

УДК 611-018.4-053.2/6:616-008.9

© Н.Н. Скоромная, 2013.

## ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ

Н.Н. Скоромная

Кафедра педиатрии и физиотерапии ФПО (зав. кафедрой - проф. Н.Н. Каладзе), Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь.

### METABOLIC SYNDROME INFLUENCE ON BODY TISSUE IN CHILDREN

N.N. Skoromnaya

#### SUMMARY

The article has given the analyses to those published things which are connected with the problem of metabolic syndrome and bony tissue in children lately, the date about metabolic syndrome and its association with low bony mass was published. The information states the fact about interconnection and possible general mechanisms of development of those pathologic processes. The influence of metabolic syndrome components to bony metabolism has been revealed.

### ВПЛИВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ НА СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ДІТЕЙ

Н.М. Скоромна

#### РЕЗЮМЕ

У статті проведено аналіз публікацій присвячених проблемі метаболічного синдрому та стану кісткової тканини у дітей. Останнім часом з'явилися дані про те, що метаболічний синдром може асоціюватися з низькою кістковою масою, про взаємозв'язок і можливих спільних механізмах розвитку цих патологічних процесів. Показано вплив компонентів метаболічного синдрому на кістковий метаболізм.

**Ключевые слова:** метаболічний синдром, кісткова тканина, діти.

Метаболічний синдром (МС) – це сукупність факторів ризику розвитку сахарного діабета 2-го типу (СД) і серцево-судинних захворювань (ССЗ), к которым относятся абдоминально-висцеральне ожиріння, дисліпопротеїнемія, артеріальна гіпертензія (АГ), інсулінорезистентність (ІР) з компенсаторною гіперінсулінемією (ГІ), а також гіперурикемія, змінення системи гомеостазу протромботическої напруженності [17, 26, 44].

О существовании взаимосвязи между перечисленными факторами риска давно отмечали многие учёные [10]. Ещё в 1947 году J. Vague определил два варианта распределения жировой ткани – андройдный (мужской, «яблоковидный») и гиноидный (женский, «грушевидный») и отметил наиболее частое сочетание андройдного типа ожирения с СД 2 типа, ишемической болезнью сердца, подагрой [7, 19]. На взаимосвязь избытка жировой ткани и развития ССЗ указывал и Е.М. Тареев: «Представление о гипертонике наиболее часто ассоциируется с ожирелым гипертеником, с возможным нарушением белкового обмена, с засорением крови продуктами неполного метаморфоза – холестерина, мочевой кислотой...» [27]. В 1989 г. J. Kaplan выделил абдоминальное (висцеральное) ожирение как важнейший этиологический фактор формирования ІР и, объединив его с гипертриглицеридемией, АГ и СД 2 типа, ввёл понятие «смертельный квартет» [7]. В 1988 г. G. Reaven выдвинул гипотезу, в соответствии с которой ГІ, на-

рушение толерантности к глюкозе (НТГ), дислипидемия и АГ развиваются в результате снижения чувствительности клеток тканей к инсулину, и предложено обозначить этот симптомокомплекс «синдром Х» [41]. С середины 90-х годов чаще используют термин «метаболический синдром», предложенный M. Henefeld и W. Leonhardt [35].

Большинство проведенных эпидемиологических исследований МС касаются взрослого населения. В настоящее время в экономически-развитых странах признаки МС встречаются у 10-25% населения. Наличие этого синдрома в 2-4 раза увеличивает частоту внезапной смерти и развитие ССЗ, а риск формирования СД 2 типа повышается в 5-9 раз [14, 30, 34]. Установлено, что при наличии МС у родителей существенно возрастает риск развития его у потомства [31]. Распространённость МС в детском возрасте по международным данным составляет от 4 до 12% в общей популяции и значительно выше у детей и подростков с ожирением [42, 44]. По данным российских учёных, у каждого третьего ребёнка с ожирением выявляются признаки МС [6]. Данные относительно украинской популяции, по распространённости МС, на сегодняшний день отсутствуют [16]. Между тем, растущая распространённость ожирения у детей и подростков, а также высокая частота нарушений углеводного и жирового обмена на фоне ожирения обуславливают актуальность изучения МС именно в этой возрастной группе.

Согласно критериям Международной ассоциации диабета (International Diabetes Federation), МС можно диагностировать у детей в возрасте старше 10 лет, при абдоминальном ожирении и наличии двух или более компонентов (повышенный уровень триглицеридов, пониженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности - ЛПВП, АГ, повышенный уровень глюкозы в сыворотке крови) [43].

Выделение пациентов с МС имеет большое клиническое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является обратимым, т.е. при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений, а с другой, – оно предшествует возникновению таких патологий, как сахарный диабет (СД) 2 типа и атеросклероз, что неразрывно связано с повышением смертности в популяции [16, 23].

По современным представлениям, объединяющей основой проявлений МС считается ИР, которая запускает порочный круг симптомов, приводящих к появлению тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. ИР – это снижение чувствительности тканей-мишеней к действию инсулина при его достаточной концентрации. [7, 27]. Развитию ИР способствуют как генетические факторы, связанные с «поломками» на рецепторном и пострецепторном уровнях, так и внешние. Из числа экзогенных факторов, стимулирующих появление и прогрессирование ИР, рассматриваются гиподинамия, избыточное гиперкалорийное питание, повышение активности симпатической нервной системы (частые стрессы), курение, но в первую очередь, ожирение особенно абдоминально-висцеральное [7, 13, 19, 35].

Висцеральная жировая ткань характеризуется рядом особенностей. Она имеет высокую степень васкуляризации, хорошую иннервацию и непосредственно сообщается с портальной веной. Интраабдоминальные адипоциты имеют большую плотность  $\nu_3$ -адренорецепторов, контролирующих интенсивность липолиза, кортикостероидных и андрогенных рецепторов, и в тоже время низкое содержание инсулиновых и  $\alpha_2$ -адренорецепторов. Такие структурно-рецепторные особенности висцеральной жировой ткани определяют её высокую чувствительность к липолитическому действию катехоламинов (КА) и толерантность к антилиполитическому эффекту инсулина [12, 20 41]. При активации липолиза в интраабдоминальной жировой ткани образуется большое количество свободных жирных кислот (СЖК), которые поступают по воротной вене в печень, а затем в системный кровоток [22, 24]. СЖК в печени активируют глюконеогенез, увеличивая продукцию глюкозы, а попавшие в системный кровоток снижают чувствительность рецепторного аппарата клеток-мишеней к действию инсулина, что нарушает транспорт глюкозы внутрь клеток и приводит к развитию гипергликемии. При этом высокие концентрации СЖК снижают выведение инсулина печенью из кровотока, что

в конечном итоге приводит к появлению системной ГИ [7]. По мере развития ИР, ГИ нарастает, и продолжается до тех пор, пока поджелудочная железа сохраняет способность к увеличению секреции инсулина. Однако после достижения максимального уровня компенсаторных возможностей в-клеток поджелудочной железы, продукция инсулина начинает отставать от степени ИР тканей, что приводит к нарушению толерантности к глюкозе (НТГ) и, в дальнейшем, к возникновению СД 2 типа [41]. СЖК также являются субстратом для синтеза печенью липопротеинов очень низкой и низкой плотности (ЛПОНП, ЛПНП), богатых триглицеридами (ТГ), что обуславливает развитие гиперлипидемии с повышенной концентрацией в плазме крови ТГ [15]. Количество же липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) уменьшается, поскольку для их образования необходимы фосфолипиды, которые высвобождаются из ЛПОНП и ЛПНП в процессе их липолиза, но в условиях ИР их элиминация снижена [38]. В итоге, развивающаяся дислипидопроteinемия имеет атерогенный характер, поскольку дефицит ЛПВП снижает способность организма к удалению избытка холестерина из клеток, посредством обратного транспорта холестерина в печень [27].

В настоящее время известно, что жировая ткань, является не только источником энергии в организме, но выполняет и эндокринные функции. Адипоциты жировой ткани секретируют более 50 биологически активных веществ, которые воздействуют на выраженность процессов во многих органах прямо или через нейроэндокринные механизмы, взаимодействуя с гормонами гипофиза, инсулином, катехоламинами [1, 18, 32]. Адипокины влияют на метаболизм липидов, гомеостаз глюкозы, процессы воспаления, свёртывания, иммунитета, ангиогенеза, образование костной ткани, опухолевого роста [33].

Особый интерес представляет влияние компонентов МС на костный обмен. В последнее время появились работы, в которых сообщается, о повышении риска переломов у лиц с ИР и высказывается мнение, что МС может ассоциироваться с низкой минеральной плотностью костной ткани (МПК) [40, 45]. Снижение МПК происходит при изменении гормонального баланса, что часто сопровождает течение МС [28]. По данным американских ученых, риск развития остеопороза значительно выше у пациентов с высоким содержанием жировой ткани, независимо от массы тела [36]. В работе О.А. Белых (2006) отмечено, что у пациентов с МС понижается уровень неорганического фосфора (Р), увеличивается секреция паратиреоидного гормона и снижается уровень остеокальцина. Повышение экскреции кальция и фосфора с мочой положительно коррелировало с уровнем гликемии и инсулина в сыворотке крови у пациентов с МС [3]. Согласно исследованиям М.М. Гинзбурга (2000) гормон лептин, с которым связано раз-

витие ожирение при МС, способен подавлять процесс формирования костной ткани [8]. В экспериментальном исследовании на мышах, лишенных гена лептина, установлено увеличение массы тела и стимуляция роста костей [39]. Провоспалительные цитокины (IL-6, ФНО $\alpha$ ), содержание которых повышается при ИР, также оказывают воздействие на костный обмен, стимулируя активность и дифференцировку остеокластов, что приводит к повышению скорости ремоделирования и потере костной ткани [7, 37]. Анаболический эффект на костный метаболизм оказывает инсулин, он стимулирует синтез костного матрикса и образование хряща, в связи с чем считается одним из ключевых гормонов, модулирующих нормальный рост и развитие костной ткани [2]. Стимулирующее влияние инсулина на костный матрикс реализуется как за счёт его влияния на дифференциацию остеобластов, так и за счёт увеличения количества коллагенпродуцирующих клеток [39]. Он инициирует биосинтез белка, транспорт аминокислот, рост клеток в различных тканях и обладает прямым стимулирующим влиянием на синтез коллагена и гиалуроната [9]. Инсулин также усиливает всасывание кальция (Ca) в кишечнике, способствует увеличению захвата аминокислот и включению их в костную ткань, повышает количество остеобластов [2]. Однако продолжительная гиперинсулинемия и гипергликемия приводят к выраженным катаболическим процессам, что отражается и на состоянии костной ткани. Гипергликемия и выраженный осмотический диурез вследствие повышенной глюкозурии приводят к нарушению реабсорбции Ca и фосфора (P) в почечных канальцах и появлению гиперкальциурии и фосфатурии, вследствие чего в организме возникает отрицательный баланс Ca [3, 7]. Гипокальциемия стимулирует синтез паратиреоидного гормона (ПТГ), который усиливает выделение Ca из костной ткани, что вызывает повышенную костную резорбцию. Кроме того, ПТГ стимулирует образование остеокластов и их пролиферацию, ингибирует синтез коллагена, остеокальцина и щелочной фосфатазы [29]. В условиях гипокальциемии витамин D также увеличивает резорбцию костной ткани, активируя образование остеокластов и усиливая их дифференцировку [11]. Таким образом, нарушения обмена Ca и P, вызванные ИР, могут оказывать непосредственное действие на состояние костной ткани, вызывая усиление её резорбции [3, 7].

Костная ткань – это динамическая метаболически активная система, характеризующаяся двумя разнонаправленными процессами: формированием новой костной ткани остеобластами и резорбцией (разрушением) старой костной ткани остеокластами. Ремоделирование кости начинается внутриутробно и продолжается непрерывно в течение всей жизни, достигая максимума в юношеском возрасте [25]. Происходящие в организме процессы костного ре-

моделирования и минерального обмена регулируются различными факторами. К системным факторам относятся кальцийрегулирующие гормоны (ПТГ, кальцитонин и активный метаболит витамина D – кальцитриол), другие системные гормоны (глюкокортикостероиды, инсулин, тиреоидные и половые гормоны, соматотропный гормон), паракринные факторы (инсулиноподобный фактор роста, факторы роста тромбоцитарного происхождения, фактор роста фибробластов, эпидермальный фактор роста) [21]. К местным факторам относятся полипептидные факторы роста (трансформирующий фактор роста и др.), цитокины (интерлейкины, интерферон- $\gamma$ , фактор некроза опухолей, колониестимулирующий фактор), остеокальцин, остеонектин, простагландины, ионы (Ca, P, Mg, фтор). Нарушение продукции или взаимодействия указанных факторов приводит к развитию патологических процессов в костной ткани [28].

Нарушение костного формирования у детей – актуальная проблема педиатрии из-за высокой распространённости и влияния на манифестацию остеопороза у взрослых [4, 25]. Ведь именно в детском возрасте накапливается около 90% генетически детерминированной костной массы, обеспечивающей прочность и устойчивость скелета к воздействию различных неблагоприятных факторов на протяжении всей последующей жизни. Несвоевременная диагностика метаболических нарушений кости приводит к необратимым изменениям скелета [5].

Проведенный анализ публикаций показал, что на костный обмен оказывают влияние компоненты МС. Гиперинсулинемия, гипергликемия, дислипидемия, повышенное содержание лептина в сочетании с избыточной массой тела приводят к угнетению процессов костеобразования. Раннее выявление метаболических нарушений необходимо для своевременной коррекции патогенетических механизмов развития или прогрессирования костных нарушений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С. Ожирение – эпидемия XXI века / А.С. Аметов // Тер. архив. – 2002. – № 10. – С. 5–7.
2. Балаболкин М.И. Особенности лечения инсулиннезависимого сахарного диабета / М.И. Балаболкин, В.М. Кремская // Тер. архив. – 1996. – № 10. – С. 5–11.
3. Белых О.А. Функционально-метаболические механизмы ремоделирования костной ткани у молодых женщин с дисгормональной патологией: автореф. дис. на соискание науч. степени докт. мед. наук: спец. 14.00.05 / О.А. Белых. — Благовещенск, 2006. – 40с.
4. Беляева Л.М. Рахит и остеопении в педиатрической практике / Л.М. Беляева, Е.Г. Неверо, Е.А. Колупаева // Медицинские новости. – 2008. – № 14. – С. 17–22.
5. Беневоленская Л.И. Остеопороз – актуальная проблема медицины / Л.И. Беневоленская // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 1. – С. 4–7.
6. Болотова Н.В. Особенности формирования

- метаболического синдрома у детей и подростков / Н.В. Болотова, С.В. Лазебникова, А.П. Аверьянов // Педиатрия. – 2007. – Т.86, № 3. – С. 35–39.
7. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С.А. Бутрова // Русский медицинский журнал. – 2001. – № 9 (2). – С. 56–61.
8. Гинзбург М.М. Ожирение и метаболический синдром. Влияние на состояние здоровья, профилактика и лечение / М.М. Гинзбург // Самара. – Парус. – 2000. – 160с.
9. Григорян О.Р. Коррекция инсулинорезистентности у женщин в постменопаузе / О.Р. Григорян, Т.О. Чернова, М.Б. Анциферов // Проблемы репродукции. – 2001. – Т.7, № 4. – С. 53–61.
10. Диденко В.А. Метаболический синдром Х: история вопроса и этиопатогенез / В.А. Диденко // Лабораторная медицина. – 1999. – № 2. – С. 49–56.
11. Зоткин Е.Г. Роль кальция и витамина D в глобальной профилактике остеопороза и остеопоротических переломов / Е.Г. Зоткин, В.И. Мазуров // Русский медицинский журнал. – 2004. – Том 12, № 7. – С. 476–478.
12. Мамедов М.Н. Связь абдоминального типа ожирения и синдрома инсулинорезистентности у больных артериальной гипертензией / М.Н. Мамедов, Н.В. Перова, В.А. Метельская, Р.Г. Оганов // Кардиология. – 1999. – № 9. – С. 18–22.
13. Миняйлова Н.Н. Диагностические аспекты гипоталамического и метаболического синдромов у детей / Н.Н. Миняйлова, Л.М. Казакова // Педиатрия. – 2002. – № 4. – С. 98–101.
14. Мычко В.Б. Российская доказательная медицина – программа МИНОТАВР: преимущества ретардной формы индапамида при лечении метаболического синдрома / В.Б. Мычко, И.Е. Чазова // Consilium medicum. – 2006. – Т.8, № 5. – С. 46–49.
15. Перова Н.В. Методы раннего выявления и коррекции метаболического синдрома / Н.В. Перова, В.А. Метельская, М.Н. Мамедов, Р.Г. Оганов // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2001. – № 4(1). – С. 18–31.
16. Сенаторова А.С. Компоненты метаболического синдрома у детей с избыточной массой тела и ожирением / А.С. Сенаторова, Т.В. Чайченко // Современная педиатрия. – 2011. – № 5 (39). – С. 209–212.
17. Сеницын П.А. Метаболический синдром у детей / П.А. Сеницын, М.Ю. Щербакова, В.И. Ларионова, Е.Е. Петрайкина // Педиатрия. – 2008. – № 5 (87). – С. 124–127.
18. Солнцева А.В. Эндокринные эффекты жировой ткани / А.В. Солнцева // Медицинские новости. – 2009. – № 3. – С. 7–11.
19. Старкова Н.Т. Метаболический синдром инсулинорезистентности: основная концепция и следствие / Н.Т. Старкова, И.В. Дворяшина // Терапевтический архив. – 2004. – № 10. – С. 54–58.
20. Талызин П.А. Блокада эндоканнабиноидных рецепторов – новый подход к лечению основных факторов риска атеросклероза / П.А. Талызин, Д.А. Затеишиков // Фарматека. – 2006. – № 8. – С. 10–15.
21. Фёдоров Г.Н. Гормональные показатели у подростков 12-16 лет / Г.Н. Фёдоров // Педиатрия. – 2004. – № 4. – С. 87–90.
22. Чазова И.Е. Метаболический синдром и артериальная гипертензия / И.Е. Чазова, В.В. Мычко // Consilium medicum. – 2002. – 4 (11). – С. 587–590.
23. Чубриева С.Ю. Метаболический синдром у девушек подростков / С.Ю. Чубриева, Н.А. Беляков, Н.В. Глухов и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. LVI, № 3. – С. 3–13.
24. Целуйко В.И. Метаболический синдром Х / В.И. Целуйко, В.А. Чернышов // Medicus Amicus. – 2003. – № 1. С. 18–19.
25. Щеплягина Л.А. Остеопения у детей: диагностика, профилактика и коррекция: пособие для врачей / Л.А. Щеплягина, Т.Ю. Моисеева, М.В. Коваленко, И.В. Волков. – М., 2005. – 23с.
26. Щербакова М.Ю. Современные взгляды на диагностику, классификацию, принципы формирования группы риска и подходы к лечению детей с метаболическим синдромом / М.Ю. Щербакова, П.А. Сеницын // Педиатрия. – 2010. – Т.89, № 3. – С. 123–127.
27. Шилов А.М. Особенности лечения артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом / А.М. Шилов, А.С. Авшалумов, Е.Н. Сеницына и др. // Фармакотерапия в эндокринологии. – 2008. – № 3. С. 2–8.
28. Ширалиев О.К. Гормоны и остеопороз / О.К. Ширалиев, Т.Ф. Мамедов, Ж.И. Гагиева // Проблемы эндокринологии. – 1994. – № 3. С. 49–52.
29. Cassidy J.T. Osteopenia and osteoporosis in children / J.T. Cassidy // Clinical and Experimental Rheumatology. – 1999. – Vol. 17. – P. 245–250.
30. Desideri G. Early activation of vascular endothelial cells and platelets in obese children / G. Desideri, M. De Simone, I. Iughetti // J. Clin. Endocrinol. Metabolic. – 2005. – Vol. 90 (6). – P. 3145–3152.
31. Dietz W.H. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease / W.H. Dietz // Pediatrics. – 1998. – Vol. 101. – P. 518–525.
32. Druce M. / M. Druce, S. R. Bloom // Arch. Dis. Child. – 2006. – Vol. 91. – P. 183–187.
33. Gaillard S. / S. Gaillard, R. Gaillard // Obesity & Metabolism. – 2007. – Vol. 3. – P. 191–205.
34. Goran M.L. Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents / M.L. Goran, G.D. Ball, M.L. Cruz // J. Clin. Endocrinol. Metabolic. – 2003. – Vol. 88. – P. 1417–1427.
35. Henefeld M. Das metabolische Syndrome / M. Henefeld, W. Leonhardt // Deutsch. Ges. Wes. – 1980. – Vol. 36. – D. 545–551.
36. Hsu Y.H. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women / Y.H. Hsu, S.A. Venners, H.A. Terwedow // Am J Clin Nutr. – 2006.

– Vol. 83 (1). – P. 146–154.

37. Kahn B.B. Obesity and insulin resistance / B.B. Kahn, J.S. Flier // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 106. – P. 473–481.

38. Lui J. Syndrome X: prevalence in large population study / J. Lui, M. Trevisan, A. Menotti // *NMCD.* – 1997. – Vol. 7. – P. 70–76.

39. McCarty M.F. / M.F. McCarty // *Med. Hypotheses.* – 1995. – Vol. 45. – P. 241–246.

40. Muhlen D. Associations between the metabolic syndrome and bone health in older men and women: the Rancho Bernardo Study / D. Muhlen, S. Safii, S.K. Jassal // *Osteoporos Int.* – 2007. – Vol. 18 (10). – P. 1337–1344.

41. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease / G.M. Reaven // *Diabetes.* – 1998. – Vol. 37. – P. 1595–1607.

42. Rodriguez-Moran M. Metabolic Syndrome among children and adolescents aged 10–18 years / M. Rodriguez-Moran, B. Salazar-Vazquez, R. Violante, F. Guerrero-Romero // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – P. 2516–2517.

43. The IDF Consensus definition of the metabolic syndrome in children and adolescents / *Pediatric Diabetes.* – 2007. – №10.

44. Zimmet P. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report / P. Zimmet, G. Alberti, F. Kaufman, N. Tajima // *Pediatric Diabetes.* – 2007. – Vol. 8. – P. 299–306.

45. Yaturu S. Decreased bone mineral density in men with metabolic syndrome alone and with type 2 diabetes / S. Yaturu, S. Humphrey, C. Landry, S.K. Jain // *Med Sci Monit.* – 2009. – Vol. 15 (1). – P. 5–9.