

АДИПОНЕКТИН, МАРКЕРИ НА МЕТАБОЛИТЕН РИСК И АБДОМИНАЛНО ЗАТЛЪСТЯВАНЕ В ПРЕДУЧИЛИЩНА ВЪЗРАСТ

Мина Латева¹, Виолета Йотова¹, Ралица Попова², Соня Галчева¹,
Миглена Георгиева¹, Трифон Червенков¹, Яна Бочева³

Катедра по педиатрия и медицинска генетика, Медицински университет - Варна

²Катедра по образна диагностика и лъчелечение, Медицински университет - Варна

³Катедра по обща медицина и клинична лаборатория,

Медицински университет - Варна

ADIPONECTIN, SOME MARKERS OF METABOLIC RISK AND ABDOMINAL OBESITY IN PRESCHOOL AGE

Mina Lateva¹, Violeta Iotova¹, Ralitsa Popova², Sonya Galcheva¹, Miglena Georgieva¹,
Trifon Chervenkov¹, Yana Bocheva³

¹Department of pediatrics and medical genetics, Medical university of Varna

²Department of imaging diagnostics and radiotherapy, Medical university of Varna

³Department of general medicine and clinical laboratory, Medical university of Varna

РЕЗЮМЕ

Всички проучвания на Балканския полуостров през последното десетилетие откриват нарастваща честота на затлъстяването. Абдоминалното затлъстяване се смята за по-морбидно поради по-високата метаболитна активност на абдоминалната мастна маса, характеризираща се с нискостепенно хронично възпаление.

Цел: Да се установи връзка между мастната маса (ММ) и някои метаболитни маркери в предучилищна възраст.

Участници и методи: Измерени са ръст, телго и коремна обиколка (КО) на 40 здрави деца от област Варна на средна възраст 5,31 години (4-7 год.), разпределени като нормални, с наднормено телго и със затлъстяване чрез ИТМ и CDC референтни стойности в зависимост от пола и възрастта. Биохимичните изследвания са взети след 12 ч. нощен глад. Поставени са педометри за определяне нивото на физическа активност (ФА). С цел валидизиране на абдоминалното затлъстяване се проведе DXA изследване за количество ММ.

Резултати: Със затлъстяване са 17,5% от участниците, като само 9,7% от всички покриват минималните препоръки за двигателна активност през седмицата и 16,1% през почивните дни. ММ (ср. кг) корелира сигнификантно с ИТМ и КО ($p < 0,001$), а от метаболитните мар-

ABSTRACT

All the studies in the Balkan countries, over the last decade, found an increasing incidence of obesity. Abdominal obesity is considered with higher morbidity, due to the higher metabolic activity of the abdominal fat mass, which is characterized by low-level chronic inflammation.

Objective: to establish a link between (abdominal) fat mass and some metabolic markers in preschool age.

Participants and methods: height, weight and waist circumference (WC) of 40 healthy children living in Varna district were measured, mean age 5.31 years (4-7 yr.). Normal weight, overweight and (abdominal) obesity was defined by BMI and CDC reference values according to sex and age. Biochemical tests were taken after 12 hours of overnight fasting. Children wore pedometers to measure physical activity. In order to determine and validate the abdominal obesity a DXA study was performed.

Results: With obesity were 17.5% of respondents, and only 9.7% of all meet the minimum recommendations for physical activity during the week and 16.1% at weekends. Fat mass correlated significantly with BMI and WC ($p < 0.001$), and of metabolic markers it correlated with hsCRP ($r=0,533$, $p=0,04$), as well as with elevated cholesterol levels ($r=0,458$, $p=0,016$). A significant correlation between serum leptin and BMI, WC, fat mass ($p < 0.001$), as well as total cholesterol ($r=0,482$, $p=0,008$) and lower levels of LDL-cholester-

кери корелира с hsCRP ($r=0,533$; $p=0,04$), както и с повишените нива на общ холестерол ($r=0,458$; $p=0,016$). Открива се значима връзка между серумния лептин и ИТМ, КО, ММ ($p<0,001$), както и с общия холестерол ($r=0,482$; $p=0,008$) и ниските нива на LDL-холестерол ($r=0,434$; $p=0,019$). Нивата на серумен адипонектин корелират обратнопропорционално с теглото ($r=-0,415$; $p=0,025$), при контролиране за ФА и с КО ($r=-0,437$; $p=0,042$).

Заклучение: Настоящото проучване открива значима връзка между коремната обиколка, мастната маса и утвърдени маркери за метаболитен риск при здрави деца дори в тази ранна възраст.

Ключови думи: метаболитен риск, адипонектин, абдоминално затлъстяване, предучилищна възраст

Понастоящем в различни части на света се наблюдава стабилизиране на тенденцията към покачване на затлъстяването. Такива данни съобщават Nichols и съавт. (2011) (33) за Австралия, като до същите изводи стигат и автори от САЩ (34). В Европа мащабното проучване при деца на възраст 4-7 години ToyBox (46) съобщава за вариращи нива съответно на наднормено тегло и затлъстяване в различните страни - от 8% до 30% и 1% до 13%, с най-високите проценти в южноевропейските страни (Испания и Гърция). На Балканския полуостров във всички страни се открива нарастваща честота на затлъстяването в проучвания от последното десетилетие (40,22). В България Йотова и съавт. (2009) съобщават за двойно нарастване на честотата на затлъстяване при 9-годишни момичета - от 4,3% на 10,4% в рамките на период от 5 години, а при момчета - съответно от 9,2% на 10,6% (19). Колаборативно проучване при деца на възраст 3-18 години потвърждава тенденцията в национален мащаб (47). В проучване на Националния център по обществено здраве и анализи по европейска инициатива на СЗО от 2013 г. се съобщава за честотата на наднорменото тегло (включително затлъстяването) при момчета от първи клас от 32,4%, а при момчетата - 28,6%, и нива на затлъстяване - 15,7% сред момчетата и 12,2% сред момичетата (18).

Абдоминалното затлъстяване се смята за по-морбидно поради по-високата метаболитна

активност на висцералната мастна маса, характеризираща се с нискостепенно хронично възпаление (26). Затлъстяването води до повишен риск за сърдечно-съдови заболявания, диабет, метаболитни, чернодробни и бъбречни нарушения с възрастта (6). Редица проучвания подкрепят идеята, че атеросклерозата започва като процес в детството и представлява нарастващ здравен проблем при деца и юноши със затлъстяване (42, 11). Висцералното разпределение на мастната тъкан и инсулиновата резистентност представляват важни маркери за развитието на атеросклероза и повишен кардио-метаболитен риск (32).

Conclusion: This study found a significant association between waist circumference, fat mass and established metabolic risk markers in healthy children even at this early age.

Keywords: metabolic risk, adiponectin, abdominal obesity, preschoolers

Мастната тъкан активно участва в енергийния баланс чрез секрецията на адипокини. При възрастни, а и при деца извън ранната детска възраст, най-проучените адипокини са адипонектинът и лептинът. Адипонектинът, секретран от адипоцитите, инхибира глюконеогенезата в черния дроб (подобно на инсулина), повишава инсулиновата чувствителност, стимулира окислението на мастните киселини, синтезирани в мускулите и има противовъзпалителна функция. Формираните мултимери или НМВ (high molecular weight) адипонектин е метаболитно активната форма на адипонектина. Серумното ниво на адипонектин е обратнопропорционално на степента на затлъстяване, което е доказано при възрастни (4) и при деца (28). При юноши резултатите са сходни с тези при възрастни. Balagopal и съавт. (2005) установяват покачване

нивата на адипонектин във връзка с физическата активност (5). При предпубертетни деца обаче Platat и съавт. (38) и Metcalf и съавт. (29) установяват обратна корелация между ФА и нивата на адипонектин. Те предполагат, че физическата активност в тази ранна възраст може да повишава чувствителността на адипонектиновите рецептори.

Лептинът е хормон, свързан при откриването му само с чувството за ситост и регулацията на апетита. Нивата на лептин обаче са свързани и с енергийните запаси – те са ниски при гладуване и високи при затлъстяване. Рецептори за лептин са открити както в ЦНС (в хипоталамус и съседни райони), така и извън нервната тъкан, което насочва към плеотропно действие на лептина. При вроден дефицит на лептин се наблюдава хиперфагия, хиперлипидемия, инсулинова резистентност, централен хипогонадизъм, нарушена термогенеза (16). Той повлиява продукцията на TNF- α и активацията на макрофагите (27), пролиферацията и миграцията на ендотелни клетки, както и агрегацията на тромбоцитите – образуването на атеросклеротични плаки (10). При децата, подобно на възрастните, има доказателства за положителна корелация на лептина с телесното тегло и обратна корелация на нивата му с физическата активност (21).

През 2012 г. Bostrom и колеги идентифицират нов пептид, секретирани от мускулната тъкан (8). Наречен е иризин (irisin, на гръцката богиня вестител Ирис), за да се подчертае ролята му на посредник между скелетната мускулатура и другите части на тялото. Иризинът е секретирани отцепен фрагмент от FNDC5 (известен също като FRCP2 и Per, фибронектин тип III домейн-съдържащ протеин 5). Предполага се, че се секретира по време на физическо натоварване и води до „покафеняването“ (browning) на „бежовите“ адипоцити, локализиращи в бялата мастна тъкан, което води до повишена термогенеза и увеличен разход на енергия. Основният интерес към този протеин е поради възможния му голям терапевтичен потенциал при диабет, както и може би за лечение на затлъстяване. Въпреки че ограничените изследвания при хора показват доста противоречиви резултати, възможни обяснения са освен методологичните несъответствия, така и влиянието на все още недобре описани фактори, допълнително регулиращи иризина (17).

Все повече проучвания, следвайки тенденциите на затлъстяване, се насочват към ранната детска възраст с цел откриване на утвърдени вече при възрастните маркери на метаболитен

риск, техният контрол и превенция на свързаните със затлъстяването усложнения в по-късна възраст (1). У нас тази възрастова група не е проучена добре, с изключение на данни за честотата на наднормено тегло / затлъстяване (48).

ЦЕЛ

Да се потърси и установи връзка между адипонектин и някои метаболитни маркери и общата / абдоминална мастна маса в ранна детска възраст, както и влиянието на някои модулиращи фактори, характерни за предучилищната възраст.

УЧАСТНИЦИ И МЕТОДИ

Проучването бе финансирано по Фонд „Медицинска наука“ към Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“, Варна. В него взеха участие 40 случайно подбрани здрави деца (50% момчета) от област Варна на средна възраст $5,31 \pm 0,74$ години (4-7 год.). Участниците бяха поканени чрез разпространение на писмена информация за проучването в детските градини и кабинети на общопрактикуващи лекари, както и чрез реклама по време на научни прояви с лични лекари, занимаващи се основно с деца.

Проучването бе одобрено от Комисията по етика на научните изследвания (КЕНИ) към Медицинския университет – Варна. Всички деца са включвани след запознаване на родителите с целите и очакваните резултати от изследването и след подписване на информирано съгласие.

Родителите попълниха въпросник, модифициран на базата на анкети по проекти ToyBox (<http://www.toybox-study.eu/>), ENERGY (<http://www.projectenergy.eu/flash.html>) и Scottish Collaborative Group Food Frequency Questionnaire (<http://www.foodfrequency.org/questionnaires>), с цел идентифициране на рисковите фактори и фамилната обремененост. Той бе предварително валидизиран при 117 деца на същата възраст (25).

Децата носиха педометри (OMRON Walking Style Pro) за обективно определяне нивото на ФА, с включване на 5 последователни работни и 2 почивни дни. За минимални препоръчителни нива на ФА за тази възрастова група се приеха 10 000 крачки дневно (44,45).

Проучването се проведе в базата на УМБАЛ „Света Марина“ - Варна. В деня на изследването детето е водено от поне един родител. Разпитвано и прегледано е на място, за да се осигури продължаване на проучването само при напълно здрави деца. Сутрин на гладно бе прове-

дена антропометрия с прилагане на стандартни процедури за измерване на ръст, тегло и коремна обиколка (КО) само от един изследовател (М.Л.). Ръстът и теглото бяха измерени с точност до 1 mm и 0,1 kg респективно, като децата задължително бяха без обувки и връхни дрехи. Беше използван стандартен медицински инструментариум – калибрирана теглилка TANITA и подвижен стадиометър SECA 214. Коремната обиколка беше измерена с точност до 1 mm с помощта на еластичен, неразтеглив метър (SECA 201) по средата на средната аксиларна линия, свързваща 10-то ребро и crista iliaca anterior superior. Пулсовата честота (ПЧ) и артериалното налягане (АН) се измериха двукратно, след 10 мин. покой в седнало положение, съответно на дясната a. radialis и със сфигмоманометър по метода на Korotkoff. И за двата параметъра при анализа е използвана средната аритметична стойност от двете измервания. Наличието на повишено АН (сistolно, диastолно или и двете) беше определено като стойност над 90-ти перцентил според референтните стойности на NHVERP (2004) за съответните пол, възраст и ръст (43).

ИТМ се изчисли по стандартна формула – телесна маса (kg)/ръст² (m²). Участниците бяха класифицирани като такива с нормално (ИТМ<85 перцентил), наднормено тегло (ИТМ>85 перцентил) и затлъстяване (ИТМ>95 перцентил) спрямо CDC 2000 референтни стойности в зависимост от пола и възрастта (23).

След антропометрията се извършваха биохимични изследвания с еднократно вземане на венозна кръв след 12 ч. нощен глад и включваха кръвна глюкоза (ензимен (хексокиназен) метод), серумен инсулин (хемилуминисцентен имунометричен метод), hs-CRP (имунотурбидиметричен метод), липиден профил - общ холестерол (ензимен метод), триглицериди (ензимен метод), HDL-холестерол (ензимен метод - елиминация/катализа), LDL-холестерол (по формула на Фридман), адипонектин (общ и с високо молекулно тегло HMW, чрез конкурентен имуноензимен анализ ELISA, лептин (сандвич ензимен имуноанализ – ELISA, серум) и иризин (конкурентен ензимно-свързан-имуносорбентен анализ ELISA). Запазван бе серум на -80°C с цел еднократно извършване на отделните анализи за постигане на максимална аналитична точност.

Инсулиновата резистентност бе оценявана чрез сураготен метод - изчисляване на HOMA-IR по формулата: (КГ на гладно в mmol/l x серумен инсулин на гладно в IU/ml) /22,5.

При анализа на данните за конкретен биохимичен показател бяха използвани референтните стойности по пол и възраст от проучването IDEFICS (41,14,36,15). Като повишени са определени нива над 75-ти перцентил.

С цел количествено определяне и валидизиране на абдоминалното затлъстяване се проведе томографско изследване на ММ чрез DXA (dual energy X-ray absorptiometry) на апарат GE Lunar Prodigy.

Анализът на данните се извърши със статистически пакет SPSS for Windows, ver. 19.0. Приложени са дескриптивен анализ, корелационни анализи за установяване връзката между КО, ММ и изследваните маркери на метаболитен риск. За статистически достоверни са приемани разлики, при които $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

Средните стойности на антропометричните показатели са представени на Табл. 1. С наднормено тегло са 12,5% от участниците, а 17,5% са със затлъстяване. От всички деца 12,9% са с повишено систолно АН, като половината от тях са със затлъстяване. От съобщените от родителите данни за рискови фактори и фамилна обремененост 8,3% от децата са родени малки за гестационната възраст (според Йотова, 2002). Съобщената фамилна обремененост със затлъстяване е при 65,6% от децата, а 39,5% от всички участници не спортуват активно.

Средната ФА, измерена в направени крачки дневно през седмицата, е 6656 ± 2461 крачки (момчета 6850 ± 2624 , момичета 6449 ± 2347), а през почивните дни - 7132 ± 3129 крачки (момчета 6773 ± 3825 , момичета 7514 ± 2237), като не се открива значима разлика между половете (Фиг. 1). През седмицата само 9,7% от всички деца покриват минималните препоръки за двигателна активност от 10 000 крачки дневно. През почивните дни относителният им дял се покачва до 16,1%, отново без сигнификантна разлика по пол.

Средните стойности на изследваните метаболитни маркери са представени в Табл. 2. С повишени нива между 75-ти и 97-ми перцентил за съответния пол и възраст на триглицериди са 29% от децата, на LDL-холестерол 19,4% и 20,7% на CRP. С повишени нива над 97-ми перцентил за триглицеридите са 3,2%. Средните стойности на КГ и инсулин не се отличават от нормалните за възрастта, а само едно дете е с изчислена стойност на HOMA-IR над 95-ти перцентил за съответната възраст - 1,88 (>1,86).

Средните стойности на серумен адипонектин са $13,76 \pm 3,9$ ug/ml, а на серумен лептин са $4,01 \pm 4,4$ ng/ml, като не се откриват сигнификантни разлики между двата пола. При реферирание със съответните стойности по пол и възраст 38,7% от децата са с нива на лептин над 75-ти перцентил. Само едно момче (3,2%) е с ниво на адипонектин под 25-ти перцентил, като то е родено малко за гестационната възраст, има фамилна обремененост със затлъстяване и е с най-високия ИТМ ($25,53$ kg/m²) и измерена КО (76,1 cm) в изследваната група. Същото дете е с повишена стойност на лептин, високи стойности на холестерол и триглицериди, както и повишено систолно артериално налягане (САН) и диастолно АН (ДАН).

Маснатата маса ($51 \pm 3,8$ kg) корелира сигнификантно с ИТМ и КО ($p < 0,001$), а от метаболитните маркери корелира с hsCRP ($r = 0,533$; $p = 0,04$),

както и с повишените нива на общ холестерол ($r = 0,458$; $p = 0,016$).

Нивата на серумен адипонектин корелират обратнопропорционално с теглото ($r = -0,415$; $p = 0,025$). Не се достига сигнификантност при корелация с КО ($r = -0,339$; $p = 0,072$), но такава се достига след контролиране за ФА ($r = -0,437$; $p = 0,042$), т.е. при децата, които са по-активни, колкото по-голяма е КО, толкова по-нисък е адипонектинът. Адипонектинът корелира обратнопропорционално с повишението САН ($r = 0,516$; $p = 0,005$), както и с нивата на иризин ($r = -0,495$; $p = 0,007$). Такава зависимост се наблюдава и при метаболитно активната форма на адипонектина (HMW адипонектин) – съответно за повишено САН $r = -0,528$ ($p = 0,004$) и иризин $r = -0,387$ ($p = 0,042$). За разлика от общия адипонектин нивата на HMW

Табл. 1. Основни показатели, характеризиращи изследваната група

		Средна стойност (mean)	Стандартно отклонение (SD)	Min.	Max.
Възраст (г.)	момчета	5,44	0,8	4	7,1
	момичета	5,19	0,6	4,3	6,2
	общо	5,31	0,7	4	7,1
Масна тъкан (%)	момчета	21,39	12,6	7,20	47,00
	момичета	27,24	9,0	16,70	43,90
	общо	24,73	10,9	7,20	47,00
Масна маса (g)	момчета	4849,7	4521,6	1035	15639
	момичета	5313,1	3250,1	2575	11808
	общо	5114,5	3775,2	1035	15639
Безмасна маса (g)	момчета	14598,5	2540,9	10190	17794
	момичета	12868,4	1845,8	9403	16130
	общо	13609,9	2298,5	9403	17794
САН (mmHg)	момчета	98,03	11,01	83	120
	момичета	96,60	7,24	85	110
	общо	97,34	9,25	83	120
ДАН (mmHg)	момчета	67,22	6,64	55	80
	момичета	68,80	6,72	61	83
	общо	67,98	6,67	55	83
Ръст (cm)	момчета	116,51	7,95	105,40	134,75
	момичета	113,06	7,08	100,20	124,10
	общо	114,78	7,63	100,20	134,75
Тегло (kg)	момчета	22,523	5,953	15,35	38,90
	момичета	21,830	5,214	16,20	34,00
	общо	22,176	5,535	15,35	38,90
ИТМ (kg/m ²)	момчета	16,41	2,92	13,06	25,53
	момичета	16,92	2,62	13,38	22,73
	общо	16,66	2,75	13,06	25,53
КО (cm)	момчета	53,72	7,51	46,87	76,13
	момичета	54,02	7,61	46,83	74,50
	общо	53,87	7,47	46,83	76,13

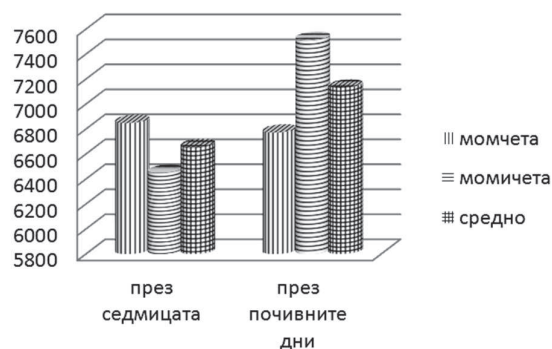
Табл. 2. Средни стойности на изследваните лабораторни показатели ($p > 0,05$)

		Средна стойност (mean)	Стандартно отклонение (SD)	Min.	Max.
КГ (mmol/l)	момчета	5,01	0,46	3,90	5,80
	момичета	4,81	0,45	4,00	5,70
	общо	4,91	0,46	3,90	5,80
Серумен инсулин (mmol/l)	момчета	3,58	1,75	2,00	7,99
	момичета	4,24	2,02	2,00	7,44
	общо	3,92	1,89	2,00	7,99
Общ холестерол (mmol/l)	момчета	3,92	0,55	2,58	4,62
	момичета	4,34	0,51	3,41	5,14
	общо	4,14	0,57	2,58	5,14
Триглицериди (mmol/l)	момчета	0,66	0,34	0,38	1,79
	момичета	0,83	0,27	0,57	1,50
	общо	0,75	0,31	0,38	1,79
HDL-холестерол (mmol/l)	момчета	1,51	0,29	1,09	2,06
	момичета	1,44	0,24	1,03	1,90
	общо	1,48	0,27	1,03	2,06
LDL-холестерол (mmol/l)	момчета	2,10	0,57	1,04	2,87
	момичета	2,52	0,58	1,34	3,29
	общо	2,32	0,61	1,04	3,29
hsCRP (mg/l)	момчета	0,76	1,09	0,06	3,44
	момичета	0,56	0,69	0,06	2,29
	общо	0,65	0,89	0,06	3,44
Лептин (ng/ml)	момчета	2,66	3,44	0,24	11,98
	момичета	5,28	4,95	1,14	18,43
	общо	4,01	4,42	0,24	18,43
Адипонектин ($\mu\text{g/ml}$)	момчета	12,66	4,41	5,19	21,94
	момичета	14,79	3,06	10,61	21,43
	общо	13,76	3,87	5,19	21,94

адипонектин са с обратна зависимост и от КО ($r = -0,498$; $p = 0,006$), и от ИТМ ($r = -0,515$; $p = 0,004$).

Открива се значима връзка между серумния лептин и ИТМ, КО, ММ ($p < 0,001$), както и с общия холестерол ($r = 0,482$; $p = 0,008$), повишените нива на общ холестерол ($r = 0,403$; $p = 0,030$) и ниските нива на LDL-холестерол ($r = 0,434$; $p = 0,019$). Прав корелация се установява и с нивата на hsCRP ($r = 0,455$; $p = 0,013$), серумен инсулин ($r = 0,470$; $p = 0,010$), както и с НОМА-IR ($r = 0,435$; $p = 0,018$). Същите зависимости се установяват и при анализ на децата от най-горния тертил на серумния лептин (над 75-ти перцентил за съответните пол и възраст), както и при контролиране за ФА.

Серумните нива на иризин корелират с безмастната маса ($r = 0,406$; $p = 0,039$), но не се устано-



Фиг. 1. Физическа активност (крачки/дневно)

вява сигнификантна връзка с ИТМ, КО или теглото. Нивата на иризин корелират и с нивата на адипонектин / НМW адипонектин, посочени по-горе. Без да се достига сигнификантност, нивата на серумен иризин са по-високи при децата, покриващи минималните изисквания за ФА.

ОБСЪЖДАНЕ

Настоящото проучване е първото по рода си за страната, което изследва утвърдени и иновативни маркери на метаболитен риск в предучилищна възраст и тяхната връзка със затлъстяването и някои модулиращи поведенчески фактори като ФА. В нашето общество, характеризиращо се с все още нарастващ тренд на затлъстяване сред децата, подобни резултати очертават наличните рискови маркери в тази ранна възраст, както и възможностите за тяхната промяна и все още възможната превенция на бъдещи усложнения.

Наред с тревожната тенденция в предучилищна възраст според цитираното по-горе европейско проучване *ToyBox*, в което по затлъстяване сме на 3-то място (46), в момента България се нарежда сред последните страни, покриващи минималните изисквания за ФА (13). Тези данни показват, че само около 29% от българските деца имат нива на ФА от 11 500 крачки дневно. Настоящите данни за ФА на деца в същата възрастова група, измерени само две години по-късно, показват още по-ниска активност. Тези данни са изключително тревожни, тъй като начинът на провеждане на изследването е напълно обективен и методологията е еднаква. Това ни кара да приемем, че се касае за реално намаление на ФА сред малките деца – находка с изключително негативно значение.

Използваните референтни стойности на адипонектин и лептин в това проучване са на базата на публикуваните данни от мултинационалното проучване *IDEFICS* (15). Те бяха избрани, тъй като това са първите персентили, изготвени на базата на мултинационална европейска неклинична кохорта, като анализът е лимитиран за деца с нормално тегло. Казано с други думи, това е референтна база за напълно здрави деца с нормално тегло. Изследваната от нас група здрави деца съвпада както по възраст, така и по преаналитични (използването на серум, а не плазма) и аналитични методи (ензимно-свързан имуносорбентен анализ). В литературата има и други публикации, предимно от национално представени или локални проучвания. Съпоставимостта на нашите резултати с тях е ограничена

поради различна възраст на изследваните деца (31) или невъзможност за сравнение на лабораторните резултати поради различната методика (35). Изследванията при деца за НМW адипонектин като маркер за метаболитен риск са изключително оскъдни, а за България такива не са ни известни. Имайки предвид, че НМW адипонектин е метаболитно активната форма на адипонектина, се предполага, че той дава по-ясна представа за метаболитния риск от общия адипонектин. В нашето проучване получените резултати потвърждават това - за разлика от общия адипонектин нивата на НМW адипонектин сигнификантно корелират и с ИТМ и с КО.

Установената в нашето изследване обратна връзка на серумните нива на адипонектин с теглото и КО съответстват на съобщаваните данни в литературата. *Mi* и съавт. в мащабно проучване, проведено в Китай през 2010 г., изследват 3505 деца на възраст 6-18 години (ср. възраст 12,4±3,1 г.) и установяват обратна корелация между нивата на адипонектин и тегловния статус, абдоминалното затлъстяване и др. маркери, използвани за дефиниция на метаболитен синдром (30). Макар че при възрастни (12) и при юноши (20) се установява връзка между нивото на адипонектин и артериалното налягане, при предпубертетни деца данните са оскъдни (24). Установената зависимост в нашето проучване на адипонектин с повишените нива на САН са в съответствие с други проучвания, които докладват данни, сходни с тези при по-големи деца и възрастни (9).

Напоследък лептинът възбужда все по-голям научен интерес, напр. като един от основните медиатори между свързаните със затлъстяването метаболитни нарушения и нарушенията в имунитета (3). Според нашите резултати серумните нива на лептин корелират с нивата на общ холестерол, с нивата на LDL-холестерол, серумен инсулин и CRP, все утвърдени маркери на метаболитен риск. Връзката на серумните нива на лептина с КО и ММ, установени в нашите резултати, в тази малка възраст са напълно съвместими с резултати при по-големи деца и то в по-мащабни проучвания (37).

Проучвания на иризин в предучилищна възраст не са ни известни до момента, а тези, включващи предпубертетни деца и юноши, се фокусират предимно върху връзката му с инсулиновата резистентност (2). В нашето изследване не открихме сигнификантна връзка на иризина с теглото, КО или ИТМ. *Reinehr* и сътр. в проучване, в което търсят връзката иризин – инсулинова резистентност, също съобщават, че не намират сиг-

нификантна връзка с теловния статус на децата (39). В интервенционално проучване при деца със затлъстяване на иризин и ФА Blüher и съавт. установяват покачвания на серумния иризин след повишаване на ФА (7). В нашето проучване, макар и без достигане на сигнификантност, децата с по-висока ФА (тези, покриващи минималните изисквания) имат и по-високи нива на иризин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящото проучване, макар и с ограничения на малката изследвана група, открива значима връзка между коремната обиколка, мастната маса и някои маркери за метаболитен риск при здрави деца дори в тази ранна възраст. Метаболитният риск още в предучилищна възраст е свързан с доказани фактори като мастна маса и намалена ФА. Данните от настоящото проучване могат да бъдат използвани за основа на по-мощни национални такива, както и като доказателство за необходимостта и предпоставка за интервенции за превенция на затлъстяването в предучилищна възраст.

ЛИТЕРАТУРА

- Ahrens W, Moreno LA, Mårild S, Molnár D, Siani A, De Henauw S, Böhm J, Günther K, Hadjigeorgiou C, Iacoviello L, Lissner L, Veidebaum T, Pohlmann H, Pigeot I; IDEFICS consortium. Metabolic syndrome in young children: definitions and results of the IDEFICS study. *Int J Obes (Lond)*. 2014 Sep;38 Suppl 2:S4-14. doi: 10.1038/ijo.2014.130.
- Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Rahman S, Amer OE, Vinodson B, Sabico S, Piya MK, Harte AL, McTernan PG, Alokail MS, Chrousos GP. Irisin as a predictor of glucose metabolism in children: sexually dimorphic effects. *Eur J Clin Invest*. 2014 Feb;44(2):119-24. doi: 10.1111/eci.12196. Epub 2013 Dec 6.
- Al-Suhaimi EA, Shehzad A. Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity. *Eur J Med Res* 2013; 18: 12.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999 Apr 2;257(1):79-83.
- Balagopal P, George D, Yarandi H, Funanage V, Bayne E. Reversal of obesity-related hypoadiponectinemia by lifestyle intervention: a controlled, randomized study in obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Nov;90(11):6192-7. Epub 2005 Aug 30.
- Barton M. Childhood obesity: a life-long health risk. *Acta Pharmacol Sin*. 2012 Feb;33(2):189-93. doi: 10.1038/aps.2011.204.
- Blüher S, Panagiotou G, Petroff D, Markert J, Wagner A, Klemm T, Filippaios A, Keller A, Mantzoros CS. Effects of a 1-year exercise and lifestyle intervention on irisin, adipokines, and inflammatory markers in obese children. *Obesity (Silver Spring)*. 2014 Jul;22(7):1701-8. doi: 10.1002/oby.20739. Epub 2014 Mar 25.
- Bostrom P, Wu M, Jedrychowski et al., A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, vol. 481, no. 7382, pp. 463–468, 2012.
- Brambilla P, Antolini L, Street ME, Giussani M, Galbiati S, Valsecchi MG, Stella A, Zuccotti GV, Bernasconi S, Genovesi S. Adiponectin and hypertension in normal-weight and obese children. *Am J Hypertens*. 2013 Feb; 26(2):257-64. doi: 10.1093/ajh/hps033. Epub 2012 Dec 28.
- Cooke JP, Oka RK. Does leptin cause vascular disease? *Circulation*. 2002 Oct 8;106(15):1904-5.
- D'Adamo E, Guardamagna O, Chiarelli F, Bartuli A, Liccardo D, Ferrari F, Nobili V. Atherogenic dyslipidemia and cardiovascular risk factors in obese children. *Int J Endocrinol*. 2015; 2015:912047. doi:10.1155/2015/912047. Epub 2015 Jan 12.
- Dae Hyun Kim, Chul Kim, Eric L. Ding, Mary K. Townsend, and Lewis A. Lipsitz. Adiponectin levels and the risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2013 Jul; 62(1): 27–32. Published online 2013 May 28. doi: 10.1161/hypertensionaha.113.01453 PMID: PMC3729220 NIHMSID: NIHMS490615
- De Craemer M., Lateva M., Iotova V., De Decker E., Verloigne M., De Bourdeaudhuij I., Androutsos O., Socha P., Kulaga Z., Moreno L., Koletzko B., Manios Y., Cardon G.; ToyBox-study group. Differences in energy balance-related behaviours in

- European preschool children: the ToyBox-study. *PLoS One*. 2015 Mar 18;10(3):e0118303. doi: 10.1371/journal.pone.0118303. eCollection 2015.
14. De Henauw S, Michels N, Vyncke K, Hebestreit A, Russo P, Intemann T, Peplies J, Fraterman A, Eiben G, de Lorgeril M, Tornaritis M, Molnar D, Veidebaum T, Ahrens W, Moreno LA; IDEFICS consortium. Blood lipids among young children in Europe: results from the European IDEFICS study. *Int J Obes (Lond)*. 2014 Sep;38 Suppl 2:S67-75. doi: 10.1038/ijo.2014.137.
 15. Erhardt E, Foraita R, Pigeot I, Barba G, Veidebaum T, Tornaritis M, Michels N, Eiben G, Ahrens W, Moreno LA, Kovács E, Molnár D; IDEFICS consortium. Reference values for leptin and adiponectin in children below the age of 10 based on the IDEFICS cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2014 Sep;38 Suppl 2:S32-8. doi: 10.1038/ijo.2014.133.
 16. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, Sanna V, Jebb SA, Perna F, Fontana S, Lechler RI, DePaoli AM, O'Rahilly S. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest*. 2002 Oct;110(8):1093-103.
 17. Hofmann T, Elbelt U., Stengel A. Irisin as a muscle-derived hormone stimulating thermogenesis - a critical update. *Peptides* 2014 Apr; 54:89-100. doi: 10.1016/j.peptides.2014.01.016. Epub 2014 Jan 26.
 18. <http://ncphp.government.bg/178-main-information/dr/454-nac-pr.html>.
 19. Iotova V, S. Galcheva, K. Petrova. Obesity is increasing fast among Varna school children in the last 5 years (2002-2007). *Scripta Scientifica Medica*, 2009, 41(1): 31-34
 20. Javier De Las Heras, Sojung Lee, Fida Bacha, Hala Tfayli, and Silva Arslanian. Cross-Sectional Association between Blood Pressure, in vivo Insulin Sensitivity and Adiponectin in Overweight Adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2011 Dec; 76(6): 379–385. Published online 2011 Sep 30. doi: 10.1159/000331462 PMID: PMC3696355
 21. Jiménez-Pavón D, Ortega FB, Artero EG, et al; HELENA Study Group. Physical Activity, Fitness, and Serum Leptin Concentrations in Adolescents. *J Pediatr* 2012; 160(4): 598-603.
 22. Kolcic I, Polašek O, Vuletić S. Scale and dynamics of overweight and obesity epidemic in Croatia. *Obes Facts*. 2010 Oct;3(5):333. Epub 2010 Oct 20.
 23. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, Mei Z, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL (2000) CDC growth charts: United States. National Center for Health Statistics, Hyattsville.
 24. Lambert M, O'Loughlin J, Delvin EE, Levy E, Chioloro A, Paradis G. Association between insulin, leptin, adiponectin and blood pressure in youth. *J Hypertens*. 2009 May;27(5):1025-32. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832935b6.
 25. Lateva M., Galcheva S., De Witte W., Iotova V. Preschool children – obesity and risk behaviours. Trends from 2009 to 2013. *Scripta Scientifica Medica*, vol. 45, suppl. 3, 2013, pp. 39-42.
 26. Lee J. Adipose tissue macrophages in the development of obesity-induced inflammation, insulin resistance and type 2 diabetes. *Arch Pharm Res*. 2013 Feb;36(2):208-22. doi: 10.1007/s12272-013-0023-8. Epub 2013 Feb 10.
 27. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, Klein AS, Bulkley GB, Bao C, Noble PW, Lane MD, Diehl AM. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J*. 1998 Jan;12(1):57-65.
 28. Medina-Bravo P, Meza-Santibáñez R, Rosas-Fernández P, et al. Decrease in serum adiponectin levels associated with visceral fat accumulation independent of pubertal stage in children and adolescents. *Arch Med Res*. 2011 Feb;42(2):115-21.
 29. Metcalf BS, Jeffery AN, Hosking J, et al. Objectively measured physical activity and its association with adiponectin and other novel metabolic markers: a longitudinal study in children (EarlyBird 38). *Diabetes Care*. 2009 Mar;32(3):468-73. Epub 2008 Nov 25.
 30. Mi J, Munkonda MN, Li M, et al. Adiponectin and leptin metabolic biomarkers in chinese children and adolescents. *J Obes*. 2010;2010:892081. Epub 2010 Oct 31.

31. Murphy MJ, Hosking J, Metcalf BS, Voss LD, Jeffery AN, Sattar N et al. Distribution of adiponectin, leptin, and metabolic correlates of insulin resistance: a longitudinal study in British children; 1: prepuberty (EarlyBird 15). *Clin Chem* 2008; 54: 1298–1306.
32. Nasser M Rizk and Yousef M. Association of lipid profile and waist circumference as cardiovascular risk factors for overweight and obesity among school children in Qatar. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2012; 5: 425–432. Published online 2012 Dec 20. doi: 10.2147/DMSO.S39189 PMID:PMC3532017.
33. Nichols MS, Silva-Sanigorski AD, Cleary JE, et al. Decreasing trends in overweight and obesity among an Australian population of preschool children. *Int J Obes (Lond).* 2011 Jul;35(7):916-24. doi: 10.1038/ijo.2011.64. Epub 2011 Mar 22.
34. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA.* 2014. 311(8):806-14. doi:10.1001/jama.2014.732.
35. Papaioannou HI, Stakos DA, Tziakas DN, Chalikias G, Tsigalou C, Kartali S et al. Plasma leptin and adiponectin concentrations in healthy, non-obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24: 313–318.
36. Peplies J, Jiménez-Pavón D, Savva SC, Buck C, Günther K, Fraterman A, Russo P, Iacoviello L, Veidebaum T, Tornaritis M, De Henauw S, Mårild S, Molnár D, Moreno LA, Ahrens W; IDEFICS consortium. Percentiles of fasting serum insulin, glucose, HbA1c and HOMA-IR in pre-pubertal normal weight European children from the IDEFICS cohort. *Int J Obes (Lond).* 2014 Sep;38 Suppl 2:S39-47. doi: 10.1038/ijo.2014.134.
37. Pires A, Martins P, Pereira AM, et. al. Pro-inflammatory triggers in childhood obesity: correlation between leptin, adiponectin and high-sensitivity C-reactive protein in a group of obese Portuguese children. *Rev Port Cardiol.* 2014 Nov;33(11):691-7. doi:10.1016/j.repc.2014.04.004. Epub 2014 Nov 11.
38. Platat C, Wagner A, Klumpp T, et al. Relationships of physical activity with metabolic syndrome features and low-grade inflammation in adolescents. *Diabetologia.* 2006 Sep;49(9):2078-85. Epub 2006 Jun 22.
39. Reinehr T, Elfers C, Lass N, Roth CL. Irisin and its relation to insulin resistance and puberty in obese children: a longitudinal analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 May;100(5):2123-30. doi: 10.1210/jc.2015-1208. Epub 2015 Mar 17.
40. Roditis ML, Parlapani ES, Tzotzas T et al. Epidemiology and predisposing factors of obesity in Greece: from the Second World War until today. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009, 22(5): 389-405.
41. Schlenz H, Intemann T, Wolters M, González-Gil EM, Nappo A, Fraterman A, Veidebaum T, Molnar D, Tornaritis M, Sioen I, Mårild S, Iacoviello L, Ahrens W; IDEFICS consortium. C-reactive protein reference percentiles among pre-adolescent children in Europe based on the IDEFICS study population. *Int J Obes (Lond).* 2014 Sep;38 Suppl 2:S26-31. doi: 10.1038/ijo.2014.132.
42. Silva LR, Stefanello JM, Pizzi J, Timossi LS, Leite N. Atherosclerosis subclinical and inflammatory markers in obese and nonobese children and adolescents. *Rev Bras Epidemiol.* 2012 Dec;15(4):804-16.
43. The fourth report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. NIH Publication No. 05-5267; Originally printed September 1996 (96-3790), Revised May 2005.
44. Tudor-Locke C., Craig C., Beets M., Belton S, Cardon G, Duncan S., Hatano Y, Lubans R., Olds T., Raustorp A., Rowe D., Spence J., Tanaka S. and Blair S. How Many Steps/Day are Enough? for Children and Adolescents. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 2011, 8:78 <http://www.ijbnpa.org/content/8/1/78>.
45. Vale S., Trost SG., Duncan MJ., Mota J. Step based physical activity guidelines for preschool-aged children. *Prev Med* 2015 Jan; 70:78-82. doi: 10.1016/j.ypmed.2014.11.008. Epub 2014 Nov 18.
46. Van Stralen MM, te Velde SJ, van Nassau F, Brug J, Grammatikaki E, Maes L, De Bourdeaudhuij I, Verbestel V, Galcheva S, Iotova V, Koletzko BV, von Kries R, Bayer O, Kulaga Z, Serra-Majem L, Sánchez-Villegas A, Ribas-Barba L, Manios Y, Chinapaw MJ; ToyBox-study group. Weight

status of European preschool children and associations with family demographics and energy balance-related behaviours: a pooled analysis of six European studies. *Obes Rev.* 2012 Mar;13 Suppl 1:29-41. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00959.x.

47. Константинова, М., Петрова, Ч., Галчева, С., Йотова, В., Колева, Р., Граматикова, П., Тодоров, Т. Персентилни стойности за обиколка на талията за българските деца от 1 до 18 годишна възраст // *Педиатрия*, № 4, 2010, с. 32-35.
48. Латева, М., Галчева, С., Ушева, Н., Йотова, В. Обиколка на талия и ИТМ сред деца в предучилищна възраст от гр. Варна и връзката им с някои поведенчески детерминанти, свързани със затлъстяването // *Педиатрия*, № 2, 2011, с. 36-39.

Адрес за кореспонденция:
д-р Мина Латева
Кат. по педиатрия и мед. генетика
Бул. „Хр. Смирненски“ 1, 9010 Варна
e-mail: mina_pl@yahoo.com