До настоящего времени не определены механизмы попадания FABP4 в системный кровоток. Одним из возможных механизмов является микровезикулярный транспорт, т.к. по данным ряда авторов FABP4 определяются в микровезикулах адипоцитов [14,103]. Лизис адипоцитов, интенсивность которого многократно увеличивается при ожирении, также может объяснять увеличение концентрации FABP4 в сыворотке крови.

Не ясны до настоящего времени и биологические эффекты циркулирующего FABP4, т.к. не определены рецепторы через которые данный адипокин может их реализовывать. Несмотря на это, многими

авторами продемонстрирована прогностическая значимость повышения FАВР4 сыворотки в развитии широкого спектра кардио-метаболических нарушений [56,70,82,151,178,179,191,192].

1.3.2 Клиническое значение уровня FАВР4 в сыворотке крови:

Участие FАВР4 в атерогенезе у человека подтверждается многочисленными клиническими исследованиями. Так, экспрессия FАВР4 в макрофагах была значимо выше в нестабильных бляшках стенозированных сонных артерий [10,135]. Известно, что именно активность “метаболического” воспалительного процесса в стенке сосуда и в атеросклеротической бляшке, а не только и не столько диаметр стенозированного сосуда играют определяющую роль в развитии острых сердечно-сосудистых осложнений – инфарктов миокарда и инсультов. Установлена статистически значимая связь между повышением уровня FАВР4 в сыворотке при развитии ишемического инсульта и показателями общей и сердечно-сосудистой смертности в отдаленном периоде [82,178]. Кроме этого, S. Holm с соавт. выявили повышение FАВР4 в сыворотке при атеросклерозе сонных артерий и повышенную экспрессию FАВР4 в макрофагах нестабильных атеросклеротических бляшек сонных артерий [82].

При эндартерэктомии в бассейне сонных артерий у 561 пациента установлена высокая экспрессия FАВР4 макрофагами нестабильных атеросклеротических бляшек [135].

В исследовании Н. Уоо с соавт. [196] показана связь повышения уровня FАВР4 в сыворотке со степенью воспалительного повреждения сонных артерий (визуализированного позитронно-эмиссионной томографией) у пациентов, на момент обследования не предъявлявших жалоб и не имевших сердечно-сосудистых заболеваний и СД2 в анамнезе.

Уровень FАВР4 в сыворотке положительно коррелируется с толщиной интима-медиа сонных артерий, особенно у женщин [194].

Проспективное 7-летнее исследование больных с терминальной стадией ХПН, находящихся на диализе, обнаружило высокий уровень FАВР4

в сыворотке в качестве независимого предиктора сердечно-сосудистой смертности [2011]. В работе M. Doi с соавт. [56] выявлена связь между повышением уровня сывороточного FАВР4 у лиц моложе 65 лет и ИБС, доказанной при проведении коронароангиографии у 211 мужчин.

Имеются исследования, демонстрирующие раннее повышение уровня FАВР4 в сыворотке у взрослых пациентов с СД 2 и метаболического синдрома (МС) [39,169]. В китайском проспективном когортном 10-летнем исследовании, включившем 544 пациентов, установлена прямая связь между развитием нарушений углеводного обмена и повышением уровня FАВР4 в сыворотке; высокий уровень FАВР4 оказался предиктором развития СД 2, независимым от ожирения, ИР, гликемического индекса [179]. Эти же авторы в другом исследовании, включившем анализ 495 взрослых лиц, показали, что повышенный уровень FАВР4 отмечается у пациентов, имевших МС на момент первичного обследования, и у лиц, у которых МС развился через 5 лет; повышение FАВР4 являлось предиктором развития МС, независимым от ИМТ [191].

Уровень FАВР4 в сыворотке статистически значимо повышается у лиц с избыточной массой тела и ожирением и положительно коррелирует с окружностью талии, артериальным давлением и ИР [192].

X. Terra с соавт. [176] показали, что уровень FАВР4 в сыворотке повышен у пациентов с морбидным ожирением и МС, уменьшается при снижении веса (после бариатрического вмешательства), положительно коррелирует с уровнем лептина, инсулина, ФНО α , С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина - 6 и отрицательно – с адипонектином, и ассоциирован с повышенной экспрессией мРНК *FАВР4* в адипоцитах висцеральной, но не подкожной жировой клетчатки.

Установлено раннее повышение уровня FАВР4 в сыворотке у беременных женщин, у которых в дальнейшем развилась преэклампсия [151]. Повышение уровня FАВР4 на каждый 1 нг/мл увеличивало риск преэклампсии на 20%. Авторы отмечают, что в отличие от лептина, уровень

которого постепенно повышается по мере прогрессирования беременности, и адипонектина, прогрессивно снижающегося при развитии метаболических осложнений беременности, повышение уровня FABP4 уникально и позволяет рано (уже в первом триместре беременности) выявить группу риска по преэклампсии.

Исследования FABP4 у детей немногочисленны. Т. Reinehr с соавт.[146] показали, что у детей с ожирением уровень FABP4 выше, чем у худых сверстников, положительно коррелируется с процентом жировой массы и уровнем лептина и уменьшается при снижении веса. В 2009 году К. Yun с соавт. среди 116 девятилетних детей обнаружили положительную корреляцию FABP4 с ИМТ и окружностью талии; уровень этого белка не зависел от пола ребенка и не был связан с ИР (базальный индекс НОМА-IR) [198]. А. Khalyfa с соавт.[97], обследуя 309 детей в возрасте от 5 до 7 лет, продемонстрировали значимое повышение уровня FABP4 у пациентов с ожирением и его положительную корреляцию с ИМТ, уровнем СРБ и индексом НОМА-IR.

Трехлетнее проспективное когортное исследование [43], проведенное в Корее и включавшее 159 мальчиков допубертатного возраста, продемонстрировало статистически значимую негативную корреляцию между уровнями FABP4 и адипонектина, независимую от ИМТ. Пациенты, у которых в течение трех лет развился МС, исходно имели более высокий уровень FABP4 в сыворотке. Согласно данной работе, повышение FABP4 в сыворотке является предиктором развития МС у детей, независимо от стадии полового развития по Таннеру, ИМТ, наличия ночного апноэ и уровня физической активности [43].

В жировой ткани синтезируется большое количество адипокинов, принимающих участие в развитии метаболических нарушений при ожирении.

1.4.3. Адипонектин (Acyrp30 или apM1) – белок с молекулярной массой 26кДа, преимущественно экспрессирующийся в жировой ткани.

Концентрация адипонектина в кровотоке очень высока (приблизительно 0,01% общего белка плазмы крови) и может варьировать в широких пределах (от 1 до 30 мкг/мл) [16,152].

Перед секрецией адипонектин подвергается посттрансляционной модификации (гидроксилирование, гликозилирование и олигомеризация); циркулирует в кровотоке в виде трех изоформ [185] (рисунок 2):

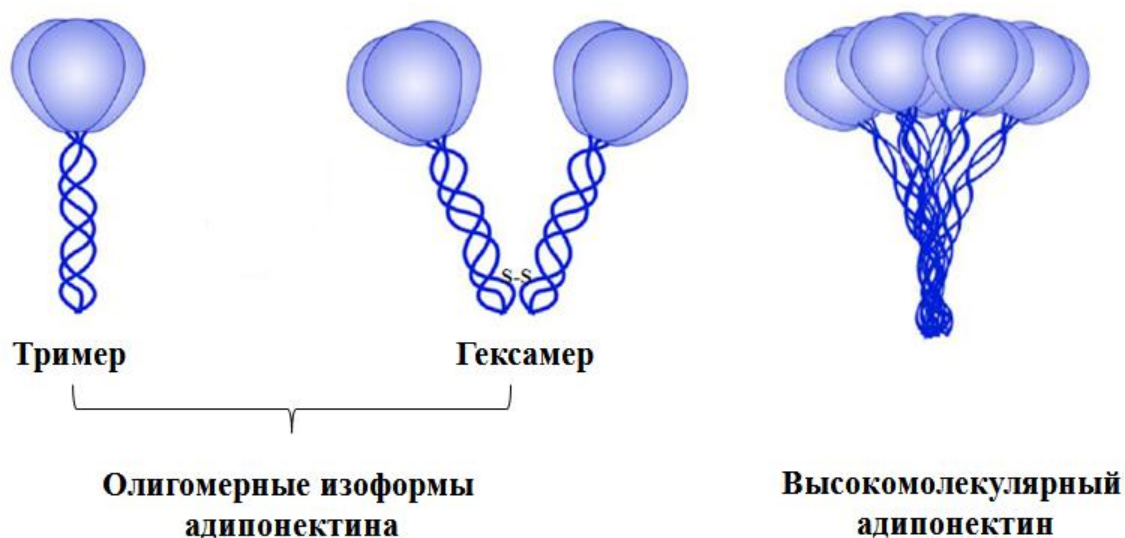


Рисунок 2. Изоформы молекулы адипонектина

1. Тример или мономерный (низкомолекулярный) адипонектин (LMW, low molecular weight)
2. Гексамер (MMW, medium molecular weight)
3. Мультимерная изоформа или высокомолекулярный адипонектин, состоящий из 12-18 протомеров (HMW, high molecular weight)

Различные изоформы адипонектина отличаются по способу взаимодействия с молекулами-лигандами рецепторов. Так, мультимерная форма адипонектина способна контактировать одновременно с 6 молекулами-лигандами, что может приводить к значительному усилению внутриклеточного сигнала, как это происходит с другими белками семейства TNF α . В связи с этим предполагается, что именно высокомолекулярная изоформа реализует основные биологические эффекты адипонектина [145]. Эпидемиологические

исследования в различных этнических группах показывают, что снижение уровня адипонектина, а в особенности его высокомолекулярной изоформы, являются независимым фактором развития сахарного диабета 2 типа и других составляющих метаболического синдрома [199]. По данным других авторов не выявлено преимуществ в определении высокомолекулярного адипонектина по сравнению с общим для оценки кардиометаболических рисков у взрослых [11].

К настоящему времени идентифицировано 3 типа рецепторов адипонектина. Рецептор первого типа AdipoR1 (375 аминокислот, молекулярный вес 42 кДа) имеет высокую аффинность к высокомолекулярной изоформе адипонектина и в наибольшем количестве экспрессируется в скелетных мышцах. Рецептор второго типа AdipoR2 (386 аминокислот, 43 кДа) имеет среднюю аффинность ко всем формам адипонектина. Третьим типом рецепторов, способным взаимодействовать с олигомерами адипонектина, является T-кадгерин. При взаимодействии с адипонектином T-кадгерин активирует тирозиновую киназу Erk1/2 и NFκB. Показано, что T-кадгерин принимает участие в клеточной миграции и дифференциации, стимулирует ангиогенез [86].

Экспериментальные данные демонстрируют, что адипонектин обладает широким спектром биологических эффектов.

Кардиопротективный эффект адипонектина реализуется за счет ингибирования апоптоза [193], антиоксидантных свойств данного адипокина [58,160,173] и непосредственного влияния на эндотелиальную функцию и ангиогенез [134].

Введение адипонектина мышам, нокаутным по данному белку, приводило к его накоплению в кардиомиоцитах сердца, подвергшихся ишемии и реперфузии, в то время как в здоровых сердцах увеличения концентрации адипонектина не происходило [161]. Адипонектин ингибирует апоптоз кардиомиоцитов, вызванный гипоксией за счет повышения активности AMPK, АКТ, церамидазы и сфингазина 1 (белок с

антиапоптотическими свойствами), ингибирующего активность каспазы-8 [193]. Таким образом, адипонектин может реализовывать свою антиапоптотическую активность через различные внутриклеточные механизмы (рисунок 3).

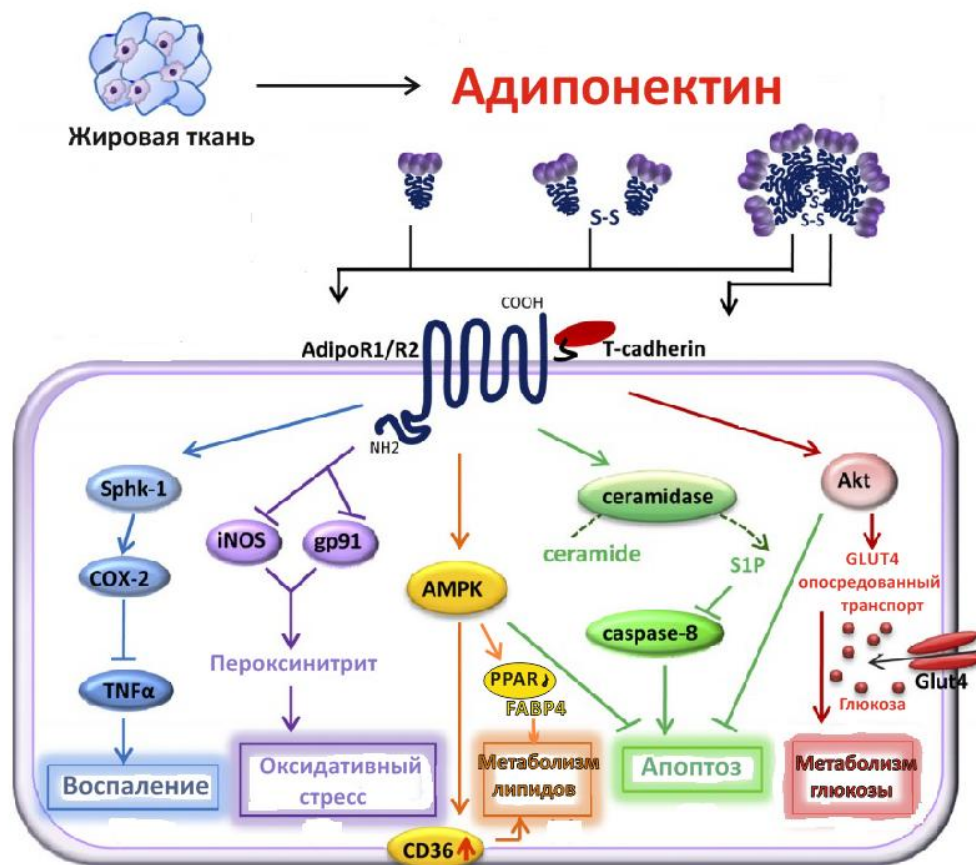


Рисунок 3. Биологические эффекты адипонектина (адаптировано из [193])

Примечания: iNOS – индуцибельная NO-синтаза; AMPK – АМФ-зависимая протеинкиназа; PPAR γ – рецептор, активируемый пролифератором пероксисом; caspase 8 – каспаза 8; S1P – сфингазин 1; Akt – серин/треониновая протеинкиназа GLUT4 - транспортер глюкозы 4 типа; COX2 – циклооксигеназа 2; TNF α – фактор некроза опухолей α

В развитии атеросклероза важную роль играют моноциты, превращающиеся в субэндотелиальном пространстве в тканевые макрофаги и секретирующие различные цитокины и факторы роста, которые способствуют дальнейшему повреждению сосудистой стенки. Адипонектин ингибирует экспрессию молекул адгезии эндотелием и предотвращает присоединение моноцитов к ним, а также трансформацию макрофагов в

тучные клетки за счет подавления экспрессии скевенджер-рецепторов (scavenger receptors, рецепторы-«мусорщики») класса А [133]. Кроме того, адипонектин блокирует индуцированную лептином или резистином секрецию провоспалительных цитокинов в макрофагах. Описано влияние данного адипокина на преимущественную дифференцировку моноцитов в макрофаги М2-фенотипа (ориентированные на противовоспалительный ответ), а не в макрофаги М1-фенотипа (ориентированные на провоспалительный ответ) [111].

Антиоксидантные и противовоспалительные защитные механизмы адипонектина могут реализовываться через повышение активности ЦОГ 2, что приводит к увеличению синтеза простагландина Е2 (рисунок 3), обладающего противовоспалительным эффектом [162]. Адипонектин снижает концентрацию супероксида в эндотелии и ингибирует секрецию флавопротеидов NADH-оксидазы (gp91phox), отвечающих за его синтез [173], эффективно повышает продукцию NO в клетках эндотелия, активируя фосфатидилинозитол-3-киназный путь фосфорилирования эндотелиальной NO-синтазы [58], что приводит к уменьшению оксидативного стресса и воспалительных процессов.

В опытах *in vivo* показано, что адипонектин стимулирует реваскуляризацию тканей у грызунов, подвергшихся ишемии [160], *in vitro* показано, что адипонектин стимулирует миграцию эндотелиоцитов и клеток-предшественников эндотелиоцитов, а также их дифференциацию в капиллярподобные структуры [134], что указывает на роль адипонектина в процессах ангиогенеза.

По данным литературы адипонектин принимает непосредственное участие в обмене глюкозы и липидов. Адипонектин облегчает инсулин-стимулированный транспорт глюкозы (GLUD4-опосредованный) через активацию АКТ2 [193]. Снижение уровня глюкозы в крови также происходит за счет активации АМПК и ингибирования ацетил-КоА карбоксилазы [101].

Адипонектин может повышать чувствительность к инсулину опосредованно через снижение экспрессии TNF- α макрофагами и эндотелием т.к известно, что данный цитокин нарушает проведение внутриклеточного сигнала от инсулинового рецептора, способствуя тем самым развитию инсулинорезистентности. Таким образом, адипонектин увеличивает потребление глюкозы тканями и рассматривается в качестве эндогенного инсулиносенситайзера.

Показано непосредственное участие адипонектина в метаболизме жирных кислот. Экспериментальные данные демонстрируют, что адипонектин повышает экспрессию липопротеин-липазы и рецептора липопротеинов очень низкой плотности в клетках скелетной мышцы грызунов в присутствии адипонектина [142]. Повышение экспрессии липопротеин-липазы может быть опосредовано через активацию PPAR α и увеличение количества FABP4, принимающего участие как во внутриклеточном транспорте жирных кислот, так передаче сигнала от рецепторов PPAR α (рисунок 3).

1.4.4 Клиническое значение уровня адипонектина в сыворотке крови:

В отличие от большинства адипокинов, концентрация адипонектина прогрессивно снижается при ожирении [66,108]. Многочисленные клинические исследования демонстрируют, что гипoadипонектинемия (снижение концентрации адипонектина в сыворотке) связана с развитием инсулинорезистентности и СД 2 типа [108].

В мета-анализе, включившем более 14 тысяч пациентов из 13 проспективных исследований было показано, что повышение уровня адипонектина ассоциировано со значимым снижением риска развития сахарного диабета 2 типа у взрослых [108]. Японскими исследователями продемонстрировано, что значение адипонектина в сыворотке менее 4 нг/мл является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии. [102] В проспективном исследовании Pischon с соавт. показано, что повышение адипонектина на 20% у здоровых взрослых мужчин связано с

двукратным снижением риска развития инфаркта миокарда и семикратным уменьшением риска кальцификации коронарных артерий [138].

В 10-ти летнем популяционном когортном исследовании показано, что высокий уровень адипонектина у европейских мужчин независимо от других факторов снижает риск сердечно - сосудистой смертности [66].

Исследования у женщин не выявляют взаимосвязи гипoadипонектинемии с увеличением сердечно-сосудистых рисков, хотя уровень адипонетина также ассоциирован с ИР [66], что может указывать на различные биологические эффекты адипонектина у мужчин и женщин.

Адипонектин отрицательно коррелирует с уровнем ТГ, и положительно – с ЛПВП как в общей популяции [149], так и у больных с ожирением [84], что доказывает роль данного адипокина в нарушениях метаболизма липидов.

Гипoadипонектинемия является фактором риска развития эссенциальной АГ [90], а ряд авторов демонстрируют отрицательную взаимосвязь между уровнем адипонектина и показателями САД и ДАД у пациентов с эссенциальной АГ [9,115].

Данные мета-анализа указывают на наличие гипoadипонектинемии у пациентов с НАЖБП [140], а снижение сывороточного адипонектина ассоциировано с наличием неалкогольного стеатогепатита независимо от ИМТ и ИР [174].

В последние годы появились данные о неблагоприятной прогностической значимости высокого уровня адипонектина сыворотки в повышении рисков развития сердечно-сосудистой патологии. Так, в работе Ghanbari с соавт. 2013 на группе более 1000 взрослых без сахарного диабета была выявлена корреляционная взаимосвязь адипонектина с тяжестью хронической сердечной недостаточности, оцененной по Нью-Йоркской классификации (*New York Heart Association* - NYHA) [74]. Singer JR с соавт. выявили взаимосвязь между повышением адипонектина и увеличением общей смертности у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа. [163]. Teoh H с соавт. объясняют парадоксальное увеличение адипонектина

развитием резистентности к данному адипокину [175], однако точные механизмы, объясняющие повышение сердечно-сосудистых рисков при увеличении концентрации адипонектина сыворотки до настоящего времени не установлены.

Клинические исследования сывороточного адипонектина у детей демонстрируют снижение уровня данного адипокина при прогрессировании ожирения [7,100,141,201]. По данным литературы, уровень адипонектина у детей и подростков снижен при различных ассоциированных с ожирением заболеваниях и метаболических нарушениях, таких как ИР [141], НАЖБП [201] и метаболический синдром [100]. Длительных исследований, показывающих прогностическую значимость адипонектина в развитии метаболических и сердечно-сосудистых осложнений у подростков с ожирением нет.

Таким образом, дисбаланс секреции и изменения уровней адипонектина и FАВР4 в сыворотке крови у взрослых, в особенности с ожирением, отражают неблагоприятные изменения метаболического профиля и связаны с повышением риска развития сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета 2 типа. Исследования FАВР4 у детей и подростков с ожирением немногочисленны и противоречивы, что обуславливает необходимость проведения дополнительных исследований в данном направлении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика обследованной группы пациентов

Всего в исследование включено 154 ребенка. С целью определения уровней FАВР4 и адипонектина в сыворотке крови и скрининга ассоциированных с ожирением метаболических нарушений, обследовано 130 подростков (53 девочки, 77 мальчики) с конституционально-экзогенным ожирением, проходивших обследование в Институте детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ. Средний возраст пациентов составил 15,1 [14,3; 16,1] лет, SDS ИМТ 2,96 [2,62; 3,28], половое развитие по Таннеру 2-5.

В исследуемой группе преобладали подростки с ожирением II и III степени (74,5%). Морбидное ожирение выявлено у 7,1% вошедших в исследование подростков (рисунок 4).

■ 1 степень ■ 2 степень ■ 3 степень ■ 4 степень

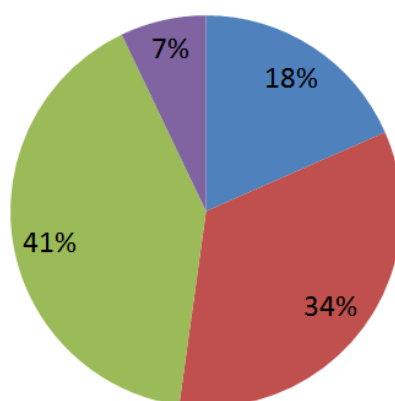


Рисунок 4. Распределение подростков исследуемой группы по степени ожирения.

Большинство обследованных пациентов (80%) имели осложненное ожирение. При анализе структуры осложнений обращает внимание высокая частота метаболических нарушений и ассоциированных с ожирением заболеваний среди 130 подростков, включенных в исследование (рисунок 5).

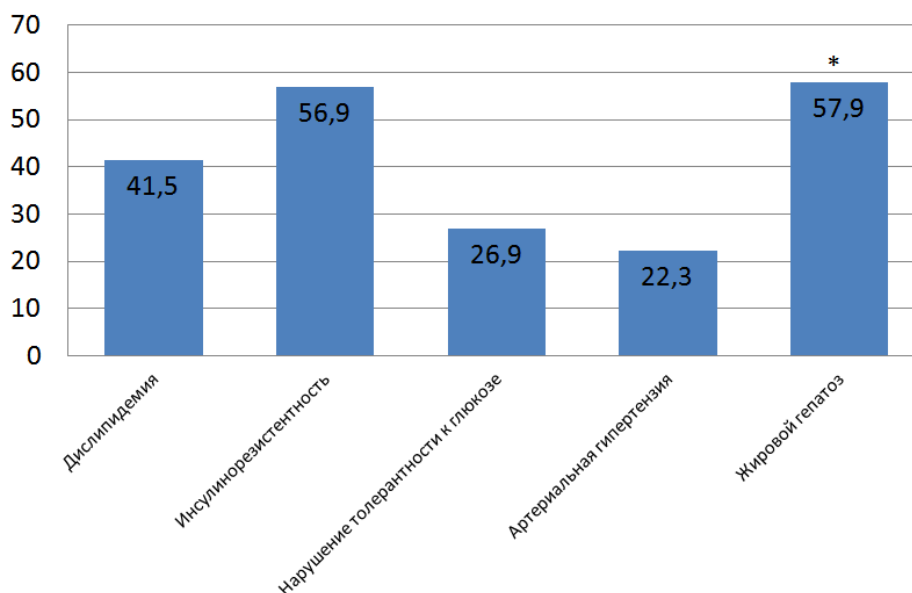


Рисунок 5. Структура осложнений ожирения у подростков в исследуемой группе.

Примечания: * - рассчитано на выборке 69 пациентов

Дислипидемия была выявлена у 41,5% (n=54), при этом гипертриглицеридемия отмечалась в половине всех случаев нарушений липидного обмена (n=27). Частота инсулинорезистентности (ИР) в группе осложненного ожирения составила 56,9% (n=74), а нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) выявлено у 26,9% подростков (n=35). Артериальная гипертензия по данным офисного измерения АД согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов и ассоциации детских кардиологов России (2009) диагностирована в 22,3% случаев (n=29). Эхографические признаки жирового гепатоза выявлены у 57,9% подростков с осложненным ожирением (n=40 из 69 подростков, которым было проведено УЗИ брюшной полости). Группу контроля составили 24 здоровых подростка (15 девочек, 9 мальчиков) 15,8 [15,0; 17,2] лет, SDS ИМТ 0,18 [-0,6; 0,84], с половым развитием по Таннеру 4-5.

В исследование не включались дети с вторичным ожирением, сахарным диабетом, тяжелой сопутствующей патологией, а также получавшие медикаментозную терапию (препараты орлистата, метформина).

Для оценки композиционного состава тела и особенностей распределения интраабдоминальной жировой ткани у 55 подростков с ожирением (32 мальчика, 23 девочки), 15,2 [14,3; 16,0] лет, SDS ИМТ 2,8 [2,4; 3,2] был проведен биоимпедансный анализ состава тела и МРТ абдоминальной области.

Исследовательская работы была одобрена Этическим комитетом ФГБУ ЭНЦ. Все пациенты подписали информированное согласие для участия в клиническом исследовании.

2.2. Методы исследования

Общеклиническое обследование пациентов проводилось в Институте детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ (директор – член-корр. РАМН, проф. Петеркова В.А.) и включало в себя измерение следующих антропометрических показателей:

1. Рост стоя (ростомер Harpenden stadiometer, Holtain Ltd, UK; точность измерения 0,1 см).
2. Вес – в положении пациента стоя с опорой на обе ноги; измерение проводилось в легкой одежде; точность измерения 0,1 кг.
3. Окружность талии (ОТ) – в положении пациента стоя, с помощью сантиметровой ленты, посередине расстояния между нижним ребром и краем гребня подвздошной кости.

Обработка антропометрических данных проводилась с учетом пола и возраста и оценивалась в стандартных отклонениях от среднего (SDS – standard deviation score). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался как отношение массы тела (кг) к квадрату длины тела (м²). ИМТ оценивался по нормативам для конкретного возраста и пола и был представлен в виде числа стандартных отклонений от среднего (SDS). Диагностическим критерием ожирения был принят SDS ИМТ > 2,0 (ВОЗ, 2007).

Степень ожирения определялась на основании критериев, представленных в федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ожирения у детей (Москва, 2014).

SDS ИМТ 2.0 – 2.5 — I степень;

SDS ИМТ 2.6 – 3.0 — II степень;

SDS ИМТ 3.1 – 3.9 — III степень;

SDS ИМТ ≥ 4.0 — морбидное ожирение

Оценка полового развития проводилась согласно классификации Tanner.

Гормональные исследования проводились в лаборатории гормонального анализа ФГБУ ЭНЦ (рук. – проф. Гончаров Н.П.) и включали определение иммунореактивного инсулина (ИРИ) иммунохемилюминисцентным методом на аппарате «Elecsys 2010», Roche, Германия, адипонектина (методом иммуноферментного анализа с помощью набора Human Adiponectin ELISA, фирмы Bio Vendor, Czech Republic) и FABP4 (методом иммуноферментного анализа с помощью набора Human FABP4 ELISA, фирмы Bio Vendor, Czech Republic).

Определение липидного спектра крови (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды), печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) и глюкозы проводилось в биохимической лаборатории ФГБУ ЭНЦ (рук. – Ильин А.В.) ферментативным способом на биохимическом анализаторе «Architect plus C 4000» («Abbott Diagnostics», США) Атерогенность сыворотки оценивалась согласно рекомендациям Национальной программы по холестерину – The National Cholesterol Education Program (NCEP), Adult Treatment Panel III (АТРИИ) и критериям Международной диабетической федерации 2007 года. Показатели липидного спектра считались нормальными при уровне общего холестерина $< 5,2$ ммоль/л, ЛПВП $> 1,03$ ммоль/л для мальчиков или ЛПВП $> 1,29$ ммоль/л для девочек, ЛПНП $< 3,0$ ммоль/л, ТГ $< 1,7$ ммоль/л.

Состояние углеводного обмена оценивали по данным стандартного перорального глюкозотолерантного теста (ОГТТ). Интерпретация проводилась согласно рекомендациям ВОЗ (1998). Нормальной считалась

концентрация глюкозы в венозной плазме натощак < 6,1 ммоль/л; глюкоза венозной плазмы на 120 минуте ОГТТ < 7,8 ммоль/л. Тест проводился в утреннее время, предшествующий ему период голодания составлял 12-14 часов. В день проведения ОГТТ всем пациентам устанавливался внутривенный катетер. Исследование концентрации ИРИ и глюкозы в крови проводилось натощак, а также через 30, 60, 90 и 120 минут после нагрузки глюкозой из расчета 1,75 г/кг, но не более 75 г сухого вещества, предварительно разведенной в 250 мл воды.

Для оценки инсулинорезистентности (ИР) рассчитаны индексы НОМА-IR и Matsuda; ранняя фаза секреции инсулина оценивалась с помощью инсулиногенного индекса (ИГИ).

$$\text{НОМА-IR} = (\text{ИРИ}_0 \times \text{Гл}_0) / 22,5 \text{ [117];}$$

$$\text{ISI Matsuda} = 10000 / \sqrt{(\text{ИРИ}_0 \times \text{Гл}_0 \times \text{ИРИ}_{\text{сред}} \times \text{Гл}_{\text{сред}})} \text{ [118];}$$

$$\text{ИГИ} = (\text{ИРИ}_{30} - \text{ИРИ}_0) / (\text{Гл}_{30} - \text{Гл}_0) \times 0,0555 \text{ [137].}$$

где ИРИ – иммунореактивный инсулин, мкЕд/мл, Гл – глюкоза, ммоль/л. ИРИ₀, Гл₀ – инсулин и глюкоза плазмы натощак; ИРИ₃₀, Гл₃₀ – инсулин и глюкоза на 30 минуте ОГТТ; ИРИ_{сред.}, Гл_{сред.} – средний уровень инсулина и глюкозы при проведении ОГТТ.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводили по общепринятой методике в отделении ультразвуковой диагностики ФГБУ ЭНЦ (зав. отделением – к.м.н. Солдатов Т.В.) на аппаратах Hewlett Packard Image Point (США) с использованием линейного трансабдоминального датчика с частотой 3,5 МГц. Гепатомегалия с повышением эхогенности паренхимы печени (относительно почки) и ослабление сосудистого рисунка расценивались в качестве эхографических критериев жирового гепатоза.

Оценку композиционного состава тела проводили с помощью **биоимпедансного анализа** на аппарате «Tanita BC-418MA», Япония. Исследование проводилось стоя, без одежды или в легкой одежде, в утренние часы, натощак. Пациент вставал голыми ногами на вмонтированные в

платформу анализатора электроды, брал в руки «гантели» с интегрированными электродами. Далее производился анализ состава тела, длительность которого составляла 15-20 секунд.

Для оценки площади висцеральной (ВЖТ) и подкожной (ПЖТ) жировой ткани проводилась **магнитно-резонансная томография абдоминальной области** на аппарате «Magnetom Harmony» (Siemens, Германия) с напряженностью поля 1,0 Тесла в отделении магнитно-резонансной томографии ФГБУ ЭНЦ (зав. отделением – д.м.н. Воронцов А.В.). Исследование проводилось в T1- взвешенном режиме на уровне межпозвоночного диска L4-L5, с получением одиночного среза через данный анатомический уровень и последующей реконструкцией изображения с помощью программных средств томографа.

В дальнейшем, с помощью программного обеспечения (Onis 2.4, free edition) вручную производилась маркировка висцерального и подкожного жировых депо и расчет площади, занимаемой каждым из них (рисунок 6).

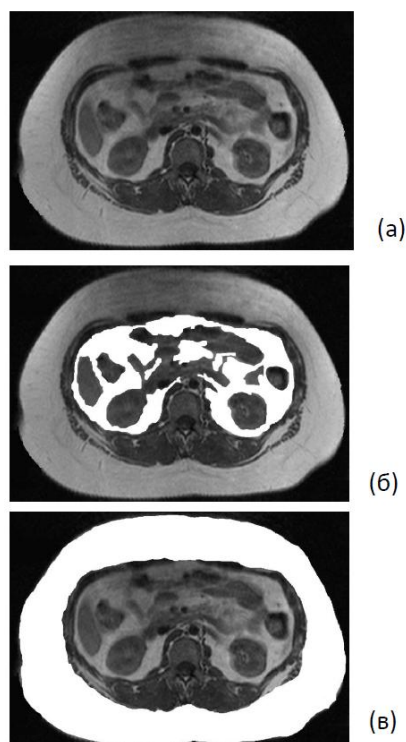


Рисунок 6. МРТ исследование интраабдоминальной жировой ткани

Примечания: а – оригинальное МР-изображение (одиночный срез на уровне L4-L5); б – висцеральная жировая ткань; в – подкожная жировая ткань.

Диагноз **артериальной гипертензии** устанавливался согласно рекомендациям, разработанным экспертами Всероссийского научного общества кардиологов и ассоциации детских кардиологов России (2009) [1]. Всем пациентам с выявленной артериальной гипертензией, не получающим гипотензивной терапии, проводилось суточное мониторирование артериального давления (МДП-НС-О2С, “ДМС Передовые технологии”) с автоматическим расчетом следующих параметров:

- среднее значение систолического (САД), диастолического (ДАД) артериального давления;
- пульсовое давление в течение суток;
- индекс времени артериальной гипертензии САД и ДАД;
- суточный индекс (степень ночного снижения артериального давления).

Критерием диагностики артериальной гипертензии по данным СМАД являлось превышение среднесуточных значений САД и/или ДАД 95 %о кривой распределения АД в зависимости от пола и роста в сочетании со значениями индекса времени артериальной гипертензии САД и/или ДАД > 25%.

Диагноз осложненного ожирения у подростков устанавливался при наличии сочетания не менее 2-х из следующих метаболических нарушений:

- ✓ Уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л;
- ✓ Уровень ЛПВП $\leq 1,03$ ммоль/л у мальчиков; $\leq 1,29$ ммоль/л у девочек;
- ✓ Уровень общего холестерина $\geq 5,2$ ммоль/л;
- ✓ САД или ДАД > 95 %о для определенного пола, возраста и роста подростка согласно рекомендациям, разработанным экспертами Всероссийского научного общества кардиологов и ассоциации детских кардиологов России;
- ✓ Нарушение гликемии натощак (уровень глюкозы в венозной плазме натощак $\geq 6,1$ ммоль/л) или нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза венозной плазмы на 120 минуте перорального

глюкозотолерантного теста $\geq 7,8$ ммоль/л, но $<11,1$ ммоль/л) согласно рекомендациям ВОЗ.

- ✓ Инсулинорезистентность (значение индекса Matsuda $< 2,6$).

2.3. Статистическая обработка:

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc., USA, version 8.0). Так как большинство изучаемых показателей не имело приближенно-нормального распределения, все данные представлены в виде медианы и интерквартильных размахов – Me [X_{1/4}; X_{3/4}]. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью непараметрических критериев статистического анализа. Для оценки достоверности отличий количественных признаков между изучаемыми группами пациентов использовался критерий Манна-Уитни и дисперсионный анализ Краскела-Уоллеса, с последующим сравнением групп методом множественных парных сравнений. Для оценки достоверности отличий качественных признаков между изучаемыми группами проводился анализ таблиц сопряженности с расчетом χ^2 (хи-квадрата). Корреляционный анализ проводился с использованием непараметрического критерия Спирмена. Критический уровень значимости различий принимали $\leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Уровни FABP4 и адипонектина сыворотки крови у подростков

Уровни FABP4 и адипонектина сыворотки крови исследованы у 130 подростков (77 мальчики, 53 девочки) в возрасте от 14 до 17 лет (15,1 [14,3; 16,1] лет) с конституционально-экзогенным ожирением (SDS ИМТ 2,9 [2,6; 3,2]) и половым развитием по Таннеру 2-5. Группу контроля составили 24 здоровых подростка, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой (таблица 2).

Таблица 2

Клиническая характеристика исследуемых групп

	Ожирение	Контрольная группа	P
Количество пациентов	130	24	
Возраст, годы	15,1 [14,3; 16,1]	15,8 [15,0; 17,2]	>0,05
Пол, м/д	77/53	15/9	>0,05
Половое развитие:			
Таннер 2–3 (II)	33 (60 %)	-	-
Таннер 4–5 (III)	97 (40 %)	24 (100 %)	<0,0001
Рост, см	168,9 [162,3; 176,2]	172 [165,4; 179,5]	>0,05
SDS роста	0,75 [-0,16; 1,68]	0,5 [0,17; 0,77]	>0,05
Вес, кг	93,6 [82,8; 110,4]	58,0 [52,5; 70,4]	<0,0001
ИМТ, кг/м ²	32,6 [30,1; 35,6]	20,9 [18,6; 23,0]	<0,0001
SDS ИМТ	2,96 [2,6; 3,2]	0,18 [-0,6; 0,84]	<0,0001

Концентрация FABP4 в сыворотке у подростков с ожирением составила 25,5 [15,9-30,8] нг/мл и была статистически значимо выше ($p < 0,0001$), чем в группе детей с нормальным весом - 8,2 [6,3-10,2] нг/мл; $p < 0,0001$.

Сывороточная концентрация адипонектина в группе детей с ожирением составила 10,8 [8,4-13,1] мкг/мл и была статистически значимо ниже по сравнению с группой подростков без ожирения - 17,4 [14,1-19,2] мкг/мл; $p < 0,0001$. Полученные результаты согласуются с данными литературы, также свидетельствующими о повышении FABP4 и снижении адипонектина в сыворотке у детей с ожирением [43].

При проведении дисперсионного анализа по Краскелу-Уоллесу выявлены статистически значимые различия в уровнях FABP4 между группами детей с различной степенью ожирения ($H-KW=7,4; p=0,03$). Средние значения FABP4 составили 21,1 [15,3-25,7] нг/мл, 23,4 [15,4-29,5] нг/мл, 27,8 [17,2-30,8] нг/мл и 35,6 [21,9-44,4] нг/мл для I, II, III и IV степеней ожирения соответственно (рисунок 7). Концентрация адипонектина в сыворотке не зависела от степени ожирения ($H-KW=6,5; p=0,12$).

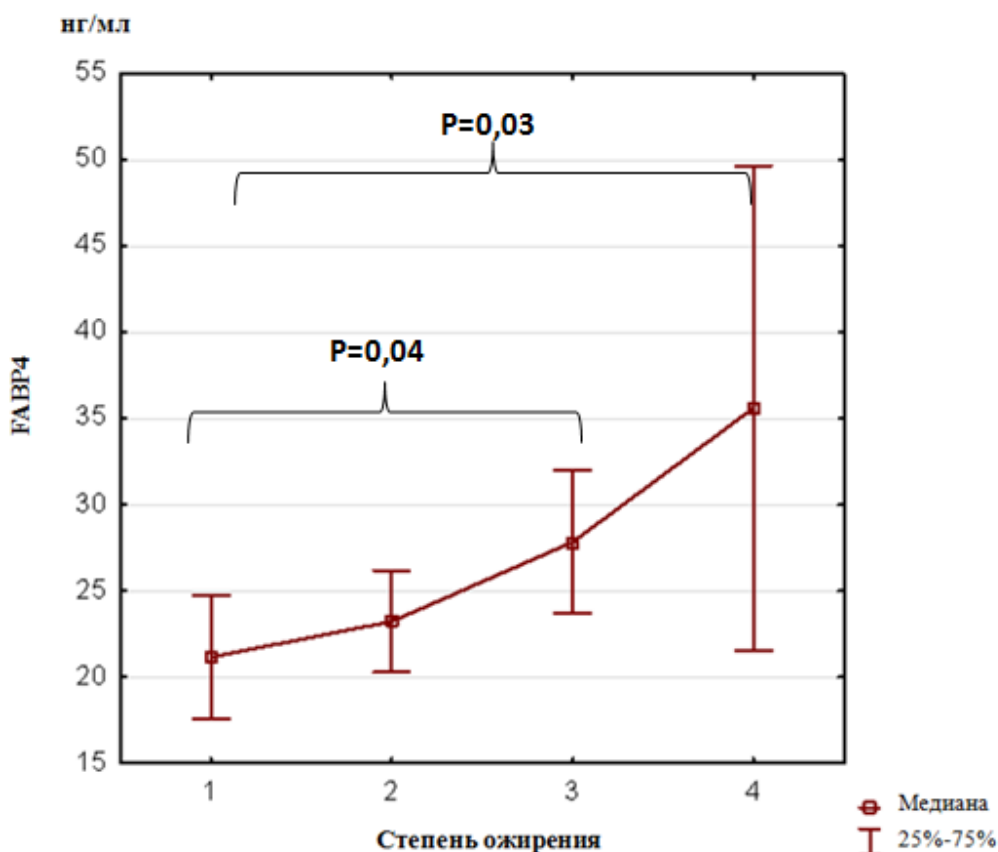


Рисунок 7. Уровень FABP4 в сыворотке крови в зависимости от степени ожирения.

У девочек с ожирением отмечался более высокий уровень FABP4 - 27,8 [19,6-31,7] нг/мл по сравнению с мальчиками - 24,0 [15,1-29,7] нг/мл ($p=0,03$) при сопоставимых показателях SDS ИМТ. При анализе данных отдельно для групп с нормальным весом и ожирением не было выявлено половых различий в содержании адипонектина сыворотки крови.

Согласно данным литературы, как у взрослых [45,179] так и у детей [48] выявлены половые различия в уровнях FABP4 и адипонектина. По данным Tso A с соавт., у женщин отмечаются более высокие уровни FABP4 и адипонектина по сравнению с мужчинами. В работе Corrêio с соавт. продемонстрировано повышение концентрации FABP4 в сыворотке у девочек с ожирением по сравнению с мальчиками, не зависящее от SDS ИМТ.

При оценке влияния стадии пубертата на значения адипонектина и FABP4 у подростков с ожирением нами не выявлено ассоциаций между уровнями исследуемых адипокинов и стадией полового развития при сопоставимых SDS ИМТ (таблица 3).

Таблица 3

Уровни FABP4 и адипонектина у подростков с ожирением в зависимости от стадии полового развития по Таннеру

	Таннер 2-3	Таннер 4-5	p
Количество пациентов	33	97	
SDS ИМТ	2,9 [2,6;3,2]	3,0 [2,6;3,4]	>0,05
FABP4, нг/мл	22,6 [17,7;32,8]	23,5 [15,3;30,4]	>0,05
Адипонектин, мкг/мл	10,5 [8,9;12,8]	10,8 [8,3;13,1]	>0,05

В работе Петерковой с соавторами также не продемонстрировано половых различий в уровнях адипонектина у детей с ожирением, однако у мальчиков отмечено более выраженное снижение данного адипокина по мере прогрессирования пубертата, что может быть связано с влиянием половых стероидов [7]. Riestra с соавт. показали, что у подростков с нормальным

весом уровень адипонектина отрицательно коррелировался с индексом свободного тестостерона и положительно – с уровнем глобулина, связывающего половые стероиды, независимо от ИМТ [147]. В другом исследовании снижение адипонектина сыворотки в пубертате было ассоциировано с повышением концентрации тестостерона и ДГЭА-с у детей без ожирения [36].

Корреляционный анализ выявил положительную взаимосвязь FABP4 в сыворотке с SDS ИМТ ($r= 0,54$; $p<0,01$), ОТ ($r= 0,42$; $p<0,01$) и отрицательную – с уровнем адипонектина ($r= -0,51$; $p<0,05$).

Следует отметить, что концентрация адипонектина сыворотки не зависела от степени ожирения. Согласно данным литературы, снижение уровня адипонектина у детей ассоциировано с увеличением количества висцеральной жировой ткани [19], а не с общим содержанием жировой ткани в организме или степенью ожирения [7], что свидетельствует о возможном влиянии особенностей состава тела и топографии жировой ткани на уровни адипокинов в сыворотке крови.

Таким образом, подростки с ожирением характеризуются повышением уровня FABP4 и снижением концентрации адипонектина в сыворотке крови по сравнению со здоровыми сверстниками.

Мы предположили, что выявленные половые различия в уровнях FABP4 у подростков с ожирением (выше у девочек, чем у мальчиков) могут быть обусловлены особенностями распределения жировой ткани и различиями в композиционном составе тела.

3.2 Особенности композиционного состава тела у подростков с ожирением и их связь с уровнями FABP4 и адипонектина.

Известно, что композиционный состав тела существенно отличается у лиц разного пола. Так, для взрослых мужчин характерно большее количество мышечной массы в организме, чем у женщин. Кроме того, мужчины характеризуются большим наличием висцеральной жировой ткани [187]. Данные о композиционном составе тела и особенностях топографии жировой

ткани у детей и подростков немногочисленны и противоречивы, в связи с чем мы провели исследование абдоминальной области с помощью МРТ и биоимпедансный анализ состава тела у 55 подростков (32 мальчика, 23 девочки) в возрасте 14-17 лет с ожирением - SDS ИМТ 2,8 [2,4; 3,2].

По данным биоимпедансометрии, процентное содержание жировой ткани в организме («жировой коэффициент») у мальчиков составило 33,8% [27,8-39,8], у девочек же относительное содержание жировой массы было статистически значимо выше – 40,2% [34,1-44,3] ($p=0,002$).

По данным МР-томографии выявлены разнонаправленные изменения висцерального и подкожного жировых депо у подростков с ожирением. У мальчиков средняя площадь ВЖТ составила 88 [53-119] см^2 , что значимо превышало данный показатель у девочек (62 [43-77] см^2 ; $p=0,03$) несмотря на то, что исследуемые группы были сопоставимы по SDS ИМТ и возрасту. Подкожная жировая ткань преобладала у девочек по сравнению с мальчиками (352 [287-410] см^2 vs 285 [213-344] см^2 ; $p=0,04$).

Увеличение SDS ИМТ у мальчиков сопровождалось увеличением площади висцеральной жировой ткани (рисунок 8).

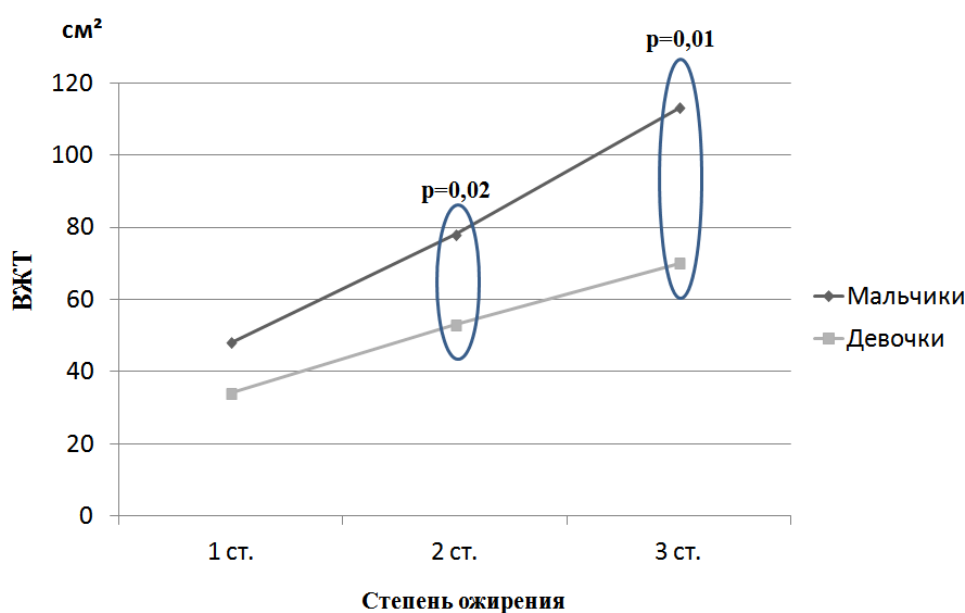


Рисунок 8. Динамика ВЖТ при прогрессировании ожирения у подростков в зависимости от пола

Дисперсионный анализ показал, что при прогрессировании ожирения значимое увеличение количества ПЖТ характерно как для мальчиков ($p=0,001$), так и для девочек ($p=0,001$). При этом анализ данных отдельно у мальчиков и девочек не выявил половых различий в количестве подкожной жировой ткани при различных степенях ожирения (таблица 4)

Таблица 4

Динамика висцеральной и подкожной жировой ткани а также ОТ при прогрессировании ожирения у подростков в зависимости от пола

	1 степень ожирения			2 степень ожирения			3 степень ожирения			4 степень ожирения		
	ВЖТ	ПЖТ	ОТ	ВЖТ	ПЖТ	ОТ	ВЖТ	ПЖТ	ОТ	ВЖТ	ПЖТ	ОТ
Мальчики	48 [42-59]	206 [174-235]	96 [86-90]	78 [68-119]	285 [210-310]	104 [98-110]	113 [89-121]	364 [290-427]	118 [110-120]	169	378	121
Кол-во пациентов	4			10			15			3		
Девочки	34 [33-41]	182 [120-201]	93 [87-92]	53 [41-62]	316 [265-365]	104 [92-112]	70 [64-83]	382 [277-513]	114 [111-119]	92	456	119
Кол-во пациентов	4			8			10			1		

Примечания: ОТ – окружность талии; ВЖТ – висцеральная жировая ткань; ПЖТ – подкожная жировая ткань.

Таким образом, увеличение SDS ИМТ у мальчиков связано с преимущественно висцеральным отложением жировой ткани, в то время как прогрессирование ожирения у девочек ассоциировано с преимущественным увеличением ПЖТ.

Учитывая выявленные различия в процентном содержании жировой массы в организме и особенности распределении интраабдоминальной жировой ткани, можно предположить их влияние на уровни адипонектина и FABP4 в сыворотке. Работ, посвященных оценке FABP4 в зависимости от особенностей распределения жировой ткани, в доступной литературе не найдено.

В обследованной нами группе уровень FABP4 в сыворотке у девочек составил 23,6 [14,7-31,1] нг/мл и был статистически значимо выше по сравнению с мальчиками (16,8 [12,5-27,5] нг/мл; $p=0,02$). Дисперсионный

анализ выявил достоверное повышение FABP4 сыворотки крови при увеличении SDS ИМТ ($H-KW=7,5$; $p=0,02$) (рисунок 9).

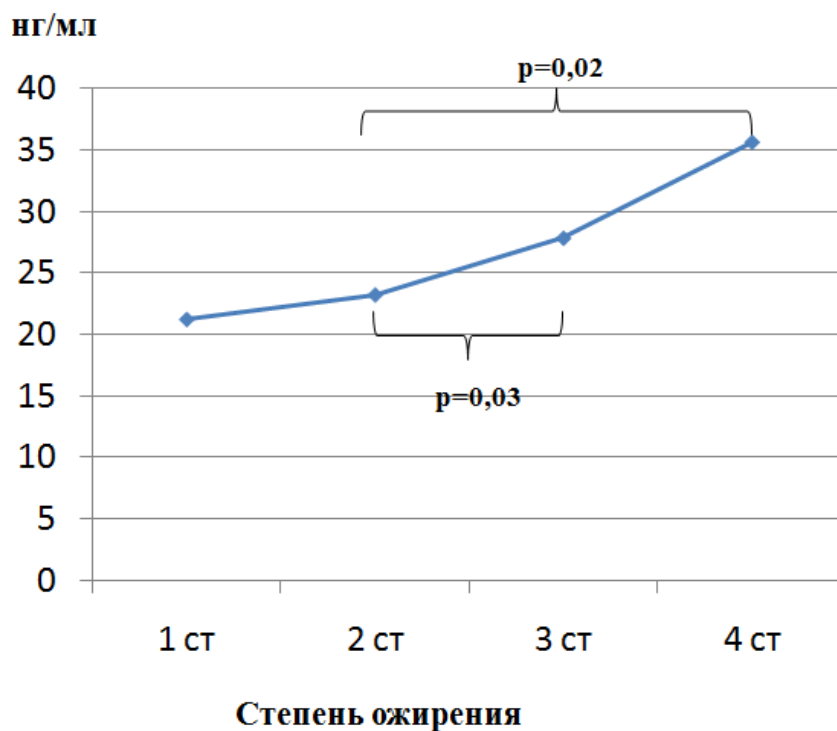


Рисунок 9. Динамика уровня FABP4 в сыворотке крови при прогрессировании ожирения у девочек

Корреляционный анализ выявил взаимосвязь FABP4 у девочек с жировым коэффициентом ($r= 0,55$; $p<0,01$) и количеством подкожной жировой ткани ($r= 0,49$; $p<0,05$) (рисунок 10).

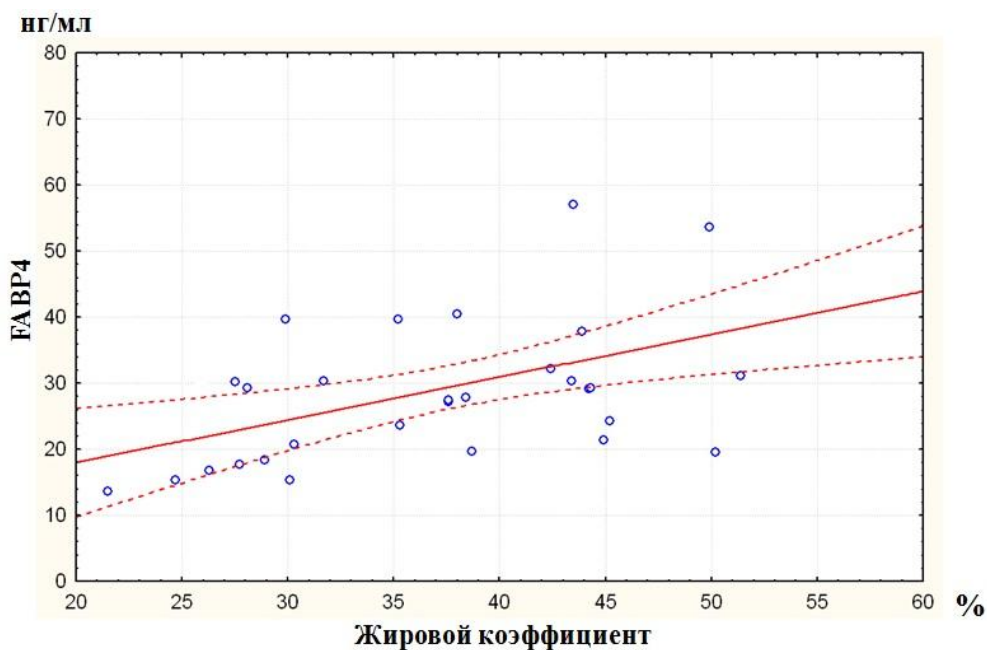
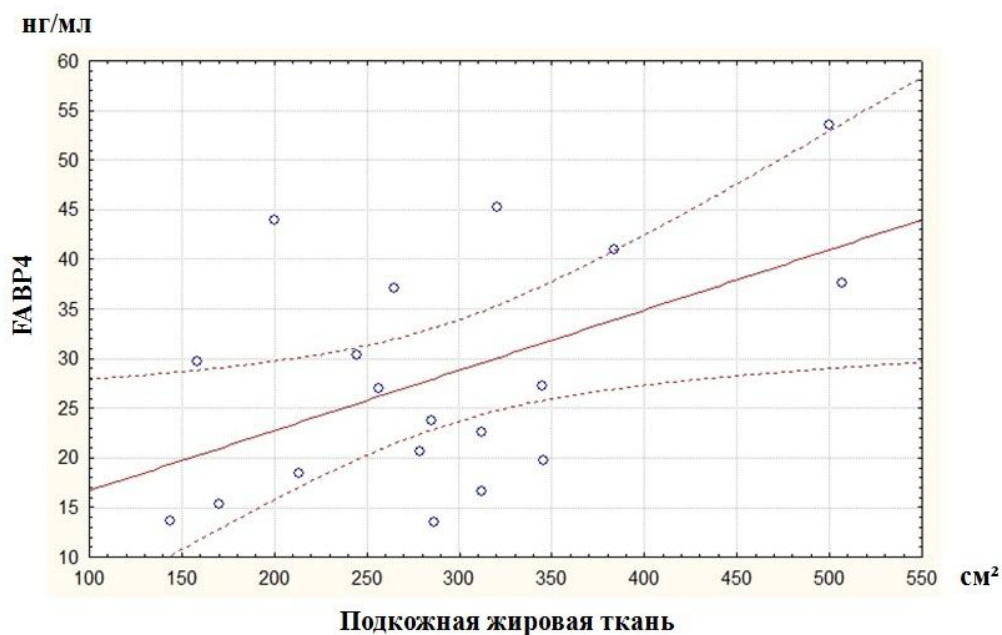


Рисунок 10. Корреляционная взаимосвязь между уровнем FABP4 сыворотки крови с жировым коэффициентом и количеством ПЖТ у девочек.

Тенденция к снижению уровня адипонектина при прогрессировании ожирения, выявленная у девочек, не достигла статистической значимости ($p=0,08$).

Дисперсионный анализ у мальчиков показал прогрессивное снижение сывороточной концентрации адипонектина при увеличении степени ожирения ($H-KW=9,3$; $p=0,02$) (рисунок 11).

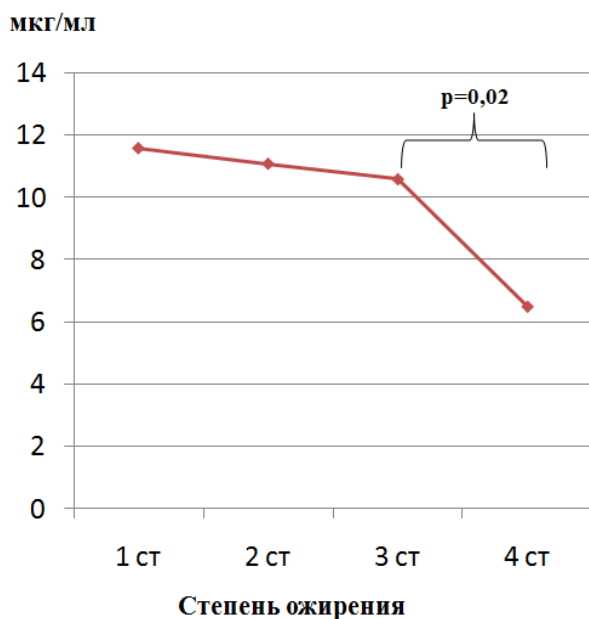


Рисунок 11. Динамика уровня адипонектина в сыворотке крови при прогрессировании ожирения у мальчиков

Тенденция к повышению FABP4 в данной группе не достигла статистической значимости (H-KW=4,3; $p=0,33$).

При проведении корреляционного анализа у мальчиков выявлена отрицательная взаимосвязь между уровнями адипонектина сыворотки и количеством ВЖТ ($r= -0,58$; $p<0,05$) (рисунок 12).

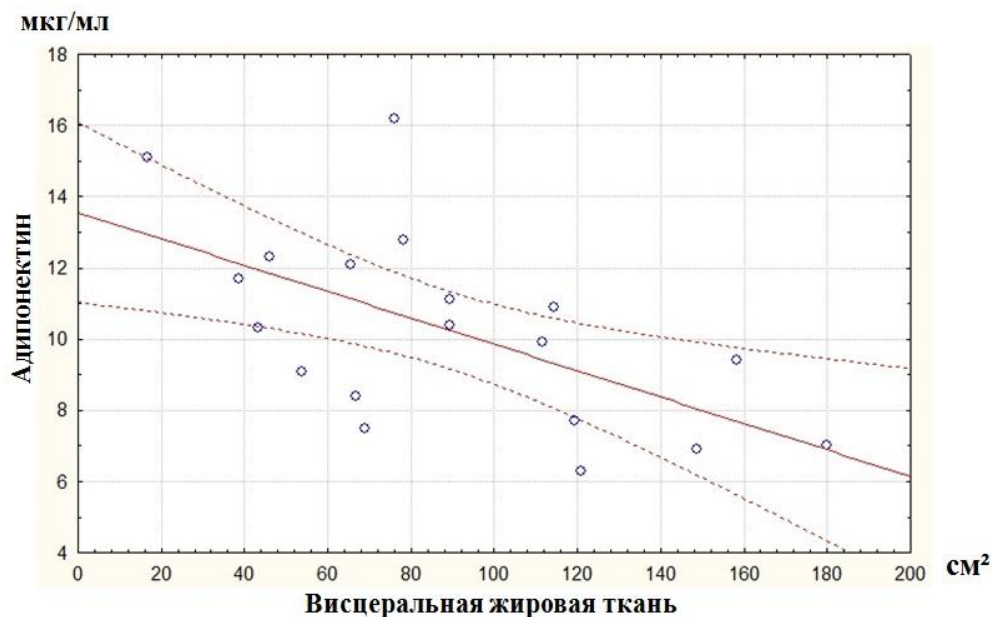


Рисунок 12. Корреляционная взаимосвязь между уровнем адипонектина сыворотки крови и количеством ВЖТ у мальчиков.

Полученные результаты согласуются с данными Asayama с соавт., также продемонстрировавшими взаимосвязь между снижением уровня адипонектина сыворотки с увеличением количества висцеральной жировой ткани у детей [19]. В настоящей работе не проводилось определение уровня тестостерона и других половых стероидов, что не позволяет оценить отдельный вклад ВЖТ и половых гормонов в изменение уровня адипонектина у мальчиков.

Таким образом, у мальчиков прогрессирование ожирения сопровождается увеличением количества висцеральной жировой ткани и ассоциировано со снижением уровня адипонектина сыворотки крови. У девочек при повышении SDS ИМТ отмечается преимущественное увеличение подкожного жирового депо, связанное с повышением концентрации FABP4 в сыворотке крови. По данным Fisher RM с соавт. FABP4 секретируется преимущественно в подкожной, но не в висцеральной жировой ткани, что может объяснять выявленные гендерные различия у подростков с ожирением [64].

3.3 Уровни FABP4, адипонектина и висцеральная жировая ткань у подростков с осложненным и неосложненным ожирением.

По данным литературы, повышение уровня FABP4 сыворотки крови является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний, СД 2 и метаболического синдрома как у взрослых, так и у детей [43,179]. Гипоадипонектинемия также является независимым фактором риска развития кардиометаболических нарушений [66,108].

Для оценки уровней FABP4 и адипонектина у подростков с ожирением в зависимости от наличия осложнений, все обследованные пациенты разделены на группы осложненного и неосложненного ожирения по описанным ранее критериям (сочетание не менее 2-х из следующих метаболических нарушений: дилипидемии, инсулинорезистентности, артериальной гипертензии или нарушений углеводного обмена (НТГ или

НТГ)). Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности ожирения и SDS ИМТ (таблица 5).

Таблица 5

Клиническая характеристика и параметры композиционного состава тела исследуемых групп

	Осложненное ожирение	Неосложненное ожирение	p
Количество пациентов	104	26	
Возраст, годы	15,1 [14,3; 16,2]	15,0 [15,0; 15,8]	>0,05
Пол, м/д	60/44	17/9	>0,05
SDS ИМТ	3,0 [2,6; 3,3]	2,9 [2,6; 3,1]	>0,05
Стаж ожирения, годы	8,2 [6,1; 10,8]	7,4 [6,4; 9,7]	>0,05
Жировой коэффициент, % *	38,2 [31,2; 44,3]	37,2 [29,8; 43,2]	>0,05
ВЖТ, см² *	84 [61; 111]	46 [41; 58]	<0,05
ПЖТ, см² *	326 [264; 373]	286 [244; 322]	>0,05

* - исследование проведено на выборке 55 человек

При анализе структуры осложненного ожирения обращает внимание высокая частота метаболических нарушений и ассоциированных с ожирением заболеваний среди 130 подростков, включенных в исследование. Дислипидемия была выявлена у 41,5% (n=54), при этом гипертриглицеридемия отмечалась в половине всех случаев нарушений липидного обмена (n=27). Частота инсулинорезистентности (ИР) в группе осложненного ожирения составила 56,9% (n=74), а нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) выявлено у 26,9% подростков (n=35). Артериальная гипертензия по данным офисного измерения АД согласно рекомендациям ВНОК 2009 г. диагностирована в 22,3% случаев (n=29). Эхографические признаки жирового гепатоза выявлены у 57,9% подростков с осложненным ожирением (n=40 из 69 подростков, которым было проведено УЗИ брюшной полости).

Уровень FABP4 сыворотки в группе осложненного ожирения составил 26,6 [16,2-31,7] нг/мл и был статистически значимо выше, чем в группе детей

с ожирением без метаболических нарушений - 21,3 [13,7-27,5] нг/мл; $p=0,03$. Несмотря на сопоставимую половозрастную структуру выявлена тенденция к снижению концентрации адипонектина у подростков с осложненным ожирением (10,2 [8,0-13,0] мкг/мл), по сравнению с неосложненным (11,8 [9,9-14,5] мкг/мл), которая не достигла статистической значимости ($p=0,07$), что может быть связано с малым объемом выборки.

Известно, что начавшись в детском возрасте, ожирение часто сохраняется во взрослом состоянии и сопровождается различными кардиометаболическими нарушениями [189]. Повышение уровня FABP4 в группе осложненного ожирения, по полученным нами данным, отмечается уже в подростковом периоде. Трехлетнее проспективное когортное исследование К. Choi продемонстрировало, что дети, у которых в течение трех лет развился метаболический синдром, исходно имели более высокий уровень FABP4 в сыворотке. По мнению авторов, высокий уровень FABP4 является предиктором развития МС у детей независимо от стадии полового развития по Таннеру и ИМТ [43].

Таким образом, полученные данные позволяют трактовать ранее повышение FABP4 у подростков в качестве неблагоприятного прогностического фактора персистенции и прогрессирования уже существующих метаболических нарушений во взрослом состоянии. Снижение адипонектина сыворотки при ожирении у подростков также связано с различными факторами риска, [95] однако работ, доказывающих значение определения адипонектина у детей для прогноза развития СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний с возрастом, в настоящее время нет.

Также в настоящее время активно изучается роль висцерального ожирения в развитии метаболических нарушений и его связь с секрецией адипокинов жировой тканью у детей и подростков [150].

В нашем исследовании у подростков с осложненным ожирением среднее количество ВЖТ составило 84 см² и значимо превышало

аналогичный показатель в группе без метаболических нарушений (рисунок 13).

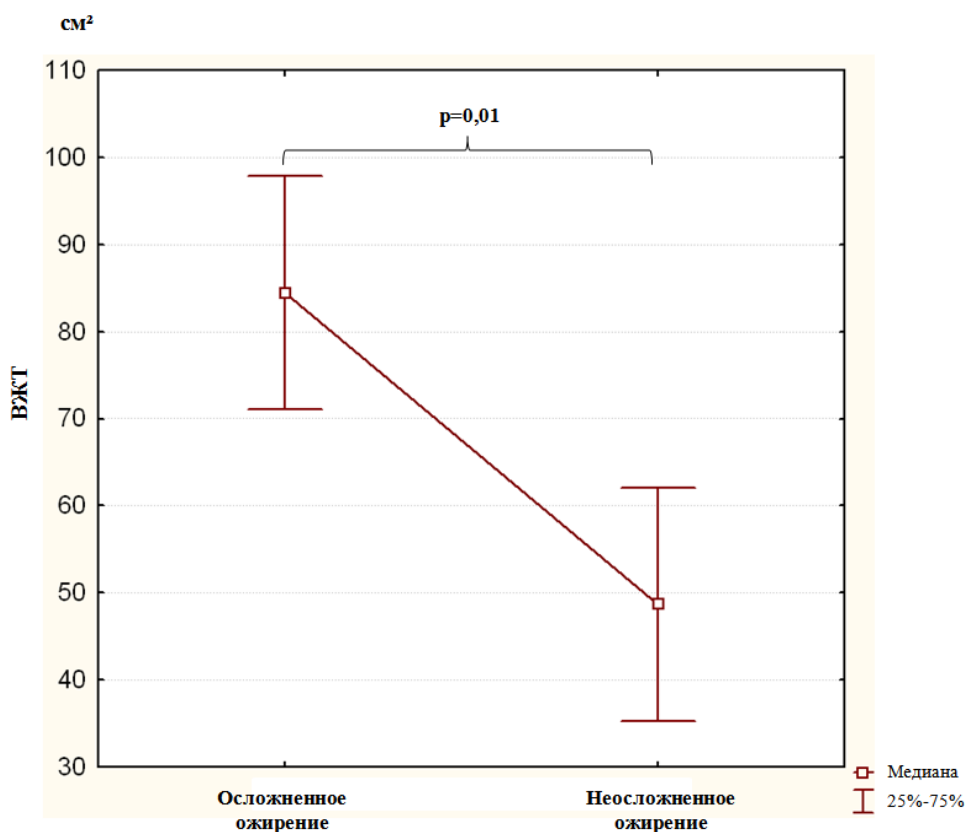


Рисунок 13. Количество висцеральной жировой ткани и подростков с ожирением в зависимости от наличия осложнений.

Полученные данные позволяют предположить, что висцеральное ожирение принимает участие в развитии метаболических нарушений уже в подростковом возрасте.

3.3.1. Висцеральное ожирение и развитие метаболических нарушений у подростков.

До настоящего времени не существует единых критериев диагностики висцерального ожирения у детей. Ряд авторов указывают, что количество висцеральной жировой массы более 100 см² у взрослых ассоциировано с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [54,139]. Другие авторы предлагают цифру 130 см² [26].

При проведении оценки количества ВЖТ на уровне L4-L5 по данным МРТ абдоминальной области, нами был выбран порог отсечения, равный 84

см², являющийся медианой ВЖТ для группы подростков с осложненным ожирением. Таким образом, к группе «висцерального» ожирения были отнесены пациенты с площадью ВЖТ >84 см², к группе «подкожного» ожирения (висцерального «-») - дети с площадью ВЖТ ≤ 84 см². По возрасту, SDS ИМТ и процентному содержанию жировой ткани в организме исследуемые группы были сопоставимы (таблица 6).

Таблица 6

**Клиническая характеристика групп «висцерального»
и «подкожного» ожирения**

Показатель	Висцеральное «+»	Висцеральное «-»	P
Возраст, годы	15,5 [14,3-16,3]	15,2 [14,0-15,8]	>0,05
Пол: м/д	15/5	17/18	<0,05
SDS ИМТ	3,1 [2,9-3,2]	2,9 [2,7-3,1]	>0,05
ОТ	110 [107-115]	107 [101-112]	>0,05
Жировой коэффициент, % *	39,8 [37,8-43,4]	34,6 [32,1-43,5]	>0,05
ВЖТ, см ² *	113 [91-127]	56 [41-66]	<0,01
ПЖТ, см ² *	344 [313-383]	282 [226-342]	>0,05

* - исследование проведено на выборке 55 человек

В группе висцерального ожирения преобладали мальчики, что связано с большим количеством ВЖТ у лиц мужского пола, показанное в нашем исследовании и продемонстрированное другими авторами [187].

Уровень адипонектина в группе «висцерального» ожирения был статистически значимо ниже по сравнению с группой «подкожного» ожирения (рисунок 14).

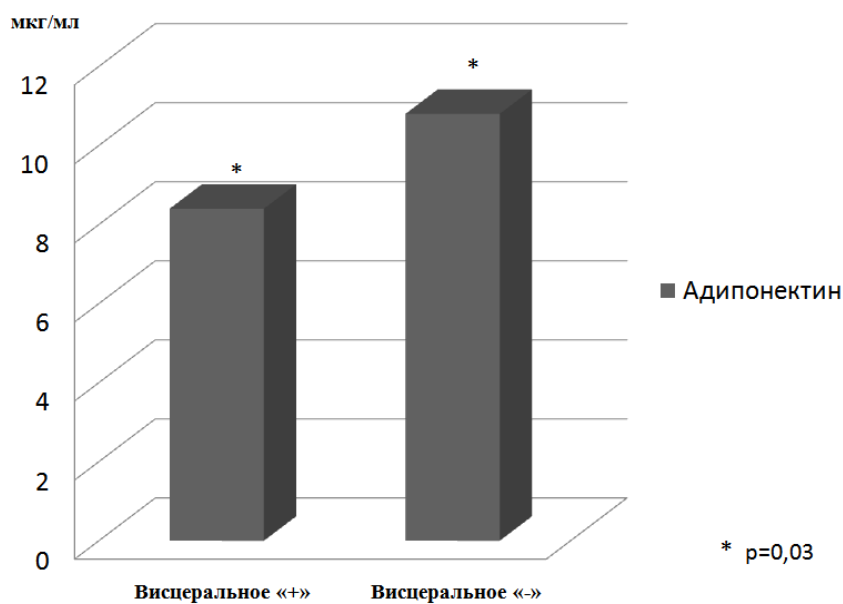


Рисунок 14. Уровни адипонектина сыворотки крови в зависимости от наличия висцерального ожирения

Корреляционный анализ также продемонстрировал отрицательную взаимосвязь между количеством ВЖТ и уровнем адипонектина сыворотки ($r = -0,34$; $p < 0,05$ – рисунок 15).

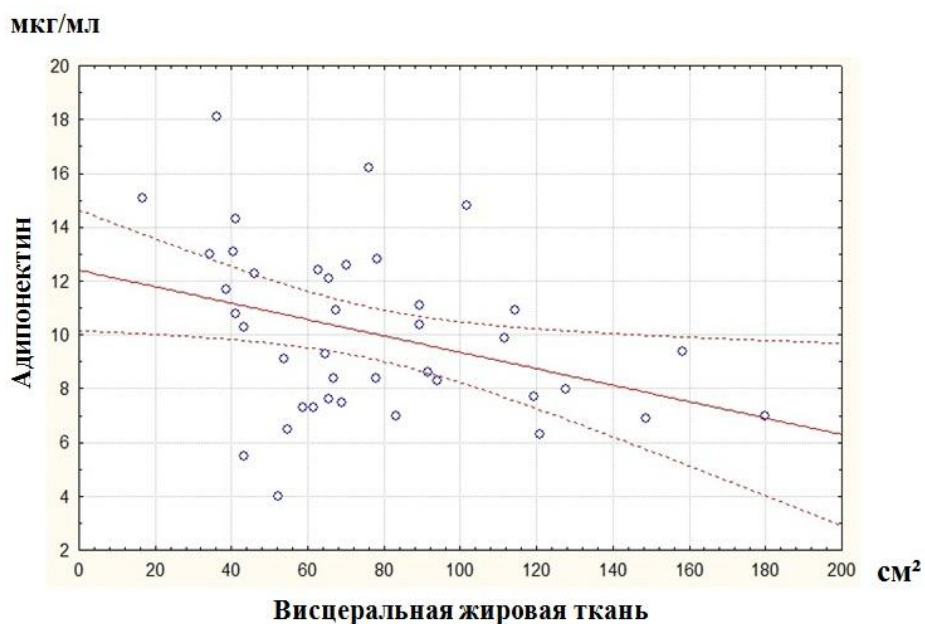


Рисунок 15. Корреляционная взаимосвязь между уровнем адипонектина сыворотки крови и количеством ВЖТ у подростков с ожирением.

Концентрация FABP4 в исследуемых группах была сопоставима (32,2 [22,6-37,6] vs 27,2 [15,9-32,2] нг/мл; $p=0,15$).

Полученные результаты позволяют предположить взаимосвязь между снижением уровня адипонектина в сыворотке и наличием метаболических нарушений у подростков при развитии висцерального ожирения.

Учитывая, что висцеральное ожирение и гипoadипонектинемия ассоциированы с инсулинорезистентностью [141], нами была проведена их оценка в исследуемых группах детей. Согласно полученным данным, у подростков с «висцеральным» ожирением отмечается снижение индекса Matsuda и повышение индекса НОМА по сравнению с пациентами с преимущественно «подкожным» ожирением (таблица 7). При оценке секреции инсулина в ходе ОГТТ у данной группы пациентов выявлены более высокие средние уровни стимулированного ИРИ (см. рис. 16) при сопоставимых базальных показателях ($p=0,09$).

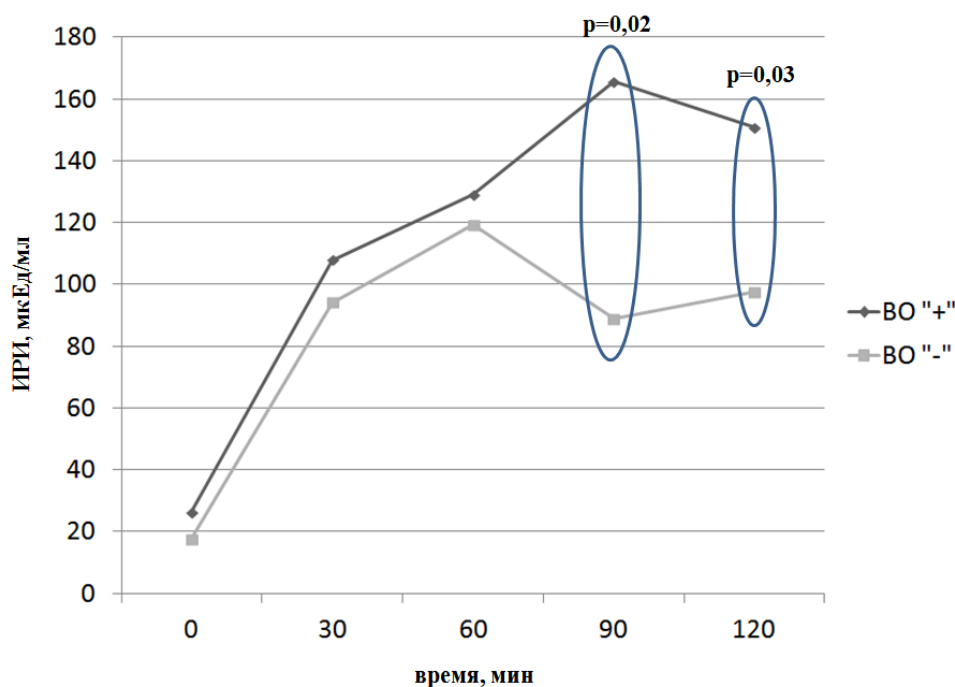


Рисунок 16. Динамика ИРИ при проведении ОГТТ у подростков с ожирением в зависимости от наличия висцерального ожирения

Корреляционный анализ выявил взаимосвязь ВЖТ с индексами Matsuda ($r = -0,27$; $p < 0,05$) и НОМА ($r = 0,29$; $p < 0,05$).

При проведении ОГТТ отмечаются значимые различия в уровне гликемии через 2 часа после нагрузки глюкозой (таблица 7), что может свидетельствовать об участии висцерального ожирения в развитии нарушений углеводного обмена у подростков.

Таблица 7

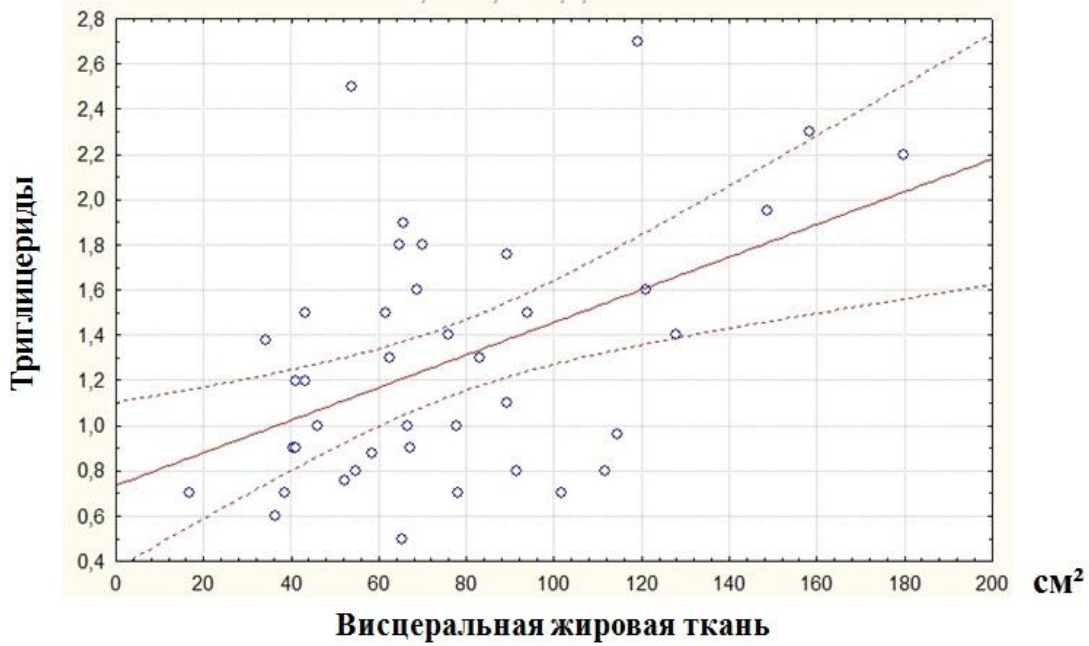
Метаболические нарушения у подростков с висцеральным ожирением

Показатель	Висцеральное«+»	Висцеральное «-»	P
Холестерин, ммоль/л	4,6 [4,3-4,9]	4,3 [3,6-4,6]	>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,0 [0,96-1,1]	0,98 [0,85-1,15]	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,9 [2,7-3,1]	2,7 [2,2-3,0]	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,5 [0,9-1,9]	1,0 [0,8-1,5]	<0,05
АЛТ Ед/л	27 [19-32]	17 [13-21]	<0,01
Глюкоза 0 минута, ммоль/л	4,6 [4,3-4,8]	4,7 [4,3-5,0]	>0,05
Глюкоза 120 минута, ммоль/л	7,1 [6,1-8,0]	6,2 [6,0-6,8]	<0,05
НОМА	3,3 [2,6-4,6]	4,3 [2,9-8,7]	<0,05
Matsuda	2,1 [0,9-2,8]	3,1 [2,0-3,7]	<0,05
САД, мм.рт.ст.	122,5 [115-130]	110 [105-120]	<0,05
ДАД, мм.рт.ст	75 [70-85]	70[60-80]	>0,05

Оценка липидного профиля в группе висцерального ожирения продемонстрировала значимо более высокие уровни ТГ при сопоставимых показателях холестерина, ЛПНП и ЛПВП (таблица 7). Также при оценке биохимических показателей у пациентов с висцеральным ожирением отмечалось значимое повышение уровня АЛТ.

При проведении корреляционного анализа выявлена положительная взаимосвязь ВЖТ с уровнем ТГ ($r = 0,39$; $p < 0,05$) и холестерина ($r = 0,39$; $p < 0,05$) (рисунок 17).

ммоль/л



ммоль/л

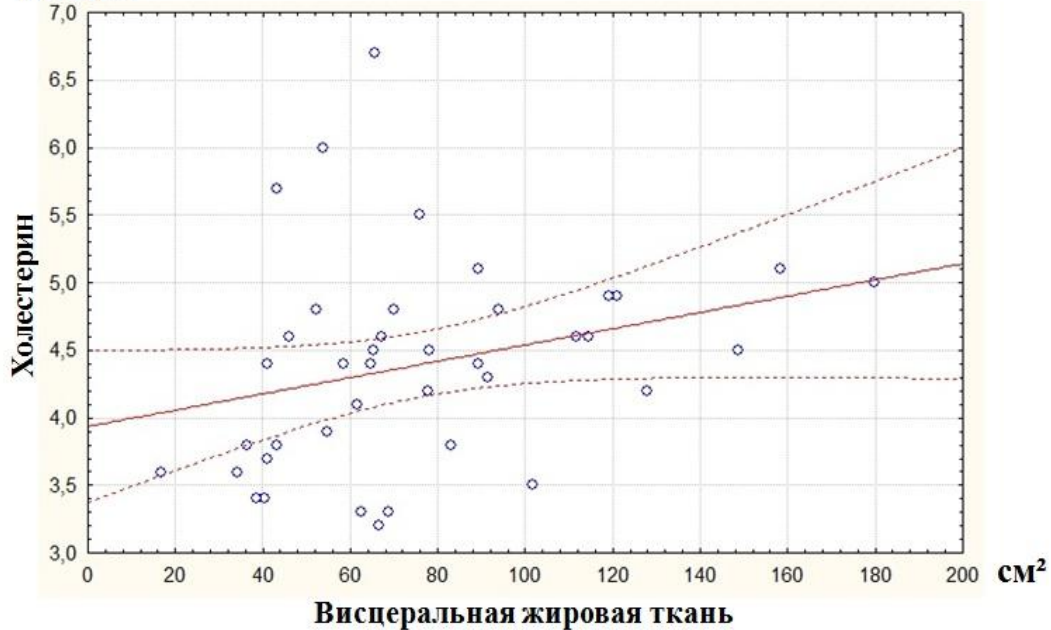


Рисунок 17. Корреляционная взаимосвязь между количеством ВЖТ и уровнями ТГ и общего холестерина в сыворотке у подростков с ожирением.

Полученные результаты согласуются с данными литературы, также демонстрирующими корреляционную взаимосвязь между уровнями липидов сыворотки и количеством ВЖТ у взрослых [72].

Уровень САД у подростков с «висцеральным» ожирением был значимо повышен по сравнению с группой «подкожного» ожирения при

сопоставимых показателях ДАД, что может указывать на существенный вклад висцеральной жировой ткани в развитие артериальной гипертензии у подростков с ожирением.

3.3.2 Значение окружности талии в оценке висцерального ожирения у подростков.

Окружность талии – антропометрический показатель, широко используемый во взрослой популяции для косвенной оценки висцерального ожирения. Величина окружности талии коррелируется с количеством ВЖТ, определяемой с помощью МРТ. При этом следует отметить, что значение ОТ в оценке висцерального ожирения в педиатрической популяции значительно меньше, чем у взрослых [28].

В проведенном нами исследовании выявлено, что ОТ у пациентов с висцеральным и «подкожным» ожирением значимо не отличались: 110 [107-115] vs 107[101-112]; $p=0,67$. Как было показано ранее, при прогрессировании ожирения у мальчиков отмечается преимущественно увеличение ВЖТ в сравнении с девочками. Однако величина ОТ не отражает выявленных половых различий (рисунок 18)

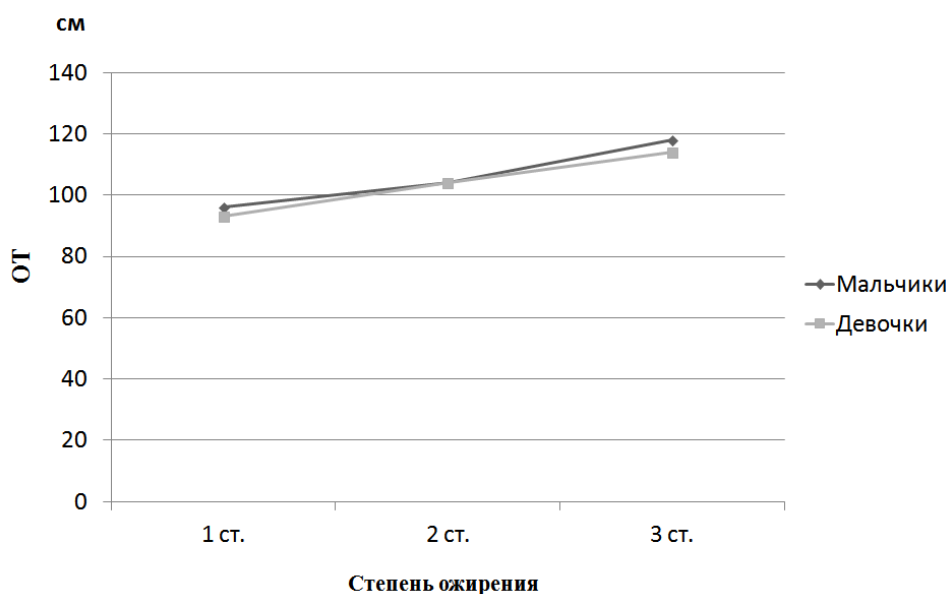


Рисунок 18. Динамика показателя окружности талии при прогрессировании ожирения в зависимости от пола.

При анализе взаимосвязей между окружностью талии, SDS ИМТ и интраабдоминальными жировыми депо у подростков с ожирением установлено, что величина ОТ коррелируется как с количеством висцеральной ($r= 0,49$; $p=0,001$), так и подкожной жировой ткани ($r= 0,67$; $p<0,0001$) (рисунок 19).

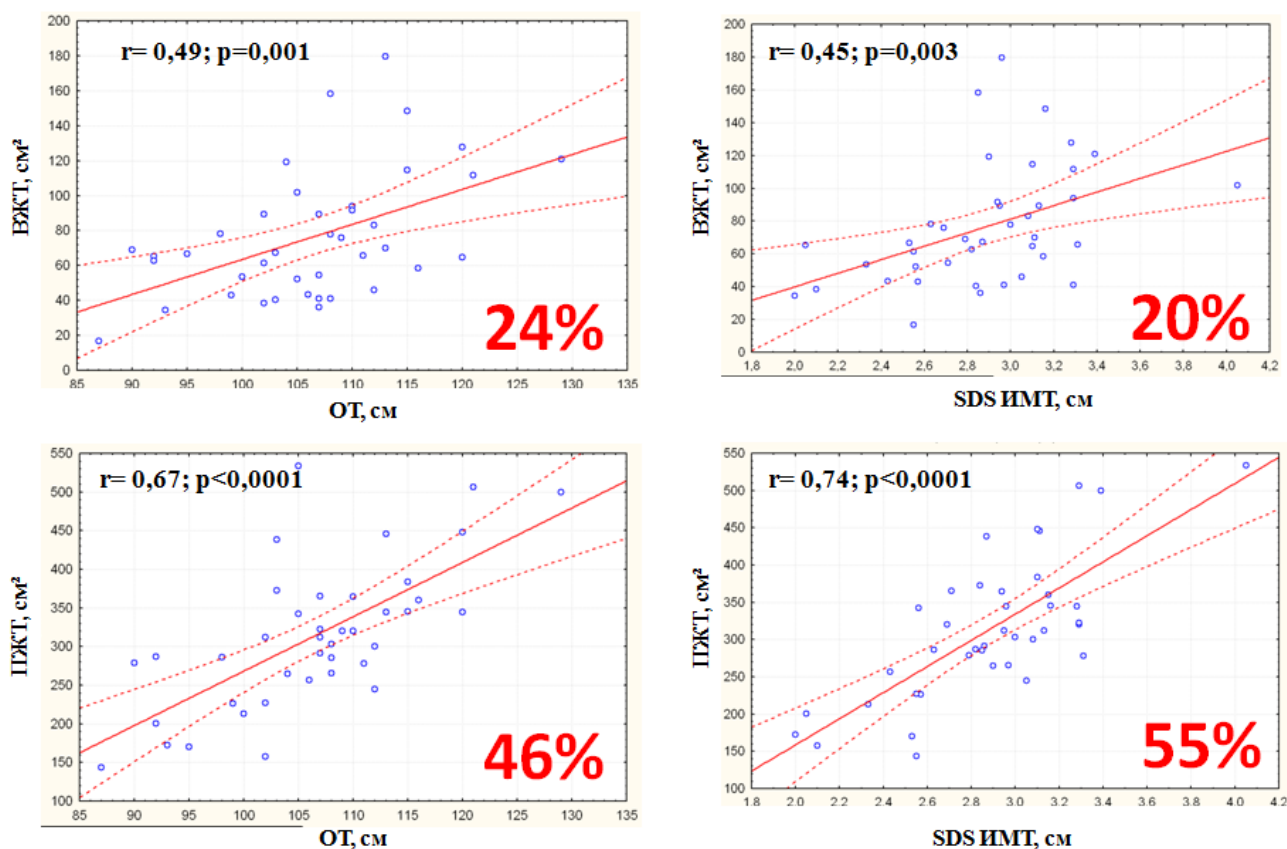


Рисунок 19. Корреляционные взаимосвязи количества висцеральной и подкожной жировой ткани с ОТ и SDS ИМТ у подростков с ожирением.

При этом данный показатель отражает лишь 24% вариабельности ВЖТ, и 46% вариабельности ПЖТ у подростков с ожирением.

Полученные в нашей работе результаты согласуются с данными Goodwin с соавт., которые в популяционном исследовании включившем более 1000 подростков от 12 до 17 лет показали, что ОТ отражает изменение подкожной, но не висцеральной жировой ткани [77].

Таким образом, было показано, что количество висцеральной жировой ткани более 84 см², определенное при проведении МРТ абдоминальной области на уровне межпозвоночного диска L4-L5 ассоциировано с

гипоадипонектинемией и неблагоприятным метаболическим профилем у подростков с ожирением.

Окружность талии у детей с ожирением в большей степени отражает динамику изменений подкожной, но не висцеральной жировой ткани и не может использоваться в качестве маркера висцерального ожирения.

3.4 Взаимосвязь уровней FABP4 и адипонектина с метаболическими нарушениями, ассоциированными с ожирением.

Количество работ, посвященных изучению FABP4 у подростков с НТГ, дислипидемией, ИР, артериальной гипертензией и НАЖБП в литературе крайне мало, в связи с чем следующим этапом исследования стало изучение исследуемых адипокинов у подростков с ожирением при различных метаболических нарушениях.

3.4.1. FABP4 и адипонектин у подростков с ожирением, осложненным инсулинорезистентностью.

Согласно экспериментальным данными и результатам клинических исследований у детей, повышение уровня FABP4 в сыворотке ассоциировано с инсулинорезистентностью [97]. Гипоадипонектинемия также связана со снижением чувствительности к инсулину [141]. Для сравнительного анализа исследуемых адипокинов в зависимости от наличия инсулинорезистентности все обследованные пациенты с ожирением были разделены на 2 группы по данному признаку. Критерием ИР считался показатель индекса Matsuda $<2,6$ [3]. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, SDS ИМТ, длительности ожирения и стадии пубертата (таблица 8).

Концентрация FABP4 сыворотки в группе подростков с ИР составила 23,7 [16,4-31,7] нг/мл и статистически значимо не отличалась от группы детей с нормальной чувствительностью к инсулину (21,1 [14,8-29,5; $p=0,46$] нг/мл). Корреляционный анализ также не выявил взаимосвязей между FABP4 и индексами НОМА и Matsuda.

Таблица 8

**Клиническая характеристика и особенности композиционного состава
тела подростков с ожирением в зависимости от наличия
инсулинорезистентности**

	ИР «+»	ИР «-»	P
Количество пациентов	74	56	
Возраст, годы	15,0 [14,1; 15,7]	15,3 [14,3; 16,3]	>0,05
Пол, м/д	39/35	38/18	<0,05
Половое развитие:			
Таннер 2–3 (II)	20 (27 %)	13 (23%)	>0,05
Таннер 4–5 (III)	54 (73 %)	43 (77 %)	>0,05
Длительность ожирения, годы	8,3 [6,1; 10,6]	7,6 [5,8; 10,4]	>0,05
Рост, см	169,3 [161,7; 176,1]	168,2 [162,9; 176,8]	>0,05
SDS роста	0,67 [-0,16; 1,68]	0,77 [-0,11; 1,76]	>0,05
Вес, кг	95 [87; 113]	96,5 [88; 109]	>0,05
ИМТ, кг/м ²	33,4 [30,7; 36,9]	32,3 [29,7; 35,4]	>0,05
SDS ИМТ	3,0 [2,7; 3,4]	2,9 [2,6; 3,1]	>0,05
ОТ, см	111 [104; 116]	109 [100; 111]	>0,05
Жировой коэффициент, % *	38,3 [31,5; 44,3]	37,9 [29,5; 43,0]	>0,05
ВЖТ, см ² *	81 [52; 101]	65 [46; 80]	<0,05
ПЖТ, см ² *	320 [277; 373]	309 [264; 332]	>0,05

* - исследование проведено на выборке 55 подростков

Полученные результаты согласуются с данным К. Yun с соавт, которые среди 116 девятилетних детей обнаружили положительную корреляцию FАВР4 с ИМТ и окружностью талии; уровень этого белка не зависел от пола ребенка и не был связан с ИР, оцененным по базальным значениям инсулина и глюкозы (индекс НОМА) [198]. Однако, Khalyfa с соавт., обследовав 309 детей в возрасте от 5 до 7 лет, продемонстрировали значимое повышение уровня FАВР4 у пациентов с ожирением и его положительную корреляцию с ИМТ и индексом НОМА [97].

У девочек с ИР выявлен более высокий уровень FАВР4 (27,5 [20,2-32,2] нг/мл) в сравнении с группой без инсулинорезистентности (24,0 [20,2-32,2]

нг/мл; $p=0,04$) при сопоставимых показателях SDS ИМТ (3,0 [2,6-3,1] vs 2,9 [2,5-3,0]; $p=0,83$) и стадии пубертата.

Концентрация адипонектина была значимо снижена в группе подростков с ожирением, осложненным ИР (9,9 [8,0-12,6] мкг/мл vs 11,7 [9,2-13,4] мкг/мл; $p=0,03$). Корреляционный анализ выявил отрицательную взаимосвязь адипонектина сыворотки со средним уровнем инсулина в ходе ОГТТ ($r= -0,4$; $p<0,05$) и положительную – с индексом Matsuda ($r= 0,26$; $p<0,05$) (рисунок 20)

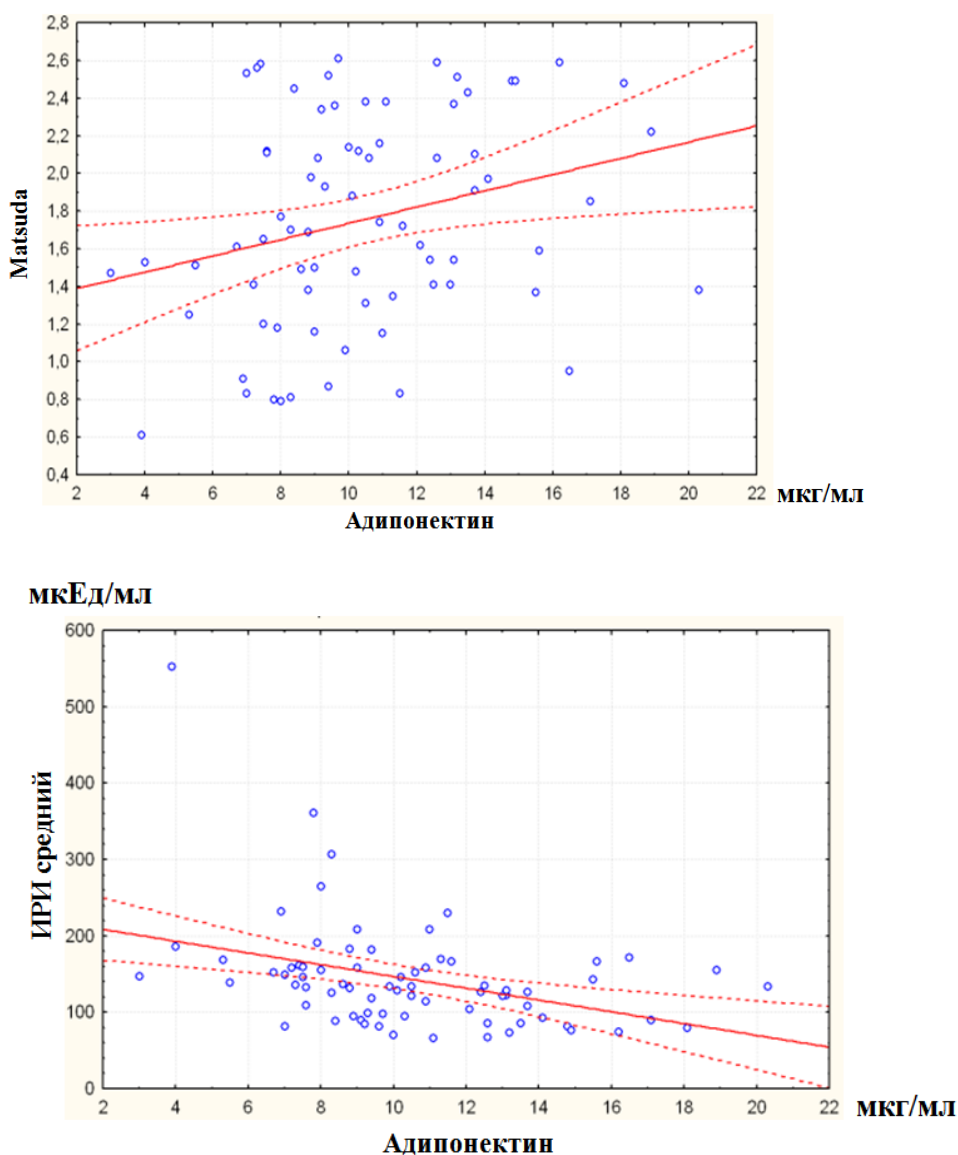


Рисунок 20. Корреляционные взаимосвязи между адипонектином сыворотки, индексом Matsuda и средним уровнем ИРИ в ходе ОГТТ у подростков с ожирением.

В многочисленных клинических исследованиях как у взрослых, так и у детей получены подобные результаты, позволяющие рассматривать адипонектин как маркер инсулинорезистентности [108,141].

При анализе в зависимости от пола, только у мальчиков сохранялись достоверные различия в уровнях адипонектина в зависимости от наличия ИР (9,1 [8,3-11,5] мкг/мл vs 11,7 [9,9-13,1] мкг/мл; $p=0,02$), в то время как у девочек данная взаимосвязь теряла свою статистическую значимость.

При оценке распределения интраабдоминальной жировой ткани у подростков с ИР количество висцерального жира достоверно превышало аналогичный показатель в группе с нормальной чувствительностью к инсулину (см. табл. 8).

Количественная оценка ВЖТ выявила значимые различия в данном показателе мальчиков с ИР, но не у девочек (рисунок 21).

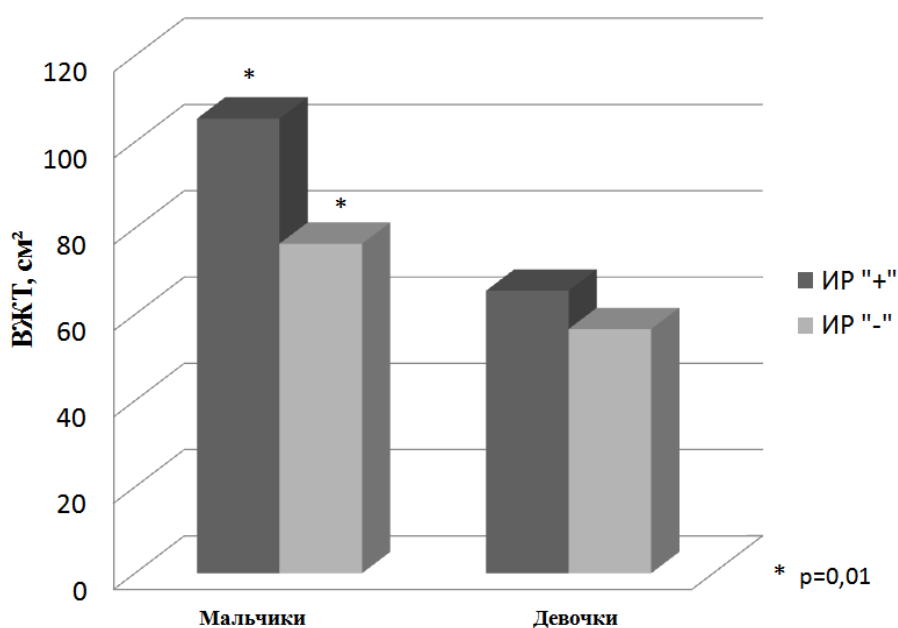


Рисунок 21. Количество ВЖТ у подростков в зависимости от пола и наличия инсулинорезистентности.

Таким образом, в нашем исследовании уровень FАВР4 сыворотки не коррелировался с наличием ИР у подростков с ожирением. Инсулинорезистентность у мальчиков с ожирением ассоциирована со снижением уровня адипонектина сыворотки и увеличением количества

висцеральной жировой ткани, в то время как у девочек развитие ИР при ожирении не сопровождалось гипoadипонектинемией и увеличением висцерального жирового депо, но ассоциировалось с повышением FАВР4 в сыворотке.

3.4.2 Оценка уровней FАВР4 и адипонектина у подростков с неалкогольной жировой болезнью печени.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) у детей ассоциирована с ожирением, инсулинорезистентностью и другими метаболическими нарушениями [100,141,201]. Результаты недавних исследований указывают на изменение секреции адипокинов жировой ткани и их прогностическую значимость в развитии данной патологии [98,140].

Для изучения изменений уровней FАВР4 и адипонектина в сыворотке крови у подростков с ожирением, осложненным НАЖБП, проведено их исследование у 69 детей (37 мальчиков, 32 девочки) с ожирением (SDS ИМТ 3,0 [2,7-3,2]). Все обследованные пациенты были разделены на две группы по наличию эхографических признаков жирового гепатоза. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и SDS ИМТ (таблица 9).

Вместе с тем, в группе НАЖБП преобладали мальчики (60% (n=24)). Ряд авторов связывают подобные гендерные особенности с преимущественно висцеральным отложением жировой ткани, которая играет ведущую роль в патогенезе заболевания [76,106,136].

В нашем исследовании у подростков с НАЖБП выявлено достоверное повышение количества ВЖТ по сравнению с группой без патологии печени (p=0,03).

Таблица 9

Клиническая характеристика и особенности композиционного состава тела подростков с ожирением в зависимости от наличия неалкогольной жировой болезни печени

	Жировой гепатоз «+»	Жировой гепатоз «-»	P
Количество пациентов	40	29	
Возраст, годы	15,0 [14,0; 16,1]	15,1 [14,2; 15,9]	>0,05
Пол, м/д	24/16	13/16	<0,05
Длительность ожирения, годы	8,5 [5,4; 10,6]	6,6 [5,4; 9,0]	<0,05
Рост, см	170,8 [165,6; 175,7]	167,4 [161,3; 173,8]	>0,05
SDS роста	1,0 [0,37; 1,42]	0,67 [-0,23; 1,3]	>0,05
Вес, кг	96,0 [90,7; 114]	92,0 [84,0; 100,0]	>0,05
ИМТ, кг/м ²	33,5 [31,2; 36,9]	32,4 [30,3; 35,3]	>0,05
SDS ИМТ	3,0 [2,8; 3,3]	2,9 [2,6; 3,2]	>0,05
ОТ, см	110 [108; 120]	107 [100; 116]	>0,05
Жировой коэффициент, % *	40,9 [37,6; 44,5]	38,7 [31,6; 43,3]	>0,05
ВЖТ, см ² *	90 [64; 115]	65 [46; 80]	<0,05
ПЖТ, см ² *	312 [271; 345]	311 [244; 360]	>0,05

* - исследование проведено на выборке 30 подростков

Однако, при количественной оценке ВЖТ в зависимости от пола, достоверные различия сохраняются только у мальчиков (рисунок 22).

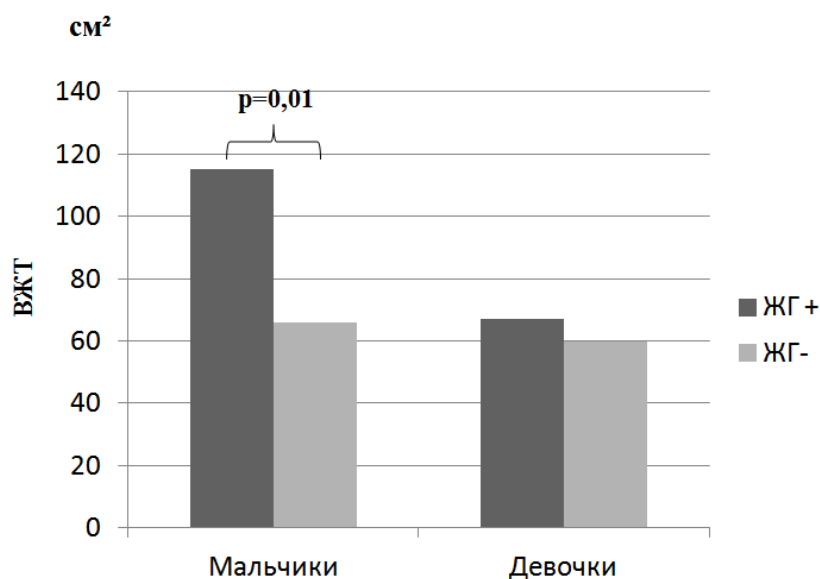


Рисунок 22. Количество ВЖТ у подростков в зависимости от пола и наличия жирового гепатоза.

Развитие НАЖБП ассоциировано с различными метаболическими нарушениями. По результатам нашего исследования наличие жирового гепатоза у подростков с ожирением ассоциировано с достоверным снижением индекса Matsuda (2,1 [1,4-2,9] vs 2,7 [1,9-3,8]; $p=0,02$), что согласуется с данными литературы указывающими на ключевую роль ИР в патогенезе НАЖБП [104] и прогрессировании печеночного фиброза у детей [110]. Известно, что у 20-25% детей с НАЖБП отмечаются пограничные или умеренно повышенные уровни печеночных трансаминаз [76]. В нашем исследовании уровень АЛТ у подростков с НАЖБП был значимо повышен по сравнению с группой детей без патологии печени - 28 [18;33] vs 18 [15;23]; $p=0,04$. При оценке липидного спектра в исследуемой когорте пациентов наличие НАЖБП ассоциировано с более высокими уровнями ТГ сыворотки (1,44[0,9;1,8] vs 1,1[0,9;1,4]; $p=0,02$) при сопоставимых значениях холестерина, ЛПНП и ЛПВП.

Концентрация FАВР4 сыворотки в группе подростков с жировым гепатозом составила 28,6 [16,5-34,2] нг/мл и статистически значимо не отличалась от группы детей без патологии печени (27,9 [20,7-31,1] нг/мл). Уровни адипонектина в исследуемых группах также были сопоставимы (9,0 [8,1-11,6] мкг/мл vs 10,5 [8,0-12,5] мкг/мл; $p=0,12$).

В доступной литературе не найдено данных об уровнях FАВР4 у детей и подростков с НАЖБП. Клинические исследования у взрослых по данной тематике единичны. В исследовании Y-C Kim с соавт. продемонстрировано, что повышение уровня FАВР4 у пациентов с НАЖБП не зависело от степени ожирения и наличия различных компонентов метаболического синдрома. Кроме того, в данной работе была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь FАВР4 с TNF α – провоспалительным цитокином, играющим ключевую роль в прогрессировании жирового гепатоза в стеатогепатит и фиброз[98].

При проведении гистологических исследований печени больных НАЖБП Milner с соавт. показали, что повышение FАВР4 сыворотки у

данной группы пациентов ассоциировано с прогрессированием баллонной дистрофии гепатоцитов, а также воспалительных и склеротических изменений паренхимы печени [125].

Однако в недавнем исследовании Jiayun Shen с соавт. при оценке различных биомаркеров у 146 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом НАЖБП фрагмент цитокератина – 18 (СК-18) и фактор роста фибробластов 18 (FGF-18), но не FABP4, были ассоциированы с прогрессией печеночного фиброза и развитием стеатогепатита [155].

Значительно больше исследований посвящено изучению адипонектина у больных НАЖБП. В работе Targher с соавт. продемонстрировано снижение уровня адипонектина у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, но не с жировым гепатозом, независимо от ИМТ и наличия ИР [174]. Данные мета-анализа, проведенного Polyzos с соавт., также указывают на наличие гипoadипонектинемии у пациентов с НАЖБП [140], при этом концентрация данного адипокина тесно связана с выраженностью стеатоза и фиброза по данным гистологии [73].

Отсутствие взаимосвязи НАЖБП с уровнями исследуемых адипокинов у подростков с ожирением в нашем исследовании может быть связано с особенностями выборки (ни у одного из пациентов не был выявлен стеатогепатит).

При оценке FABP4 и адипонектина в зависимости от пола выявлено снижение уровня адипонектина сыворотки у мальчиков с жировым гепатозом - 8,2 [6,1-10,5] мкг/мл vs 11,4 [8,6-11,9] мкг/мл; $p=0,03$. У девочек подобных закономерностей отмечено не было (10,3 [8,5-12,1] мкг/мл vs 10,3 [9,1-11,6] мкг/мл; $p=0,78$). Концентрация FABP4 в исследуемых группах в зависимости от пола значимо не отличалась.

Проведение корреляционного анализа в группе НАЖБП выявило отрицательную взаимосвязь адипонектина в сыворотке с количеством ВЖТ ($r= -0,34$; $p<0,01$) и индексом Matsuda ($r= 0,23$; $p<0,01$), что указывает участие

висцерального ожирения в развитии ИР и гипoadипонектинемии при жировом гепатозе.

Таким образом, по результатам проведенного исследования у мальчиков с ожирением, осложненным НАЖБП, выявлено значимое снижение концентрации адипонектина сыворотки, ассоциированное с инсулинорезистентностью, гипертриглицеридемией и увеличением количества висцеральной жировой ткани. Уровень FABP4 сыворотки не связан с наличием инсулинорезистентности у подростков с ожирением, осложненным жировым гепатозом.

3.4.3 Уровни FABP4 и адипонектина у подростков с ожирением, осложненным нарушением толерантности к глюкозе.

В литературе накопилось большое количество данных о клинической значимости определения FABP4 и адипонектина в сыворотке в качестве предикторов развития нарушений углеводного обмена. По данным мета-анализа, проведенного Shanshan Li, показано, что повышение уровня адипонектина ассоциировано с более низким риском развития сахарного диабета 2 типа у взрослых [108]. А в китайском проспективном когортном 10-летнем исследовании установлена прямая связь между развитием нарушений углеводного обмена и повышением уровня FABP4 в сыворотке, независимо от степени ожирения, инсулинорезистентности и гликемического индекса [179]. У детей подобные исследования отсутствуют.

Для сравнительного анализа уровней FABP4 и адипонектина у подростков с ожирением, осложненным нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), все обследованные пациенты были разделены на две группы. Диагноз НТГ устанавливался согласно критериям ВОЗ при значении гликемии через 2 часа после стандартного ОГТТ $\geq 7,8$ ммоль/л, но $< 11,1$ ммоль/л. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, длительности ожирения, SDS ИМТ и процентному содержанию жировой ткани в организме (таблица 10).

Таблица 10

Клиническая характеристика и особенности композиционного состава тела подростков с ожирением в зависимости от наличия нарушения толерантности к глюкозе

	НТГ «+»	НТГ «-»	P
Количество пациентов	35	95	
Возраст, годы	15,2 [14,3; 16,1]	15,1 [14,2; 16,2]	>0,05
Пол, м/д	25/10	52/43	<0,05
Длительность ожирения, годы	7,9 [5,4; 11,5]	7,6 [6,1; 10,2]	>0,05
Рост, см	168,5 [166,4; 175,5]	169,7 [161,3; 176,5]	>0,05
SDS роста	0,63 [-0,16; 1,38]	0,76 [-0,09; 1,74]	>0,05
Вес, кг	93,8 [80; 112]	93,5 [84; 107,7]	>0,05
ИМТ, кг/м ²	32,2 [28,8; 35,4]	32,6 [30,2; 35,9]	>0,05
SDS ИМТ	2,9 [2,5; 3,2]	2,9 [2,6; 3,3]	>0,05
ОТ, см	107 [99; 118]	108 [102; 118]	>0,05
Жировой коэффициент, % *	37,6 [30,1; 38,4]	38,2 [31,3; 40,4]	>0,05
ВЖТ, см ² *	118 [77; 158]	65 [46; 86]	<0,05
ПЖТ, см ² *	307 [285; 344]	306 [256; 365]	>0,05

* - исследование проведено на выборке 55 подростков

Концентрация FABP4 сыворотки в группе подростков с НТГ составила 24,4 [8,4-13,7] нг/мл и статистически значимо не отличалась от группы детей без нарушений углеводного обмена (22,8 [15,3-31,4] нг/мл; p=0,67). Уровни адипонектина в исследуемых группах также были сопоставимы (10,8 [8,4-13,7] мкг/мл vs 10,7 [8,3-12,9] мкг/мл; p=0,87). При оценке концентраций исследуемых адипокинов в зависимости от пола не выявлено значимых различий.

В работе R. Luo с соавторами при изучении показателей адипонектина и резистина у взрослых также показано отсутствие связи между наличием НТГ и уровнем адипонектина [113]. В противоположность этому, ряд исследований у взрослых [74] и у детей [12] демонстрируют, что при наличии НТГ отмечается значимое снижение уровня адипонектина, особенно выраженное при сочетании НТГ с инсулинорезистентностью.

При анализе показателей стимулированной секреции инсулина в ходе ОГТТ (рисунок 23) у подростков с НТГ отмечался отсроченный пик секреции инсулина. Концентрация ИРИ в группе с НТГ через 2 часа после нагрузки глюкозой составляла 130,5 [104,7-201] мкЕд/мл и достоверно превышала аналогичный показатель в группе нормогликемии (82,5 [65,5-120,1] мкЕд/мл; $p < 0,0001$)

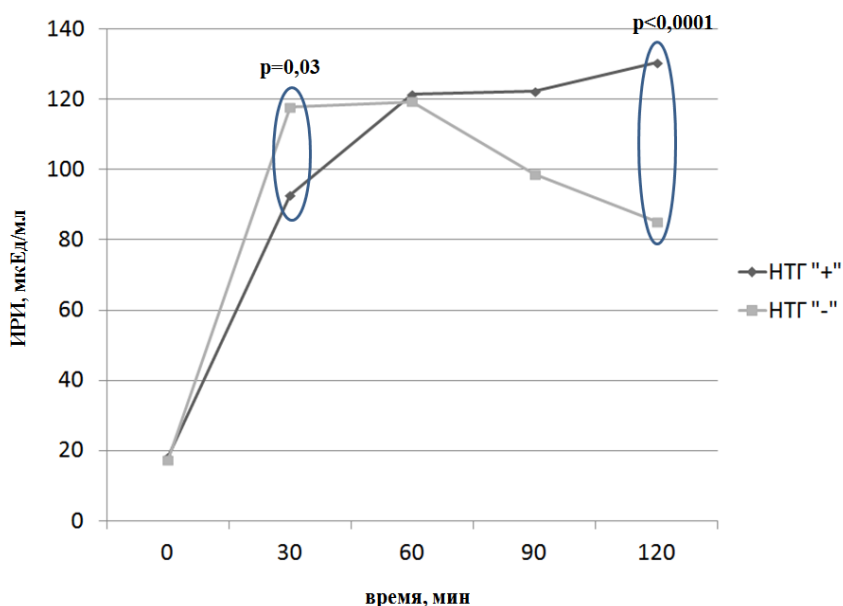


Рисунок 23. Динамика ИРИ при проведении ОГТТ у подростков с ожирением в зависимости от наличия нарушения толерантности к глюкозе.

Кроме того, у подростков с НТГ выявлен более низкий уровень ИРИ на 30 минуте ОГТТ по сравнению с группой без нарушений углеводного обмена ($p=0,03$).

Полученные данные косвенно свидетельствуют о снижении секреторной активности β -клеток поджелудочной железы у пациентов с ожирением, осложненным нарушением толерантности к глюкозе. В связи с этим, для оценки ранней фазы секреции инсулина проведен расчет инсулиногенного индекса (ИГИ). Выявлено, что у пациентов с НТГ отмечается значимое снижение ИГИ по сравнению с группой без нарушений углеводного обмена (1,5 [0,8-2,1] vs 2,1 [1,3-2,9]; $p=0,02$) независимо от пола и SDS ИМТ (таблица 11).

Таблица 11

Значение инсулиногенного индекса у подростков с ожирением в зависимости от пола

	Мальчики		Девочки	
	НТГ «+»	НТГ «-»	НТГ «+»	НТГ «-»
Возраст, годы	15,2 [14,3; 15,8]	15,0 [14,3; 16,0]	15,0 [14,5; 16,3]	15,1 [13,8; 15,9]
SDS ИМТ	2,9 [2,6; 3,2]	2,9 [2,5; 3,2]	2,7 [2,1; 3,0]	3,0 [2,6; 3,1]
ИГИ	1,5 [1,0; 2,2]	2,0 [1,3; 3,2]*	1,35 [0,8; 1,8]	2,2 [1,3; 2,8]**

* - p=0,03; ** - p=0,01

По данным литературы, снижение ИГИ выявлено у взрослых СД 2 типа [63]. Однако ряд авторов не находит различий в показателях ИГИ у детей и подростков с НТГ по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена [25,33,164]. Тем не менее, ИГИ достоверно коррелируется с ранним инсулиновым ответом, полученным в ходе проведения клэмпа у детей и подростков [164].

Корреляционный анализ показал наличие статистически значимой взаимосвязи инсулиногенного индекса с уровнем гликемии на 120 минуте теста ($r = -0,23$; $p < 0,05$).

Также выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь ИГИ с уровнем FАВР4 сыворотки, которая была статистически значимой лишь в группе с НТГ ($r = -0,4$; $p < 0,05$). Адипонектин же не коррелировался с ИГИ у подростков с ожирением, осложненным НТГ (рисунок 24).

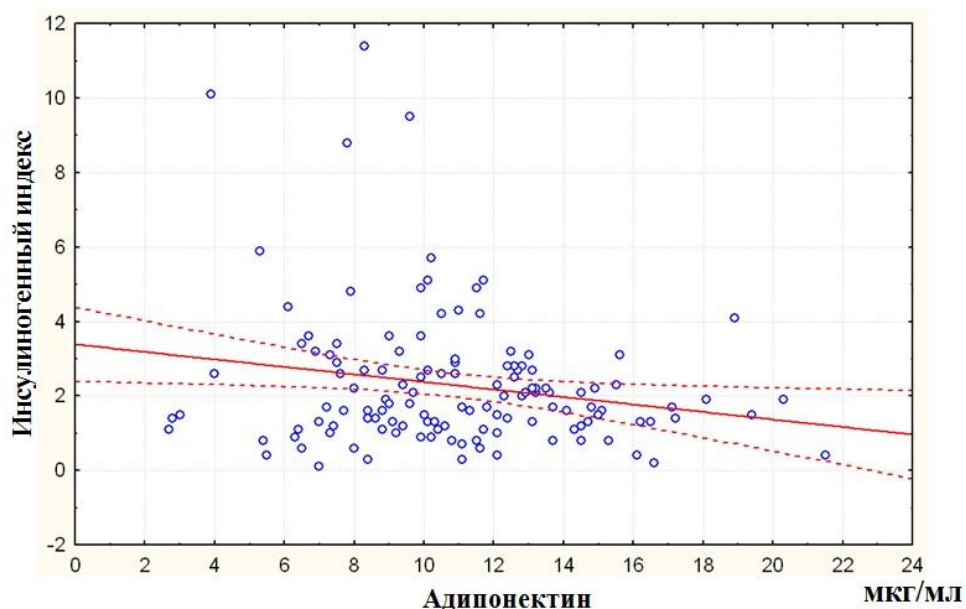
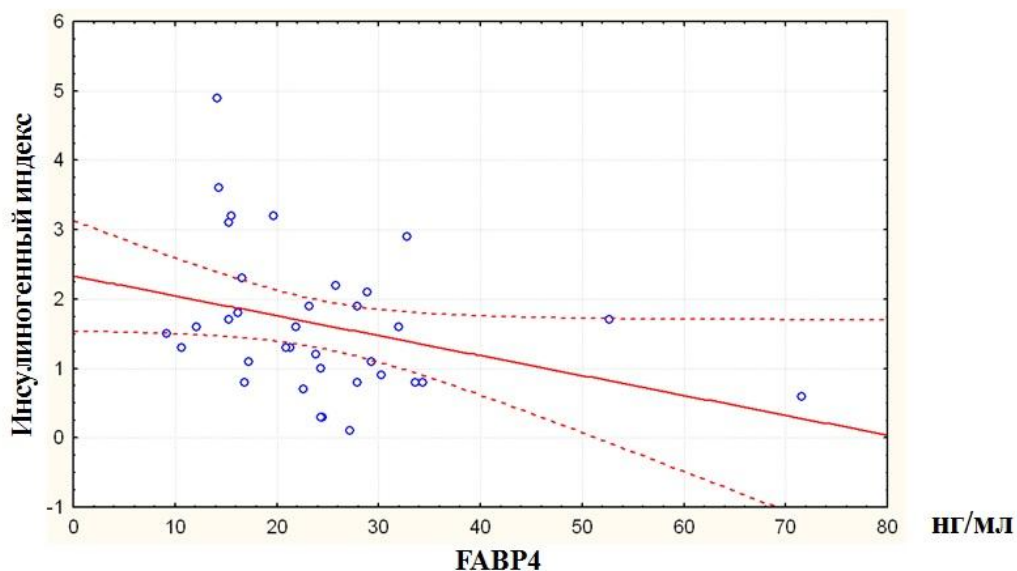


Рисунок 24. Корреляционные взаимосвязи между уровнями FABP4 и адипонектина сыворотки с инсулиногенным индексом.

Выявленная взаимосвязь FABP4 со снижением ранней фазы секреции инсулина может объяснять прогностическую значимость данного адипокина в развитии нарушений углеводного обмена и метаболического синдрома, показанную в исследованиях у взрослых.

Подростки с ожирением, осложненным НТГ, характеризовались более высокими показателями гликемии в ходе ОГТТ (рисунок 25).

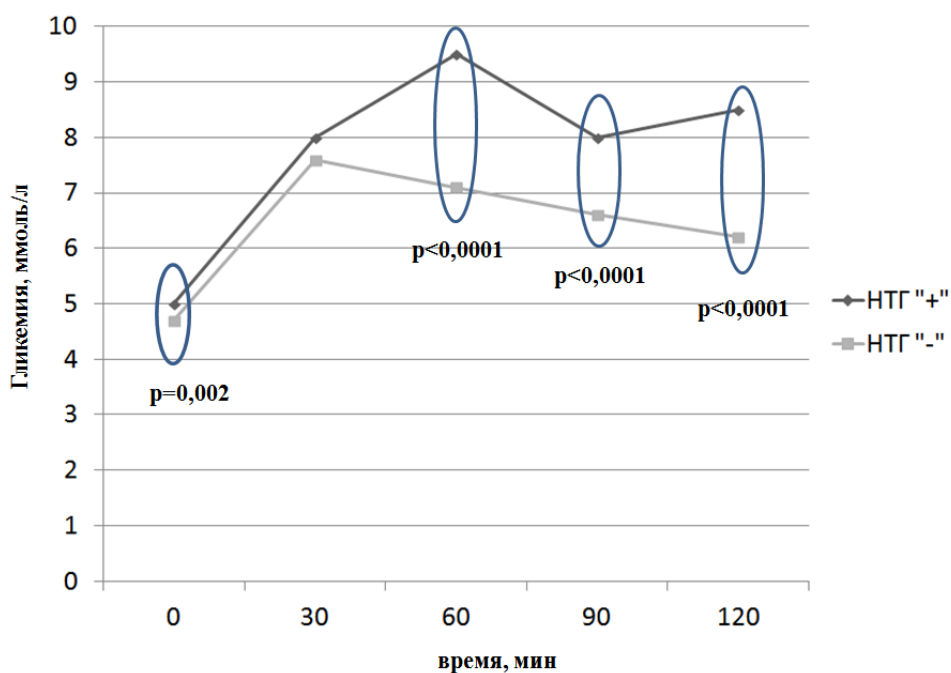


Рисунок 25. Показатели гликемии при проведении ОГТТ у подростков с ожирением в зависимости от наличия нарушения толерантности к глюкозе.

Уровень гликемии натощак у них составил 5,0 [4,7-5,4] ммоль/л и был значимо выше по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена (4,7 [4,4-4,9] ммоль/л; $p=0,002$), хотя и в пределах референсных значений. Ряд авторов не находят различий в показателях гликемии натощак у детей с нормогликемией и НТГ [119].

По данным Vedogni с соавторами при оценке состояния углеводного обмена у 1512 детей и подростков с ожирением по уровню гликемии натощак, нарушение гликемии натощак (НГН) выявлено у 4 пациентов (0,4%) а случаев сахарного диабета вообще не было зарегистрировано. В то же время, оценка той же когорты пациентов по данным ОГТТ показала наличие НТГ у 206 детей (13,6%), а у 7 пациентов (0,5%) был диагностирован сахарный диабет [25].

По результатам нашего исследования, дислипидемия у подростков с НТГ отмечается в 57,1% случаев, а оценка показателей липидного спектра выявила более высокие значения ТГ в сыворотке по сравнению с группой без нарушений углеводного обмена (таблица 12). Полученные результаты

согласуются с данными литературы, демонстрирующими повышение частоты дислипидемии у пациентов с различными нарушениями углеводного обмена [112].

Таблица 12

Показатели липидного спектра в зависимости от наличия нарушений толерантности к глюкозе у подростков с ожирением

	НТГ «+»	НТГ «-»	Р
Холестерин, ммоль/л	4,5 [4,1; 5,1]	4,3 [3,8; 4,7]	>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,08 [0,93; 1,2]	1,0 [0,9; 1,15]	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,8 [2,3; 3,1]	2,8 [2,3; 3,2]	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,5 [1,0; 2,0]	1,0 [0,8; 1,4]	<0,05

Повышение ТГ сыворотки выявлено у 15 подростков, что составило 75% всех случаев дислипидемии у детей с ожирением, осложненным НТГ. При проведении корреляционного анализа выявлена взаимосвязь уровня ТГ сыворотки с показателями гликемии в ходе ОГТТ (30 минута ($r = -0,19$; $p < 0,05$), 90 минута ($r = -0,34$; $p < 0,05$) и 120 минута ($r = 0,24$; $p < 0,05$)), с инсулинорезистентностью (индекс НОМА ($r = 0,38$; $p < 0,05$); индекс Matsuda ($r = -0,35$; $p < 0,05$)) и количеством висцеральной жировой ткани ($r = 0,88$; $p < 0,01$).

Для подростков с ожирением, осложненным нарушением толерантности к глюкозе, характерно снижение ИГИ, не зависящее от пола и SDS ИМТ и ассоциированное с повышением уровня FАВР4 сыворотки. Таким образом, повышение FАВР4 сыворотки может рассматриваться в качестве биомаркера снижения ранней фазы инсулиновой секреции у пациентов с НТГ и являться предиктором развития СД 2 типа во взрослом состоянии.

Показатели гликемии натощак не позволяют точно оценить состояние углеводного обмена, что указывает на необходимость проведения ОГТТ у подростков с ожирением.

Дислипидемия (преимущественно за счет гипертриглицеридемии) наиболее характерна для подростков с НТГ и ассоциирована с инсулинорезистентностью и наличием висцерального ожирения.

3.4.4. Уровни FABP4 и адипонектина у подростков с ожирением и артериальной гипертензией

Эпидемиологические исследования, проведенные в России, демонстрируют высокую распространенность артериальной гипертензии в детской популяции, в том числе при ожирении [2,8]. Адипокины жировой ткани принимают участие в развитии артериальной гипертензии, а гипоадипонектинемия и повышение FABP4 в сыворотке являются независимыми предикторами развития сердечно-сосудистой патологии у взрослых [56,66]. У детей подобные исследования отсутствуют.

Для сравнительного анализа уровней FABP4 и адипонектина при артериальной гипертензии у подростков с ожирением, всем детям с ожирением проводилось трехкратное офисное измерение АД (в разные дни) для диагностики артериальной гипертензии согласно рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов и ассоциации детских кардиологов России (2009) [1]. По выбранным критериям у 29 подростков была диагностирована АГ. Всем пациентам с данным диагнозом проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД), по результатам которого артериальная гипертензия (стабильная и лабильная) была подтверждена у 15 подростков (14 мальчиков и 1 девочка), а у 14 детей отмечалась гипертония «белого халата» и различные варианты нарушения суточного ритма АД. Контрольную группу составили 33 подростка с ожирением без АГ, сопоставимые с исследуемой по полу, возрасту и SDS ИМТ (таблица 13).

Уровни FABP4 (19,7 [15,1;27,5] нг/мл) и адипонектина сыворотки (10,1[8,3;11,8] мкг/мл) в группе АГ были сопоставимы с группой нормотензивных подростков (21,7 [16,3;29,5] нг/мл и 11,0[7,8;13,1] мкг/мл соответственно).

Таблица 13

Клиническая характеристика и особенности композиционного состава тела подростков с ожирением в зависимости от наличия АГ

	АГ «+»	АГ «-»	Р
Количество пациентов	15	33	
Возраст, годы	15,4 [14,6; 16,3]	15,1 [14,0; 16,3]	>0,05
Пол, м/д	14/1	30/3	>0,05
Длительность ожирения, годы	7,4 [6,0; 9,3]	8,5 [6,0; 10,4]	>0,05
Рост, см	172,2 [167,8; 178,4]	168,6 [162,3; 176,1]	>0,05
SDS роста	0,92 [-0,23; 1,46]	0,81 [-0,05; 1,62]	>0,05
Вес, кг	99 [90; 114]	94 [85; 113]	>0,05
ИМТ, кг/м²	33,1 [31,4; 35,0]	33,7 [30,3; 35,7]	>0,05
SDS ИМТ	3,0 [2,8; 3,2]	3,0 [2,6; 3,3]	>0,05
ОТ, см	108 [102; 115]	108 [102; 117]	>0,05
Жировой коэффициент, % *	36,8 [28,1; 40,9]	37,8 [30,3; 44,5]	>0,05
ВЖТ, см² *	101 [65; 148]	78 [47; 113]	>0,05
ПЖТ, см² *	285 [264; 345]	307 [213; 332]	>0,05

* - исследование проведено на выборке 24 подростка

Во многих работах показана взаимосвязь между уровнем FАВР4 сыворотки и артериальным давлением. Однако во всех исследованиях наличие артериальной гипертензии у пациентов было ассоциировано с ожирением и другими коморбидными состояниями, что не позволяло оценить изолированный вклад FАВР4 в развитии АГ [71,179].

В единственном исследовании на когорте молодых взрослых Ота Н с соавт. показали значимое повышение уровня FАВР4 в группе пациентов с эссенциальной АГ по сравнению с нормотензивными субъектами [132]. У детей подобные исследования не проводились.

При оценке параметров СМАД (таблица 14) у пациентов с АГ выявлено значительное повышение средних показателей САД (p=0,001), ДАД (p=0,01), индексов нагрузки давлением и среднего пульсового АД (p=0,002).

Таблица 14

Параметры СМАД у подростков с ожирением в зависимости от наличия артериальной гипертензии

	АГ «+»	АГ «-»	P
Количество пациентов	15	14	
Возраст, годы	15,8 [15,3; 16,3]	15,6 [15,1; 16,3]	>0,05
Пол, м/д	14/1	9/5	>0,05
Рост, см	174,3 [169,6; 178,4]	170,8 [167,8; 175,7]	>0,05
Вес, кг	104 [95; 117]	98 [90; 107]	>0,05
Среднее САД общее, мм.рт.ст.	138,1 [134,5; 140,7]	116,2 [109,7; 123,8]	<0,05
Среднее ДАД общее, мм.рт.ст.	75,8 [67,7; 79,9]	64,1 [62,1; 71,2]	<0,05
Пульсовое давление среднее, мм.рт.ст.	57,4 [55,6; 65,6]	48,1 [46,7; 52,7]	<0,05
Степень ночного снижения АД, %	12,0 [10,5; 14,5]	14,5 [12,7; 15,1]	>0,05
Индекс времени гипертонии САД общий, %	64,9 [50,6; 69,6]	25,5 [12,1; 34,8]	<0,05
Индекс времени гипертонии ДАД общий, %	22,7 [4,8; 49,5]	8,7 [2,1; 19,4]	<0,05

При проведении корреляционного анализа у мальчиков с АГ выявлена отрицательная взаимосвязь адипонектина с пульсовым давлением ($r = -0,56$; $p < 0,05$) и индексом времени гипертонии САД ($r = -0,55$; $p < 0,05$), а также положительная – со степенью ночного снижения АД ($r = 0,23$; $p < 0,05$). Уровень FABP4 сыворотки положительно коррелировался только со средним пульсовым давлением (ПД) ($r = 0,26$; $p < 0,05$).

Недавние клинические исследования доказывают неблагоприятное прогностическое значение высокого пульсового давления в увеличении риска сердечно-сосудистой заболеваемости у взрослых [68,127,188], а показатель пульсового давления >53 мм.рт.ст. ассоциирован с высокой частотой поражения органов-мишеней и неблагоприятным прогнозом у мужчин с АГ [27].

Таким образом, уже в подростковом возрасте повышение среднего пульсового давления у пациентов с ожирением и АГ ассоциировано с изменением секреции адипокинов: снижение уровня адипонектина и повышение FABP4 в сыворотке. Подобные изменения, учитывая исследования у взрослых, могут свидетельствовать о прогностической значимости данных адипокинов в формировании стойкого повышения АД и развитии гипертонической болезни во взрослом состоянии.

Уровень ПД в группе ожирения также положительно коррелировался с количеством ВЖТ ($r= 0,44$; $p<0,05$), среднесуточным САД ($r= 0,81$; $p<0,05$) и индексом времени гипертонии САД ($r= 0,73$; $p<0,05$).

По данным Ota H с соавторами у молодых мужчин с эссенциальной АГ и нормальными показателями АД уровень FABP4 в сыворотке коррелируется с наличием ИР, факт наличия которой установлен по данным клэмп-теста.

В исследуемых нами группах не было выявлено статистически значимых различий в значениях среднего уровня ИРИ в ходе ОГТТ, а также индексов НОМА и Matsuda (таблица 15).

Таблица 15

Оценка инсулинорезистентности у подростков с ожирением в зависимости от наличия артериальной гипертензии

	АГ «+»	АГ «-»	P
ИРИ средний, мкЕд/мл	109,1 [80,7; 159,0]	115,9 [110,2; 120,4]	>0,05
НОМА	3,8 [2,6; 5,4]	4,0 [2,6; 5,0]	>0,05
ISI Matsuda	2,1 [1,5; 2,9]	2,5 [1,5; 3,5]	>0,05

При проведении корреляционного анализа также не получено достоверных взаимосвязей параметров СМАД с индексами НОМА и Matsuda.

Оценка параметром липидного спектра и уровней гликемии в ходе ОГТТ не выявила значимых различий в исследуемых группах (таблица 16)

Таблица 16

Метаболические показатели у подростков с ожирением в зависимости от наличия артериальной гипертензии.

	АГ «+»	АГ «-»	Р
Холестерин, ммоль/л	4,5 [4,2; 5,0]	4,3 [3,9; 4,7]	>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,0 [0,85; 1,14]	1,0 [0,9; 1,15]	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,8 [2,5; 3,0]	2,7 [2,2; 3,1]	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,3 [0,9; 1,9]	1,2 [0,9; 1,7]	>0,05
Глюкоза 0 мин., ммоль/л	4,7 [4,6; 4,8]	4,8 [4,4; 5,1]	>0,05
Глюкоза 120 мин., ммоль/л	6,8 [6,2; 8,1]	6,7 [5,8; 8,0]	>0,05

Важно отметить, что согласно критериям ВНОК 2009 артериальная гипертензия выявлена у 29 пациентов (частота - 22,3%), однако при проведении СМАД у половины из них (48,2%) диагностирована гипертония «белого халата» и различные нарушения суточного ритма АД, что указывает на необходимость проведения СМАД всем пациентам с артериальной гипертензией для предотвращения гипердиагностики.

Таким образом, по результатам работы нами не было выявлено различий в уровнях адипонектина и FАВР4 в зависимости от наличия артериальной гипертензии у подростков с ожирением. Однако повышение пульсового давления у мальчиков с АГ ассоциировано со снижением уровня адипонектина и повышением FАВР4 сыворотки. Учитывая прогностическую значимость ПД в развитии ССЗ, изменения уровней исследуемых адипокинов уже в подростковом возрасте могут рассматриваться в качестве маркеров повышенного сердечно-сосудистого риска.

Висцеральное ожирение у мальчиков с артериальной гипертензией ассоциировано с повышением среднего САД и индекса времени гипертонии САД, а также со снижением уровня адипонектина сыворотки, но не с инсулинорезистентностью. Таким образом, можно предположить, что висцеральное ожирение вносит отдельный вклад в развитие АГ у мальчиков.

3.5 Уровни FABP4 и адипонектина у подростков с ожирением и отягощенным семейным анамнезом по патологии сердечно-сосудистой системы.

В литературе описаны полиморфизмы гена FABP4, ассоциированные с различными метаболическими нарушениями [181], а наличие отягощенного семейного анамнеза по АГ связано с повышением уровня FABP4 в сыворотке [132]. Для сравнительной оценки FABP4 и адипонектина у подростков с ожирением и отягощенным по ССЗ семейным анамнезом, все пациенты были разделены на 2 группы по наличию ранних ССЗ или АГ у родственников первой/второй линии родства. Исследуемые группы были сопоставимы по полу, степени ожирения и наличию ИР (таблица 17).

Таблица 17

Уровни адипонектина и FABP4 у подростков с ожирением в зависимости от отягощенности семейного анамнеза по ССЗ.

	Ранние ССЗ «+»	Ранние ССЗ «-»	P
Количество пациентов	40	90	
Пол, м/ж	25/15	52/38	>0,05
SDS ИМТ	2,9 [2,6; 3,3]	2,9 [2,6; 3,2]	>0,05
ISI Matsuda	2,5 [1,6; 3,0]	2,5 [1,6; 3,2]	>0,05
Адипонектин, мкг/мл	10,8 [7,9; 13,2]	10,5 [8,6; 12,8]	>0,05
FABP4, нг/мл	30,8 [16,8; 39,4]	22,3 [15,3; 28,3]	<0,05

Уровни адипонектина в исследуемых группах значимо не отличались ($p=0,69$). Концентрация FABP4 у подростков с отягощенным семейным анамнезом была статистически значимо повышена по сравнению с группой без отягощенного семейного анамнеза (рисунок 26), независимо от степени ожирения и наличия ИР.

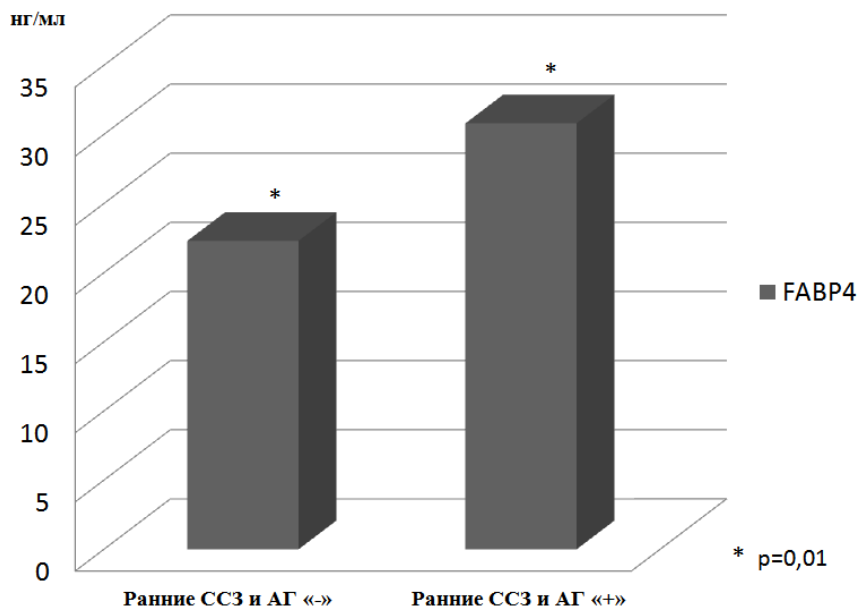


Рисунок 26. Уровни FABP4 в сыворотке у подростков с ожирением в зависимости от отягощенности семейного анамнеза по сердечно-сосудистой патологии и артериальной гипертензии.

В исследовании G.Tunstall с соавт., включавшем 7899 взрослых, установлено, что полиморфизм T87C в промотерной области гена *FABP4* сопровождается низким уровнем триглицеридов в сыворотке и ассоциирован с уменьшением риска развития СД 2 и атеросклероза.

Однако в многонациональном популяционном исследовании, включившем более 3500 пациентов (1529 человек с СД 2 и 2147 – контроль), не выявлено взаимосвязи вариантов этого гена (11 однонуклеотидных полиморфизмов, в том числе T87C) с риском СД 2 типа. В данном исследовании не изучалось влияние исследуемого полиморфизма на развитие сердечно-сосудистых рисков.

У детей подобные исследования также немногочисленны. А. Khalyfa с соавт., обследуя 309 детей в возрасте от 5 до 7 лет, продемонстрировали, что частота выявления полиморфизма rs 1054135 гена *FABP4* у детей с ожирением была значимо выше, чем у худых сверстников, и ассоциировалась с повышением уровня FABP4 и риском ночного апноэ. Частота другого полиморфизма – rs16909233 – была сопоставима у детей с ожирением и

нормальной массой тела, но этот полиморфизм ассоциировался с увеличением индекса НОМА-IR.

Таким образом, повышение концентрации FАВР4 в сыворотке может быть генетически детерминировано и повышать риск развития сердечно-сосудистых событий и метаболических нарушений в данных семьях.

3.6 Комбинированная оценка уровней адипонектина и FАВР4 сыворотки и метаболические нарушения у подростков с ожирением.

По результатам нашей работы у подростков с осложненным ожирением выявлено достоверное повышение уровня FАВР4 и тенденция к снижению уровня адипонектина. Однако оценка исследуемых адипокинов при отдельных метаболических нарушениях не выявила взаимосвязи FАВР4 и адипонектина с НТГ, жировым гепатозом и артериальной гипертензией. Таким образом, можно предположить, что изменения FАВР4 и адипонектина в сыворотке отражают суммарные метаболические риски у подростков с ожирением.

Учитывая полученные результаты, было проведено ранжирование уровней исследуемых адипокинов у подростков с ожирением на квартили, с последующим сравнением значений FАВР4 и адипонектина при различных метаболических нарушениях. Показало, что уровни FАВР4 при различных осложнениях ожирения колеблются от 19,7 до 34,2 нг/мл; концентрация адипонектина варьирует от 7,6 до 10,8 мкг/мл и в каждом отдельном случае статистически значимо отличается от значений группы контроля. Сравнительный анализ частоты встречаемости метаболических нарушений у подростков с ожирением продемонстрировал, что значение адипонектина в сыворотке ниже 25 перцентиля связано с повышением частоты ИР. В то же время уровни адипонектина, превышающие значение 75 перцентиля ассоциированы с более низкой частотой дислипидемии и ИР у подростков с ожирением (рисунок 27).

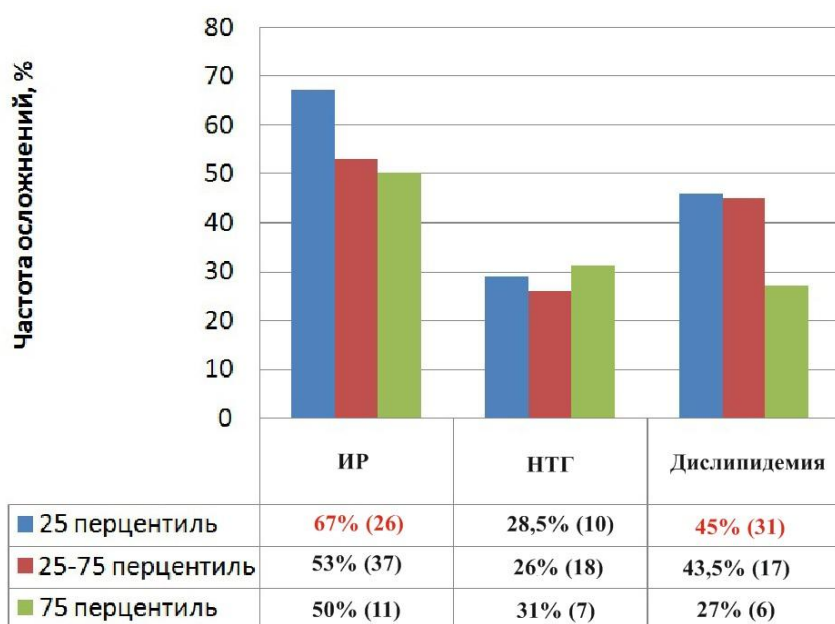


Рисунок 27. Частота метаболических нарушений в зависимости от уровня адипонектина (оцененного в перцентилях)

Сравнительная оценка FABP4 в сыворотке при различных метаболических нарушениях продемонстрировала, что НТГ, ИР и дислипидемия чаще встречаются у подростков с ожирением при уровнях FABP4 в сыворотке, превышающих значение 75 перцентиля (рисунок 28).

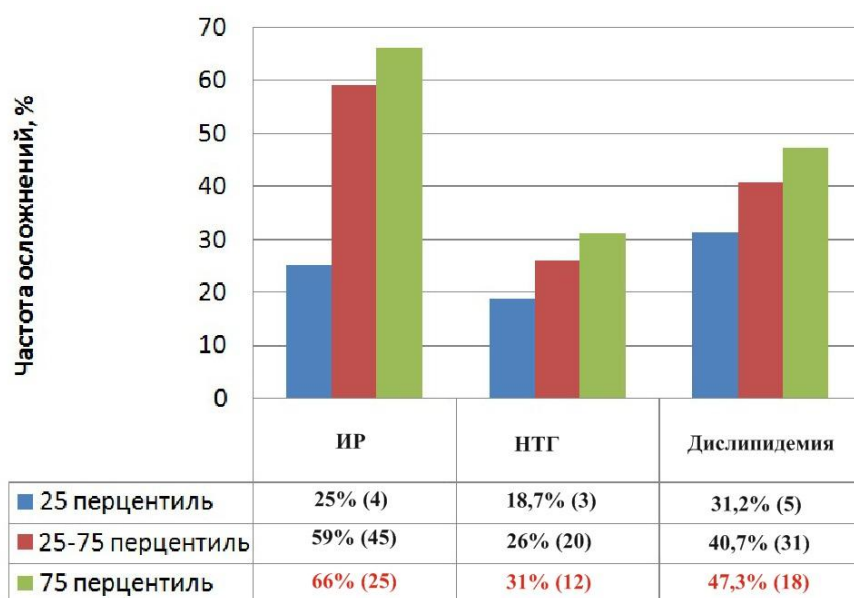


Рисунок 28. Частота метаболических нарушений в зависимости от уровня FABP4 (оцененного в перцентилях)

Для оценки возможных взаимосвязей комбинированной оценки адипонектина и FABP4 сыворотки с наличием метаболических нарушений

сформированы две группы детей по соотношению исследуемых адипокинов. В первую группу вошли пациенты с низким уровнем адипонектина сыворотки (<8,8 мкг/мл, что соответствует 25 перцентили) в сочетании с повышением концентрации FABP4 сыворотки (>29,3 нг/мл, что соответствует 75 перцентили). Критерием включения во вторую группу являлись значения адипонектина >14,5 мкг/мл (что соответствует 75 перцентили) в сочетании с FABP4 сыворотки ≤29,3 нг/мл. Исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту и SDS ИМТ (таблица 18).

Таблица 18

Клиническая характеристика и метаболические особенности исследуемых групп

	1 группа	2 группа	P
Количество пациентов	19	22	
Возраст, годы	14,3 [13,8; 15,5]	14,7 [13,9; 15,5]	>0,05
Пол, м/д	8/11	13/9	>0,05
Длительность ожирения, годы	8,8 [7,0; 10,9]	8,1 [6,7; 10,9]	>0,05
SDS ИМТ	3,2 [2,9; 3,3]	3,0 [2,8; 3,2]	>0,05
Холестерин, ммоль/л	4,4 [4,1; 4,8]	4,6 [4,0; 5,3]	>0,05
ЛПВП, ммоль/л	0,96 [0,93; 1,1]	1,14 [0,93; 3,2]	<0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,9 [2,2; 3,2]	2,9 [2,3; 3,2]	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,5 [0,9; 1,9]	1,0 [0,7; 1,3]	<0,05
АЛТ, Ед/л	26 [15; 40]	17,9 [14,3; 28,0]	<0,05
Глюкоза 0 минута, ммоль/л	4,7 [4,3; 4,8]	4,9 [4,7; 5,3]	>0,05
Глюкоза 120 минута, ммоль/л	6,9 [5,6; 7,9]	6,6 [5,8; 7,9]	>0,05
ИРИ 0 минута, мкЕд/мл	24,5 [14,6; 30,6]	16,0 [10,4; 19,9]	<0,05
НОМА	4,8 [2,9; 6,8]	3,7 [2,36; 4,4]	<0,05
ISI Matsuda	2,2 [1,4; 2,6]	3,3 [2,2; 4,3]	<0,05
САД, мм.рт.ст.	120 [115; 125]	117,5 [110; 120]	>0,05
ДАД, мм.рт.ст.	75 [70; 80]	75 [70; 85]	>0,05
Жировой коэффициент, % *	41,6 [35,2; 49,3]	41,0 [34,5; 45,5]	>0,05
ВЖТ, см² *	86 [52; 119]	56 [26; 80]	<0,05
ПЖТ, см² *	330 [264; 360]	311 [265; 330]	>0,05

* - исследование проведено на выборке 20 подростков

Подростки с низким уровнем адипонектина и повышенным FАВР4 характеризовались более высокими уровнями ТГ и АЛТ ($p=0,03$ для обоих показателей) и значимым снижением ЛПВП ($p=0,02$). Кроме того, для данной группы характерна ИР и большее количество висцеральной жировой ткани при сопоставимых значениях SDS ИМТ (таблица 18). Уровни гликемии и показатели САД и ДАД в исследуемых группах были сопоставимы.

Таким образом, уровень адипонектина $<8,8$ мкг/мл в сочетании с повышением FАВР4 $>29,3$ нг/мл ассоциирован с инсулинорезистентностью, увеличением количества висцеральной жировой ткани и наличием дислипидемии у подростков независимо от степени ожирения и его длительности. Неблагоприятные изменения профиля адипонектина и FАВР4 в сыворотке выявляются уже в подростковом возрасте, ассоциированы с различными метаболическими нарушениями и увеличением количества висцеральной жировой ткани. Все эти факторы могут повышать риск развития СД 2 типа, МС и ранних ССЗ во взрослом состоянии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние десятилетия ожирение и ассоциированные с ним заболевания стали одной из важнейших проблем здравоохранения, а поиск маркеров для прогнозирования осложнений ожирения является одной из основных задач современной эндокринологии. Жировая ткань - эндокринный орган, секретирующий адипокины, которые являются связующим звеном между ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическими нарушениями. Кроме того, в настоящее время известно семейство внутриклеточных белков — шаперонов, наиболее изученным из которых является FABP4 (*адипоцитарный FABP – AFABP, или aP2*) – белок, преимущественно экспрессирующийся в адипоцитах и обеспечивающий транспорт и метаболизм липидов в клетках. По данным литературы FABP4 в большом количестве определяется в системном кровотоке, а повышение его сывороточной концентрации является независимым предиктором развития сердечно-сосудистой патологии и метаболических нарушений, что позволяет рассматривать данный специфический шаперон в качестве нового адипокина. Эпидемиологические исследования у взрослых демонстрируют, что снижение концентрации адипонектина и повышение FABP4 в сыворотке являются ранними независимыми предикторами развития метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний.

Взаимосвязь уровня FABP4 в сыворотке крови, ожирения и связанных с ним осложнений в педиатрической практике к настоящему времени изучена недостаточно.

Целью данной работы стало исследование содержания FABP4 и адипонектина в сыворотке крови у здоровых детей и подростков с ожирением, изучение их взаимосвязи с полом, стадией полового развития, антропометрическими показателями и особенностями состава тела, а также с наличием и степенью выраженности метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением.

По данным проведенного исследования концентрация FABP4 в сыворотке у подростков с ожирением статистически значимо выше, чем в группе детей с нормальным весом. Сывороточная концентрация адипонектина в группе детей с ожирением статистически значимо ниже по сравнению с группой подростков без ожирения.

У девочек с ожирением выявлен более высокий уровень FABP4 по сравнению с мальчиками при сопоставимых показателях SDS ИМТ. Уровни адипонектина в зависимости от пола значимо не различаются. Оценка влияния стадии пубертата на уровни исследуемых адипокинов у подростков с ожирением не продемонстрировала значимых ассоциаций.

Корреляционный анализ выявил положительную взаимосвязь FABP4 в сыворотке со степенью ожирения, величиной окружности талии и отрицательную – с уровнем адипонектина. При этом концентрация адипонектина сыворотки не зависела от степени ожирения, что может свидетельствовать о возможном влиянии особенностей состава тела и топографии жировой ткани на изменение уровней исследуемых адипокинов в сыворотке крови.

При оценке особенностей качественного состава тела у подростков с ожирением продемонстрировало, что общее содержание жировой ткани в организме у девочек статистически значимо выше, чем у мальчиков. В ходе исследования выявлены разнонаправленные изменения висцерального и подкожного жировых депо у подростков с ожирением: большая площадь висцеральной жировой ткани у мальчиков при сопоставимых значениях SDS ИМТ и возраста. Прогрессирование ожирения у мальчиков связано преимущественно висцеральным отложением жировой ткани и ассоциировано со снижением уровня адипонектина в сыворотке крови. У девочек при повышении SDS ИМТ отмечается преимущественное увеличение подкожного жирового депо, связанное с повышением концентрации FABP4 в сыворотке крови.

В настоящее время активно изучается роль висцерального ожирения в развитии метаболических нарушений у детей и подростков с ожирением. Окружность талии – антропометрический показатель, широко используемый для косвенной оценки висцерального ожирения у взрослых, однако значение данного показателя в педиатрической популяции остается спорным

В проведенном нами исследовании выявлено, что окружность талии коррелируется как с количеством висцеральной, так и подкожной жировой ткани, отражая лишь 24% вариабельности ВЖТ, и 46% вариабельности ПЖТ у подростков с ожирением, что не позволяет использовать данный показатель в качестве маркера висцерального ожирения.

При проведении МР-томографии абдоминальной области у подростков с осложненным ожирением средняя площадь ВЖТ составила 84 см² и значимо превышала аналогичный показатель в группе без метаболических нарушений. Полученные данные позволили предположить, что висцеральное ожирение принимает участие в развитии метаболических нарушений уже в подростковом возрасте, а количество висцеральной жировой ткани > 84 см² может рассматриваться как критерий осложненного (предположительно «висцерального») ожирения у подростков.

У детей с «висцеральным» ожирением выявлена большая выраженность инсулинорезистентности (оценена по индексу Matsuda) по сравнению с группой «подкожного» ожирения. При проведении стандартного перорального глюкозотолерантного теста выявлены значимые различия в уровне гликемии через 2 часа после нагрузки глюкозой, что может свидетельствовать об участии висцерального ожирения в развитии нарушений углеводного обмена у подростков. Оценка липидного профиля в группе «висцерального» ожирения продемонстрировала значимо более высокие уровни триглицеридов в сыворотке при сопоставимых показателях холестерина, ЛПНП и ЛПВП. Уровень САД у подростков с «висцеральным» ожирением значимо повышен по сравнению с группой «подкожного» ожирения, при сопоставимых показателях ДАД, что может указывать на

существенный вклад висцеральной жировой ткани в развитие артериальной гипертензии.

Уровень адипонектина в группе «висцерального» ожирения оказался статистически значимо ниже по сравнению с группой «подкожного» ожирения. Концентрация FABP4 в исследуемых группах была сопоставима. Полученные результаты позволяют предположить связь между снижением уровня адипонектина в сыворотке и наличием метаболических нарушений у подростков при развитии висцерального ожирения.

По данным литературы повышение уровня FABP4 сыворотки крови является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний, СД 2 типа и метаболического синдрома у взрослых.

В проведенном нами исследовании уровень FABP4 сыворотки у подростков с ожирением и отягощенным семейным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям и артериальной гипертензии статистически значимо выше по сравнению с группой без отягощенного семейного анамнеза. Учитывая данные литературы, повышение FABP4 в сыворотке может быть генетически детерминировано и повышать риск развития сердечно-сосудистых событий и метаболических нарушений в данных семьях.

Концентрация FABP4 у подростков с осложненным ожирением была статистически значимо выше, чем в группе детей с ожирением без метаболических нарушений. Полученные данные позволяют рассматривать ранее повышение FABP4 у подростков в качестве неблагоприятного прогностического фактора персистенции и прогрессирования уже существующих метаболических нарушений во взрослом состоянии.

Оценка сывороточного FABP4 при отдельных метаболических нарушениях не выявила взаимосвязи с наличием инсулинорезистентности, нарушением толерантности к глюкозе, жировым гепатозом и артериальной гипертензии. Однако у подростков с ожирением, осложненным нарушением толерантности к глюкозе, выявлено снижение инсулиногенного индекса,

ассоциированное с повышением уровня FABP4 в сыворотке независимо от пола и степени ожирения. Таким образом, повышение FABP4 сыворотки может рассматриваться в качестве биомаркера снижения ранней фазы инсулиновой секреции у пациентов с НТГ и являться предиктором развития СД 2 типа во взрослом состоянии.

Кроме того, у мальчиков с ожирением, осложненным артериальной гипертензией выявлена положительная взаимосвязь между уровнем FABP4 в сыворотке и средним пульсовым давлением по данным СМАД. Учитывая прогностическую значимость пульсового давления в развитии ССЗ, повышение FABP4 уже в подростковом возрасте может рассматриваться в качестве маркера сердечно-сосудистого риска.

Важно отметить, что при проведении СМАД подросткам с артериальной гипертензией, установленной согласно критериям ВНОК 2009, у половины из них (48,2%) диагностирована гипертония «белого халата» и различные нарушения суточного ритма АД, что указывает на необходимость проведения СМАД всем пациентам с артериальной гипертензией для предотвращения гипердиагностики.

Оценка адипонектина сыворотки при отдельных метаболических нарушениях выявила значимое снижение уровня данного адипокина у подростков с ожирением, осложненным ИР.

Анализ в зависимости от пола продемонстрировал, что инсулинорезистентность у мальчиков с ожирением ассоциирована со снижением уровня адипонектина и увеличением количества висцеральной жировой ткани. У девочек развитие ИР при ожирении не сопровождалось гипoadипонектинемией и увеличением висцерального жирового депо, но ассоциировалось с повышением FABP4 в сыворотке.

Кроме того, у мальчиков с ожирением, осложненным неалкогольной жировой болезнью печени, выявлено значимое снижение концентрации адипонектина сыворотки, ассоциированное с инсулинорезистентностью, гипертриглицеридемией и увеличением количества ВЖТ.

У мальчиков с ожирением и АГ выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь адипонектина с пульсовым давлением и индексом времени гипертонии САД. Таким образом, уже в подростковом возрасте повышение среднего пульсового давления у пациентов с ожирением и АГ ассоциировано со снижением уровня адипонектина. Подобные изменения, учитывая исследования у взрослых, могут свидетельствовать о прогностической значимости адипонектина в формировании стойкого повышения АД и развитии гипертонической болезни во взрослом состоянии.

Таким образом, изменения FABP4 и адипонектина в сыворотке отражают суммарные метаболические риски у подростков с ожирением. Учитывая полученные результаты, было проведено ранжирование уровней исследуемых адипокинов у подростков с ожирением на квартили, с последующим сравнением значений FABP4 и адипонектина при различных метаболических нарушениях. Сравнительный анализ частоты встречаемости метаболических нарушений у подростков с ожирением позволил сформировать две группы детей по соотношению исследуемых адипокинов.

Дальнейший анализ позволил установить, что уровень адипонектина $<8,8$ мкг/мл в сочетании с повышением FABP4 $>29,3$ нг/мл ассоциирован с инсулинорезистентностью, увеличением количества висцеральной жировой ткани и наличием дислипидемии у подростков независимо от степени ожирения и его длительности. Неблагоприятные изменения профиля адипонектина и FABP4 в сыворотке выявляются уже в подростковом возрасте, ассоциированы с различными метаболическими нарушениями и увеличением количества висцеральной жировой ткани.

Таким образом, исследование адипокинов в сыворотке крови и их комплексная оценка позволяют выделить группу риска среди подростков с ожирением для более активного наблюдения с целью своевременного лечения и профилактики дальнейшего прогрессирования метаболических и сердечно-сосудистых нарушений.

ВЫВОДЫ

1. Уровень FАВР4 в сыворотке крови повышен у подростков с ожирением по сравнению со здоровыми сверстниками, имеет половые различия (выше у девочек, чем у мальчиков) и не зависит от стадии пубертата.
2. Концентрация адипонектина в сыворотке крови снижена у подростков с ожирением по сравнению со здоровыми сверстниками, не зависит от стадии пубертата и отрицательно коррелируется с концентрацией сывороточного FАВР4.
3. Уровень адипонектина сыворотки у мальчиков отрицательно коррелируется с количеством висцеральной жировой ткани и прогрессивно снижается при увеличении степени ожирения. Концентрация FАВР4 сыворотки у девочек положительно коррелируется с количеством подкожной жировой ткани и значимо возрастает при увеличении SDS ИМТ.
4. Окружность талии у детей с ожирением в большей степени отражает динамику изменений подкожной, а не висцеральной жировой ткани и не может использоваться в качестве маркера висцерального ожирения.
5. Количество висцеральной жировой ткани более 84 см², определенное при проведении МРТ абдоминальной области на уровне межпозвоночного диска L4-L5 ассоциировано со снижением уровня адипонектина и неблагоприятным метаболическим профилем у подростков с ожирением.
6. Для подростков с ожирением, осложненным нарушением толерантности к глюкозе характерно снижение инсулиногенного индекса, ассоциированное с повышением уровня FАВР4 в сыворотке независимо от пола и степени ожирения.
7. У мальчиков с ожирением, осложненным артериальной гипертензией выявлена положительная взаимосвязь между уровнем FАВР4 в сыворотке и средним пульсовым давлением по данным СМАД.

8. У мальчиков с ожирением, осложненным неалкогольной жировой болезнью печени, выявлено значимое снижение концентрации адипонектина сыворотки, ассоциированное с инсулинорезистентностью, гипертриглицеридемией и увеличением количества висцеральной жировой ткани. Уровень FABP4 сыворотки не связан с наличием инсулинорезистентности у подростков с ожирением, осложненным жировым гепатозом.
9. Уровень адипонектина $<8,8$ мкг/мл в сочетании с повышением FABP4 $>29,3$ нг/мл ассоциирован с инсулинорезистентностью, увеличением количества висцеральной жировой ткани и наличием дислипидемии у подростков, независимо от степени ожирения и его длительности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комплексная оценка уровней FАВР4 и адипонектина в сыворотке может быть использована в качестве маркера метаболических нарушений при ожирении у подростков. Концентрация адипонектина $<8,8$ мкг/мл в сочетании с повышением FАВР4 $>29,3$ нг/мл ассоциирована с неблагоприятным метаболическим профилем у подростков с ожирением.
2. Окружность талии не является маркером висцерального ожирения у подростков и в большей степени отражает динамику изменений подкожной, а не висцеральной жировой ткани.
3. Количество висцеральной жировой ткани > 84 см², определяемое при проведении МРТ абдоминальной области на уровне L4-L5 может рассматриваться в качестве критерия осложненного ожирения у подростков.
4. Проведение суточного мониторинга артериального давления показано всем подросткам с ожирением и артериальной гипертензией, диагностированной на основании офисных измерений АД, для предотвращения гипердиагностики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В., Розанов В.Б. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2009, 8 (4)
2. Александров А.А. Повышенное артериальное давление в детском и подростковом возрасте (ювенильная артериальная гипертензия). Росс. Мед. журн., 1997; № 9, стр.559-565
3. Васюкова О.В. Инсулин, лептин, липиды и периферические ростовые факторы при ожирении у детей: автореф. дис. канд. мед. наук, М, 2006, 24 с.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Чеботникова Т.В. и др. Ожирение и половое развитие: эпидемиологическое исследование детей и подростков Московского региона. Ожирение и метаболизм, 2006, №3, стр. 14-20.
5. Духарева О.В. Анализ работы детской эндокринологической службы г. Москвы и основные направления дальнейшего развития. Материалы VII городской научно-практической конференции «Эндокринологические аспекты в педиатрии», Москва, 2013, стр. 10-11.
6. Петеркова В.А., Ремезов О.В. Ожирение в детском возрасте. Ожирение и метаболизм, 2004, №1, стр. 17-23.
7. Петеркова В.А., Косыгина А.В., Васюкова О.В. Адипонектин сыворотки крови при ожирении у детей и подростков. Проблемы эндокринологии, 2011, №6, стр. 9-14.
8. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2001, №2, стр. 3-7.
9. Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T et al. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. Am. J Hypert. 2003; Vol. 16: p. 72-75.
10. Agardh HE, Folkersen L, Ekstrand J et al. Expression of fatty acid-binding protein 4/aP2 is correlated with plaque instability in carotid atherosclerosis. J. Intern Med. 2011; Vol. 269(2): p. 200–210.
11. Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Mehta R et al. Total and high molecular weight adiponectin have similar utility for the identification of insulin resistance. Cardiovasc Diabetol. 2010; Vol. 9: p. 26-29.
12. Alikashifoğlu A, Gönç N, Özön ZA et al. The relationship between serum adiponectin, tumor necrosis factor-alpha, leptin levels and insulin sensitivity in childhood and adolescent obesity: adiponectin is a marker of metabolic syndrome. J Clin Res Pediatr Endocrinol . 2009; Vol. 1(5): p. 233-239.

13. Amri EZ, Bertrand B, Ailhaud G, Grimaldi P. Regulation of adipose cell differentiation. I. Fatty acids are inducers of the aP2 gene expression. *J. Lipid Res.* 1991; Vol. 32(9): p. 1449–1456.
14. Aoki N, Jin-no S, Nakagawa Y. Identification and characterization of microvesicles secreted by 3T3-L1 adipocytes: redox- and hormone-dependent induction of milk fat globule epidermal growth factor 8-associated microvesicles. *Endocrinology.* 2007; Vol. 148: p. 3850–3862.
15. APV-Study Group and the German Competence Network Adipositas, Wiegand S, Keller KM, Röbl M et al : Obese boys at increased risk for nonalcoholic liver disease: evaluation of 16,390 overweight or obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond).* 2010; Vol. 34: p. 1468–1474.
16. Arita Y., Kihara S, Ouchi N et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; Vol. 257(1): p. 79-83.
17. Armellini F, Zamboni M, Rigo L. The contribution of sonography to the measurement of intra-abdominal fat. *J. Clin. Ultrasound.* 1990; Vol.18: 563—567.
18. Arslanian SA. Clamp techniques in pediatrics: what have we learned? *Horm Res.* 2005; Vol. 64(3): p.16-24.
19. Asayama K, Hayashibe H. Decrease in serum adiponectin level due to obesity and visceral fat accumulation in children. *Obes Res.* 2003; Vol. 11: 1072-1079.
20. Ayonrinde OT, Olynyk JK, Beilin LJ et al. Gender-specific differences in adipose distribution and adipocytokines influence adolescent nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2011; Vol. 13(3): p. 800–809.
21. Bahillo-Curienes MP, Hermoso-López F, Martínez-Sopena MJ et al. Prevalence of insulin resistance and impaired glucose tolerance in a sample of obese Spanish children and adolescents. *Endocrine.* 2012; Vol. 41(2): p. 289-295.
22. Baxa CA, Sha RS, Buelt MK et al. Human adipocyte lipid-binding protein: purification of the protein and cloning of its complementary DNA. *Biochemistry.* 1989; Vol. 28(22): p.8683–8690.
23. Bellisari A, Roche AF, Siervogel RM. Reliability of B-mode ultrasonic measurements of subcutaneous adipose tissue and intra-abdominal depth: comparisons with skinfold thickness. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1993; Vol. 17: p. 475–480.
24. Benfield LL, Fox KR, Peters DM et al. Magnetic resonance imaging of abdominal adiposity in a large cohort of British children. *Int J Obes (Lond).* 2008; Vol. 32(1): p. 91-99.
25. Bedogni G, Gastaldelli A, Agosti F et al. Impact of percent body fat on oral glucose tolerance testing: a cross-sectional study of 1512 obese children. *J Endocrinol. Invest.* 2012; Vol. 35: p. 893-896.
26. Bessesen DH. Update on Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; Vol. 93: p. 2027—2034.

27. Bentos A, Safar M, Rudnichi A et al. A Predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension*. 1997; Vol. 30: p.1410-1415
28. Bigornia SJ, Lavalley MP, Benfield LL et al. Relationships between direct and indirect measures of central and total adiposity in children: What are we measuring? *Obesity (Silver Spring)*. 2013; Vol. 21(10): p. 2055-2062.
29. Boot AM, Bouquet J, de Ridder MA et al. Determinants of body composition measured by dual-energy X-ray absorptiometry in Dutch children and adolescents. *Am J Clin Nutr*. 1997; Vol. 66(2): p. 232-238.
30. Borkan GA, Gerzof SG, Robbins AH et al. Assessment of abdominal fat content by computed tomography. *Am. J. Clin. Nutr*. 1982; Vol. 36: p. 172—177.
31. Boord JB, Maeda K, Makowski L et al. Combined adipocyte-macrophage fatty acid-binding protein deficiency improves metabolism, atherosclerosis, and survival in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2004; Vol. 110, (11), p. 1492–1498.
32. Bosy-Westphal A, Booke C.A, Blocker T et al. Measurement site for waist circumference affects its accuracy as an index of visceral and abdominal subcutaneous fat in a Caucasian population. *J Nutr*. 2010; Vol. 140: 954—961.
33. Brufani C, Ciampalini P, Grossi A et al. Glucose tolerance status in 510 children and adolescents attending an obesity clinic in Central Italy. *Pediatric Diabetes*. 2010; Vol. 11: p. 47–54.
34. Branca F, Nikogosian H, Lobstein T. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response. 2007.
35. Brambilla P, Bedogni G, Moreno LA et al. Crossvalidation of anthropometry against magnetic resonance imaging for the assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue in children. *Int J Obes (Lond)*. 2006; Vol. 30(1): p. 23-30.
36. Böttner A, Kratzsch J, Müller G et al. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; Vol. 89(8): p. 4053-4061.
37. Cao H, Gerhold K, Mayers JR et al. Identification of a lipokine, a lipid hormone linking adipose tissue to systemic metabolism. *Cell*. 2008; Vol. 134(6): p. 933–944.
38. Cao Z, Zhu L, Zhang T et al. Blood Pressure and Obesity Among Adolescents: A School-Based Population Study in China. *Am J Hypertens*. 2012; Vol. 25(5): p. 576-582.
39. Cabré A, Lázaro I, Girona J et al. Fatty acid binding protein 4 is increased in metabolic syndrome and with thiazolidinedione treatment in diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2007; Vol. 195: p. 150–158.

40. Cali' AM, Bonadonna RC, Trombetta M et al. Metabolic abnormalities underlying the different prediabetic phenotypes in obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; Vol. 93: p. 1767–1773.
41. Caprio S, Bronson M, Sherwin RS et al. Coexistence of severe insulin resistance and hyperinsulinemia in pre-adolescent obese children *Diabetologia.* 1996; Vol. 12: p. 1489–1497.
42. Caro JF. Insulin resistance in obese and nonobese man. Clinical review. 1991; Vol. 73(4): p. 691-695.
43. Choi K. Serum adipocyte fatty acid-binding protein, retinol-binding protein 4, and adiponectin concentrations in relation to the development of the metabolic syndrome in Korean boys: a 3-y prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2011; Vol. 93(1): p. 19-26.
44. Chen W, Srinivasan SR, Elkasabany A, Berenson GS. Cardiovascular risk factors clustering features of insulin resistance syndrome (Syndrome X) in a biracial (Black-White) population of children, adolescents, and young adults. The Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol.* 1999; Vol. 150: p. 667–674.
45. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia.* 2003; Vol. 46(4): p. 459-469.
46. Coe NR, Simpson MA, Bernlohr DA. Targeted disruption of the adipocyte lipid-binding protein (aP2protein) gene impairs fat cell lipolysis and increases cellular fatty acid levels. *J Lipid Res.* 1999; Vol. 40(5): p. 967–972.
47. Coleman SL, Park Y-K, Lee J-Y. Unsaturated fatty acids repress the expression of adipocyte fatty acid binding protein via the modulation of histone deacetylation in RAW264.7 macrophages. *Eur J Clin Nutr.* 2011; Vol. 50(5): p. 323–330.
48. Corripio R, González-Clemente JM, Pérez-Sánchez J et al. Weight loss in prepubertal obese children is associated with a decrease in adipocyte fatty-acid-binding protein without changes in lipocalin-2: a 2-year longitudinal study. *Eur J Endocrinol.* 2010; Vol. 163(6): p. 887-893.
49. Csabi G, Molnar D, Hartmann G. Urinary sodium excretion: association with hyperinsulinaemia, hypertension and sympathetic nervous system activity in obese and control children. *Eur J Pediatr.* 1996; Vol. 155: p. 895–897.
50. Daniels SR. Complications of obesity in children and adolescents. *Int. J. Obes.* 2009; Vol. 33, p. 60–65.
51. Davis PH, Dawson JD, Riley WA et al. Carotid intima-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. *Circulation.* 2001; Vol.104: p. 2815-2819.

52. Demura S, Sato S, Kitabayashi T. Percentage of total body fat as estimated by three automatic bioelectrical impedance analyzers. *J. Physiol. Anthropol. Appl. Hum. Sci.* 2004; Vol.23: p. 93-99.
53. Deivanayagam S, Mohammed BS, Vitola BE et al. 2008 Nonalcoholic fatty liver disease is associated with hepatic and skeletal muscle insulin resistance in overweight adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2008; Vol. 88: p. 257–262.
54. Desprès J.-P, Lamarche B. Effects of diet and physical activity on adiposity and body fat distribution: implications for the prevention of cardiovascular disease. *Nutr. Res. Rev.* 1993; Vol. 6: p. 137—159.
55. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med.* 1996; Vol. 334: p. 952–957.
56. Doi M, Miyoshi T, Hirohata S et al. Association of increased plasma adipocyte fatty acid-binding protein with coronary artery disease in non-elderly men. *Cardiovasc Diabetol.* 2011; Vol. 23: p. 40-44.
57. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies *Diabetes* 1997, Vol. 46: p. 701–710.
58. Ebinuma H, Miida T, Yamauchi Y et al. Improved ELISA for selective measurement of adiponectin multimers and identification of adiponectin in human cerebrospinal fluid. *Clin Chem.* 2007; Vol. 53(8): p. 1541-1544.
59. Eisenmann JC, Heelan KA, Welk GJ. Assessing body composition among 3- to 8-year-old children: Anthropometry, BIA, and DXA. *Obes. Res.* 2004; Vol. 12: p. 1633 – 1640.
60. Ellis KJ. Measuring body fatness in children and young adults: Comparison of bioelectrical impedance analysis, total body electrical conductivity, and dual-energy x-ray absorptiometry. *Int. J. Obes.* 1996; Vol. 20: p. 866-873.
61. Elmasri H, Karaaslan C, Teper Y et al. Fatty acid binding protein 4 is a target of VEGF and a regulator of cell proliferation in endothelial cells. *The FASEB Journal.* 2009; Vol. 23(11): p. 3865–3873.
62. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung and Blood Institute. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics.* 2011; Vol. 128(5): p. 213–256.
63. Faulenbach MV, Wright LA, Lorenzo C et al. American Diabetes Association GENNID Study Group. Impact of differences in glucose tolerance on the prevalence of a negative insulinogenic index. *J_Diabetes Complications.* 2013; Vol. 27(2): p. 158-161.
64. Fisher RM, Eriksson P, Hoffstedt J et al. Fatty acid binding protein expression in different adipose tissue depots from lean and obese individuals. *Diabetologia.* 2001; Vol. 44(10): p. 1268-1273.

65. Fraser A, Longnecker MP, Lawlor DA. Prevalence of elevated alanine aminotransferase among US adolescents and associated factors: NHANES 1999–2004. *Gastroenterology*. 2007; Vol. 133: p. 1814–1820.
66. Frystyk J, Berne C, Beglund L et al. Serum adiponectin is a predictor of coronary heart disease: a population-based 10-year follow-up study in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; Vol. 92: p. 571-576.
67. Franzese A, Vajro P, Argenziano A et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci*. 1997; Vol. 42: p. 1428–1432.
68. Franklin SS, Khan SA, Wong ND et al. Is pulse pressure useful in predicting risk of coronary heart-disease? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1999. Vol. 100: p. 354–360.
69. Friedland O, Nemet D, Gorodintsky N et al. Obesity and lipid profile in children and adolescents. *J Pediatr. Endocrin Metab*. 2002; Vol. 15: 1011-1016.
70. Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat Rev Drug Discov*. 2008; Vol. 7(6): p. 489–503.
71. Furuhashi M, Ishimura S, Ota H et al. Serum fatty acid-binding protein 4 is a predictor of cardiovascular events in end-stage renal disease. *PLoS One*. 2011; Vol. 6(11) e27356.
72. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism. *Metabolism*. 1987; Vol. 36, p. 54-59.
73. Gatselis NK, Ntaios G, Makaritsis K, Dalekos GN. Adiponectin: a key playmaker adipocytokine in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Med*. 2013. doi: 10.1187/1471-1331-15-42.
74. Ghanbari A, Dörr R, Spitzer S et al. Adiponectin in coronary heart disease and newly diagnosed impaired glucose tolerance. *Diab Vasc Dis Res*. 2013; Vol. 10(5): p. 452-458.
75. Gillilan RE, Ayers SD, Noy N. Structural basis for activation of fatty acid-binding protein 4. *J Mol Biol*. 2007; Vol. 372: p. 1246–1260
76. Giorgio V, Prono F, Graziano F, Nobili V. Pediatric non alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. *BMC Pediatr*. 2013; Vol. 25; 13:40. doi: 10.1186/1471-2431-13-40.
77. Goodwin K, Syme C, Abrahamowicz M et al. Routine clinical measures of adiposity as predictors of visceral fat in adolescents: a population-based magnetic resonance imaging study. *PLoS ONE*. 2013; Vol 8 (11): e79896. doi:10.1371/journal.pone.0079896.
78. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Moran M. Hypertriglyceridemia is associated with development of metabolic glucose disorders, irrespective of

- glucose and insulin levels: A 15-year follow-up study. *Eur J Intern Med.* 2014; Vol. 25(3): p. 265-269.
79. Gungor N, Bacha F, Saad R et al. Youth type 2 diabetes: insulin resistance, β -cell failure, or both? *Diabetes Care.* 2005; Vol. 28: p. 638–644
 80. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP et al. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: does the clock of coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990, Vol. 263: p. 2893–2899.
 81. Han Q, Yeung SC, Ip MSM, Mak JCW. Effects of intermittent hypoxia on A-/E-FABP expression in human aortic endothelial cells. *Int J Cardiol.* 2010; Vol. 145(2): p. 396–398.
 82. Holm S, Ueland T, Dahl TB et al. Fatty Acid binding protein 4 is associated with carotid atherosclerosis and outcome in patients with acute ischemic stroke. *PLoS One.* 2011; Vol. 6(12): e28785.
 83. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation.* 1996; Vol. 93: p. 1809–1817.
 84. Hotta K, Funahashi T, Arita Y et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2000; Vol. 20: p. 1595-1599.
 85. Hotamisligil GS, Johnson RS, Distel RJ et al. Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted mutation in aP2, the adipocyte fatty acid binding protein. *Science.* 1996; Vol. 274(5291): p. 1377–1379.
 86. Hug CJ, Wang NS, Ahmad JS et al. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci.* 2004, Vol. 101(28): p. 10308-10313.
 87. Hui X, Li H, Zhou Z et al. Adipocyte fatty acid-binding protein modulates inflammatory responses in macrophages through a positive feedback loop involving c-Jun NH 2-terminal kinases and activator protein-1. *J Biol Chem.* 2010; Vol. 285(14): p. 10273–10280.
 88. Invitti C, Guzzaloni G, Gilardini L et al. Prevalence and concomitants of glucose intolerance in European obese children and adolescents. *Diabetes Care.* 2003; Vol. 26: p. 118–124.
 89. Irlbeck T, Massaro JM, Bamberd F et al. Association between single-slice measurement of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with volumetric measurement: the Framingham heart study. *Int J Obes (Lond.)* 2010, Vol. 34: p. 781-787.
 90. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension.* 2004; Vol. 43: p. 1318-1323.
 91. Johansson AG, Forslund A, Sjödin A et al. Determination of body composition—a comparison of dual-energy x-ray absorptiometry and hydrodensitometry. *Am J Clin Nutr.* 1993; Vol. 57: p. 323-326.

92. Katzmarzyk PT, Shen W, Baxter-Jones A et al. Adiposity in children and adolescents: correlates and clinical consequences of fat stored in specific body depots. *Pediatric Obesity*. 2012; Vol. 7: e42–e61
93. Karlsson AK, Kullberg J, Stokland E et al. Measurements of total and regional body composition in preschool children: A comparison of MRI, DXA, and anthropometric data. *Obesity (Silver Spring)*. 2013; Vol. 21(5): p. 1018-1024.
94. Kai-Yu Xiong, Hui He, Yi-Ming Zhang, Guo-Xin Ni. Analyses of body composition charts among younger and older Chinese children and adolescents aged 5 to 18 years. *BMC Public Health* 2012, Vol. 12: p. 835-844.
95. Kardas F, Kendirci M, Kurtoglu S. Cardiometabolic risk factors related to vitamin D and adiponectin in obese children and adolescents. *Int J Endocrinol*. 2013:503270. doi: 10.1155/2013/503270.
96. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci et al. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005; Vol. 115(4): p.500-503.
97. Khalyfa A, Bhushan B, Hegazi M et al. Fatty-acid binding protein 4 gene variants and childhood obesity: potential implications for insulin sensitivity and CRP levels. *Lipids Health Dis*. 2010; Vol. 15; p. 9-18.
98. Kim YC, Cho YK, Lee WY et al. Serum adipocyte-specific fatty acid-binding protein is associated with nonalcoholic fatty liver disease in apparently healthy subjects. *J Nutr Biochem*. 2011; Vol. 22(3): p. 289-292.
99. Kletzien RF, Foellmi LA, Harris PK et al. Adipocyte fatty acid-binding protein: regulation of gene expression in vivo and in vitro by an insulin-sensitizing agent. *Molecular Pharmacology*. 1992; Vol. 42(4): p. 558–562.
100. Klünder-Klünder M, Flores-Huerta S, García-Macedo R et al. Adiponectin in eutrophic and obese children as a biomarker to predict metabolic syndrome and each of its components. *BMC Public Health*. 2013; 13:88. doi: 10.1186/1471-2458-13-88.
101. Kubota N, Yano W, Kubota T et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab*. 2007; Vol. 6(1): p. 55-68.
102. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2003; Vol. 23; p. 85-89.
103. Lamounier-Zepter V, Look C, Alvarez J. Adipocyte fatty acid-binding protein suppresses cardiomyocyte contraction: a new link between obesity and heart disease. *Circ Res*. 2009; Vol. 105: p. 326–334.
104. Larter CZ, Chitturi S, Heydet D, Farrell GC. A fresh look at NASH pathogenesis. Part 1: the metabolic movers. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; Vol. 25: p. 672–690.

105. Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian S. Comparison of different definitions of pediatric metabolic syndrome: relation to abdominal adiposity, insulin resistance, adiponectin, and inflammatory biomarkers. *J Pediatr*. 2008; Vol. 152: p.177–184.
106. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W et al. ESPE-LWPES-ISPAD-APPEA-APEG-SLEP-JSPE; Insulin Resistance in Children Consensus Conference Group. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; Vol. 95(12): p. 5189-5198.
107. Litwin SE. Which Measures of Obesity Best Predict Cardiovascular Risk? *J Am Coll Cardiol* 2008; Vol. 52: p. 616—619.
108. Li S., Shin H.J., Ding E.L., van Dam R.M. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009; Vol. 302(2): p. 179-188.
109. Llaverias G, Penuelas S, Noe V et al. Atorvastatin reduces CD68, FABP4, and HBP expression in oxLDL-treated human macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; Vol. 318(1): p. 265–274.
110. Lonardo A, Bellentani S, Ratziu V, Loria P. Insulin resistance in nonalcoholic steatohepatitis: necessary but not sufficient death of a dogma from analysis of therapeutic studies? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; Vol. 5: p. 279–289.
111. Lovren F, Pan Y, Quan A et al. Adiponectin primes human monocytes into alternative anti-inflammatory M2 macrophages. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010; Vol. 299: p. 656–663.
112. Love-Osborne K, Butler N, Gao D, Zeitler P. Elevated fasting triglycerides predict impaired glucose tolerance in adolescents at risk for type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2006; Vol. 7(4): p. 205-210.
113. Luo R, Li X, Jiang R et al. Serum concentrations of resistin and adiponectin and their relationship to insulin resistance in subjects with impaired glucose tolerance. *J Int Med Res*. 2012; Vol. 40(2): p. 621-630.
114. Malavolti M, Mussi C, Poli M. Cross-calibration of eight-polar bioelectrical impedance analysis versus dual-energy X-ray absorptiometry for the assessment of total and appendicular body composition in healthy subjects aged 21-82 years. *Ann. Hum. Biol*. 2003; Vol.30: p. 380 – 391.
115. Mallamaci F, Zoccali C, Cuzzola F et al. Adiponectin in essential hypertension. *J Neph*. 2002; Vol. 15: p. 507-511.
116. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS et al. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet*. 1992; Vol. 340: p. 925–929.
117. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*. 1985; Vol. 28: p. 412-419.

118. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care*. 1999; Vol. 22: p. 1462-1470.
119. Maffeis C, Pinelli L, Brambilla P et al. Fasting plasma glucose (FPG) and the risk of impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *Obesity (Silver Spring)*. 2010; Vol. 18(7): p. 1437-1442.
120. Maurovich-Horvat P, Massaro J, Fox CS. Comparison of anthropometric, area- and volume-based assessment of abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue volumes using multi-detector computed tomography. *Int J Obes (Lond)*. 2007; Vol. 31: p. 500—506.
121. Makowski L, Boord JB, Maeda K et al. Lack of macrophage fatty-acid-binding protein aP2 protects mice deficient in apolipoprotein E against atherosclerosis. *Nature Medicine*. 2001; Vol. 7(6): p. 699–705.
122. McCarthy HD, Samani-Radia D, Jebb SA, Prentice AM. Skeletal muscle mass reference curves for children and adolescents. *Pediatric Obesity*. 2013; Doi: 10.1111/j.2047-6310.2013.00168.x
123. Melki SA, Abumrad NA. Expression of the adipocyte fatty acid-binding protein in streptozotocin - diabetes: effects of insulin deficiency and supplementation. *J Lipid Res*. 1993; Vol. 34(9): p. 1527–1534.
124. Micklesfield LK, Goedecke JH, Punyanitya M et al. Dual-energy X-ray performs as well as clinical computed tomography for the measurement of visceral fat. *Obesity (Silver Spring)*. 2012; Vol. 20(5): p. 1109-1114.
125. Milner KL, van der Poorten D, Xu A et al. Adipocyte fatty acid binding protein levels relate to inflammation and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009; Vol. 49(6): p. 1926-1934.
126. Miller J, Rosenbloom A, Silverstein J. Childhood Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; Vol. 89(9): p.4211-4218.
127. Mimran A. Consequences of elevated pulse pressure on renal function. *J of Hypertension*. 2006; Vol. 24(3): p. 3-7.
128. Mofrad P, Contos MJ, Haque M et al. Clinical and Histologic Spectrum of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Associated With Normal ALT Values. *Hepatology*. 2003; Vol. 37(6): p. 1286-1292.
129. Molleston JP, Schwimmer JB, Yates KP et al. Histological Abnormalities in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Normal or Mildly Elevated Alanine Aminotransferase Levels. *J Pediatr*. 2013; Vol. 164(4): p. 703-713
130. Nourani MR, Owada Y, Kitanaka N et al. Occurrence of immunoreactivity for adipocyte-type fatty acid binding protein in degenerating granulosa cells in atretic antral follicles of mouse ovary. *Journal of Molecular Histology*. 2005; Vol. 36(8-9): p. 491–497.
131. Okasora K, Takaya R, Tokuda M et al. Comparison of bioelectrical impedance analysis and dual energy X-ray absorptiometry for assessment of body composition in children. *Pediatr Int*. 1999; Vol. 41(2): p.121-125.

132. Ota H, Furuhashi M, Ishimura S et al. Elevation of fatty acid-binding protein 4 is predisposed by family history of hypertension and contributes to bloodpressure elevation. *Am J Hypertens*. 2012; Vol. 25(10): p. 1124-1130.
133. Ouchi N, Kihara S, Arita Y et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*. 2001; Vol. 103(8): p. 1057-1063.
134. Ouchi N, Kobayashi H, Kihara S et al. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *J Biol Chem*. 2004; Vol. 279(2): p. 1304-1309.
135. Peeters W, de Kleijn DP, Vink A et al. Adipocyte fatty acid binding protein in atherosclerotic plaques is associated with local vulnerability and is predictive for the occurrence of adverse cardiovascular events. *Eur. Heart J*. 2011; Vol. 32(14): p. 1758-1768.
136. Perseghin G, Bonfanti R, Magni S et al. Insulin resistance and whole body energy homeostasis in obese adolescents with fatty liver disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006; Vol. 291:p. 697–703.
137. Phillips DI, Clark PM, Hales CN, Osmond C. Understanding oral glucose tolerance: comparison of glucose or insulin measurements during the oral glucose tolerance test with specific measurements of insulin resistance and insulin secretion. *Diabet Med* 1994; Vol. 11: p. 286–292.
138. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 2004; Vol. 291, p. 1730 - 1737.
139. Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U. Patterns of Abdominal Fat Distribution. The Framingham Heart Study. *Diabetes Care*. 2009; Vol. 32: p. 481-485.
140. Polyzos SA, Toulis KA, Goulis DG, et al. Serum total adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2011; Vol. 60: p. 313-326.
141. Punthakee Z, Delvin EE, O'Loughlin J et al. Adiponectin, Adiposity, and Insulin Resistance in Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; Vol. 91(6): p. 2119-2125.
142. Qiao L, Zou C, van der Westhuyzen DR, Shao J. Adiponectin reduces plasma triglyceride by increasing VLDL triglyceride catabolism. *Diabetes*. 2008; Vol. 57(7): p. 1824-1833.
143. Quon MJ. Limitations of the fasting glucose to insulin ratio as an index of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; Vol. 86: p.4615-4617.
144. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003; Vol. 290: p. 2277-2283.

145. Radjainia M, Wang Y, Mitra AK. Structural polymorphism of oligomeric adiponectin visualized by electron microscopy. *J Mol Biol.* 2008; Vol. 381(2): p. 419-430.
146. Reinehr T, Stoffel-Wagner B, Roth CL. Adipocyte fatty acid-binding protein in obese children before and after weight loss. *Metabolism.* 2007; Vol. 56(12): p. 1735–1741.
147. Riestra P, García-Anguita A, Lasunción MA et al. Relationship of adiponectin with metabolic syndrome components in pubertal children. *Atherosclerosis.* 2011; Vol. 216(2): p. 467-470.
148. Rocchini AP, Key J, Bondie D et al. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med.* 1989; Vol. 321: p. 580–558.
149. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circulation.* 2004; Vol. 68: p. 975-981.
150. Samara A, Ventura EE, Alfadda AA, Goran MI. Use of MRI and CT for fat imaging in children and youth: what have we learned about obesity, fat distribution and metabolic disease risk? *Obes Rev.* 2012; Vol. 13(8): p. 723-732.
151. Scifres CM, Catov JM, Simhan H. Maternal serum Fatty Acid Binding Protein 4 (FABP4) and the development of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; Vol. 97(3): p.349–356.
152. Scherer PE, Williams S, Fogliano M et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem.* 1995 Vol. 270(45): p. 26746-26749.
153. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics.* 2006; Vol. 118: p.1388–1393.
154. Seidell JC, Bakker CJ, Van der KK. Imaging techniques for measuring adipose-tissue distribution - a comparison between computed tomography and 1.5-T magnetic resonance. *Am J Clin Nutr.* 1990; Vol. 51: p. 953–957.
155. Shen J, Chan HL, Wong GL et al. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis by combined serum biomarkers. *J Hepatol.* 2012; Vol. 56(6): p. 1363-1370.
156. Shum BO, Mackay CR, Gorgun CZ et al. The adipocyte fatty acid-binding protein aP2 is required in allergic airway inflammation. *The Journal of Clinical Investigation.* 2006; Vol. 116(8): p. 2183–2192.
157. Shalitin S, Abrahami M, Lilos P, Phillip M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents referred to a tertiary-care center in Israel. *Int. J. Obes.* 2005; Vol. 29: p. 571–578.
158. Shannon A, Alkhouri N, Carter-Kent C et al. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children with NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; Vol. 53: p. 190–195.
159. Shen WJ, Sridhar K, Bernlohr DA, Kraemer FB. Interaction of rat hormone-sensitive lipase with adipocytelipid-binding protein. *Proceedings*

- of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1999; Vol. 96(10): p.5528–5532.
160. Shibata R, Ouchi N, Ito M et al. Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nat Med.* 2004; Vol. 10(12): p. 1384-1389.
 161. Shibata R, Sato K, Kumada M et al. Adiponectin accumulates in myocardial tissue that has been damaged by ischemia-reperfusion injury via leakage from the vascular compartment. *Cardiovasc Res.* 2007; Vol. 74(3): p. 471-479.
 162. Shibata R, Sato K, Pimentel DR et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med.* 2005; Vol. 11(10): p. 1096-1103.
 163. Singer JR, Palmas W, Teresi J et al. Adiponectin and all-cause mortality in elderly people with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012; Vol. 35: p. 1858–1863.
 164. Sinha R, Fisch G, Teague B et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity *N Engl J Med.* 2002; Vol. 346: p. 802–810.
 165. Sorof J, Daniels S. Obesity Hypertension in Children. *Hypertension.* 2002; Vol. 40: p. 441-447.
 166. So R, Sasai H, Matsuo T et al. Visceral adipose tissue volume estimated at imaging sites 5-6 cm above L4-L5 is optimal for predicting cardiovascular risk factors in obese Japanese men. *Tohoku J Exp Med.* 2012; Vol. 227(4): p. 297-305.
 167. Song J, Ren P, Zhang L et al. Metformin reduces lipid accumulation in macrophages by inhibiting FOXO1-mediated transcription of fatty acid binding protein 4. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; Vol. 393(1): p. 89–94.
 168. Staiano AE, Broyles ST, Gupta AK, Katzmarzyk PT. Ethnic and sex differences in visceral, subcutaneous, and total body fat in children and adolescents. *Obesity (Silver Spring).* 2013; Vol. 21(6): p. 1251-1255.
 169. Stejskal D, Karpisek M. Adipocyte fatty acid binding protein in a Caucasian population: a new marker of metabolic syndrome? *Eur J Clin Invest.* 2006; Vol. 36: p. 621–625.
 170. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA.* 1999; Vol. 281: p. 727–735.
 171. Stefan N, Kantartzis K, Celebi N et al. Circulating palmitoleate strongly and independently predicts insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care.* 2010; Vol. 33(2): p. 405–407.
 172. Sung RY, Lau P, Yu CW, Lam PK. Measurement of body fat using leg to leg bioimpedance. *Arch Dis Child.* 2001; Vol. 85(3): p. 263-267.

173. Tao L, Gao E, Jiao X et al. Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia/reperfusion involves the reduction of oxidative/nitrative stress. *Circulation*. 2007; Vol. 115(11): p. 1408-1416.
174. Targher G, Bertolini L, Rodella S et al. Associations between plasma adiponectin concentrations and liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Endocrinology (Oxford)*. 2006; Vol. 64: p. 679-683.
175. Teoh H, Strauss MH, Szmitko PE, Verma S. Adiponectin and myocardial infarction: A paradox or a paradigm? *Eur Heart J*. 2006; Vol. 27(19): p. 2266-2268.
176. Terra X, Quintero Y, Auguet T et al. FABP 4 is associated with inflammatory markers and metabolic syndrome in morbidly obese women. *Eur J Endocrinol*. 2011; Vol. 164(4): p. 539-547.
177. Thompson BR, Mazurkiewicz-Munoz AM, Suttles J et al. Interaction of adipocyte fatty acid-binding protein (AFABP) and JAK2: AFABP/aP2 as a regulator of JAK2 signaling. *J Biol Chem*. 2009; Vol. 284(20); p. 13473–13480.
178. Tso AW, Lam TK, Xu A et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein associated with ischemic stroke and early death. *Neurology*. 2011; Vol. 76(23): p. 1968-1975.
179. Tso AW, Xu A, Sham PC, Wat NM et al. Serum adipocyte fatty acid binding protein as a new biomarker predicting the development of type 2 diabetes: a 10-year prospective study in a Chinese cohort. *Diabetes Care*. 2007; Vol. 30: p. 2667–2672.
180. Tura A, Kautzky-Willer A, Pacini G. Insulinogenic indices from insulin and C-peptide: comparison of beta-cell function from OGTT and IVGTT. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006; Vol. 72(3): p. 298–301.
181. Tuncman G, Erbay E, Hom X et al. A genetic variant at the fatty acid-binding protein aP2 locus reduces the risk for hypertriglyceridemia, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; Vol. 103(18): p. 6970-6975.
182. Uysal KT, Scheja L, Wiesbrock SM et al. Improved glucose and lipid metabolism in genetically obese mice lacking aP2. *Endocrinology*. 2000; Vol. 141(9): p. 3388–3396.
183. Valerio G, Licenziati MR, Iannuzzi A et al. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents from Southern Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006; Vol. 16(4): p. 279-284
184. Wang XQ, Yang K, He YS et al. Receptor mediated elevation in FABP4 levels by advanced glycation end products induces cholesterol and triacylglycerol accumulation in THP-1 macrophages. *Lipids*. 2011; Vol. 46(6): p. 479–486.
185. Waki H, Yamauchi T, Kamon J et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and

- multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem*. 2003; Vol. 278(41): p. 40352-40363.
186. Weiss R, Dufour S, Taksali SE et al. Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet*. 2003; Vol. 362: p. 951–957.
 187. Wells JC. Sexual dimorphism of body composition. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007; Vol. 21(3): p. 415-430.
 188. White WB. Accuracy and analysis of ambulatory blood pressure monitoring data. *Clin Cardiol*. 1992; Vol. 15(2): p.10-23.
 189. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS et al. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med*. 1997; Vol. 337(13): p. 869-873.
 190. Wiegand S, Maikowski U, Blankenstein O et al. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity—a problem that is no longer restricted to minority groups *Eur J Endoc*. 2004; Vol. 151: p. 199–206.
 191. Xu A, Tso AW, Cheung BM. Circulating Adipocyte Fatty Acid Binding Protein levels predict the development of the metabolic syndrome: a 5-year prospective study. *Circulation*. 2007; Vol. 115: p. 1537-1543.
 192. Xu A, Wang Y, Xu JY et al. Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome. *Clin Chem*. 2006; Vol. 52: p. 405–413.
 193. Xu A, Vanhoutte PM. Adiponectin and adipocyte fatty acid binding protein in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012; Vol. 302: p. 1231–1240.
 194. Yeung DC, Xu A, Cheung CW et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein levels were independently associated with carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; Vol. 27: p. 1796–1802.
 195. Yeckel CW, Weiss R, Dziura J et al. Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; Vol. 89(3): p.1096-1101.
 196. Yoo HJ, Kim S, Park MS et al. Serum adipocyte Fatty Acid-Binding Protein is associated independently with vascular inflammation: Analysis with 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; Vol. 96(3): p. 488–492.
 197. Young-Hyman D, Schlundt DG, Herman L et al. Evaluation of the insulin resistance syndrome in 5- to 10-year-old overweight/obese African-American children. *Diabetes Care*. 2001; Vol. 24: p. 1359–1364.
 198. Yun KE, Kim SM, Choi KM, Park HS. Association between adipocyte fatty acid-binding protein levels and childhood obesity in Korean children. *Metabolism*. 2009; Vol. 58(6): p. 798-802.

199. Zhu W, Cheng KK, Vanhoutte PM et al. Vascular effects of adiponectin: molecular mechanisms and potential therapeutic intervention. *Clin Sci (Lond)*. 2008; Vol. 114: p. 361–374.
200. Zimmet P, Alberti K, George MM et al: IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes*. 2007; Vol. 8: p. 299–306.
201. Zou CC, Liang L, Hong F et al. Serum adiponectin, resistin levels and non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Endocrine Journal*. 2005, Vol. 52(5): p. 519-524.