

УДК 613.25-008.64:637.345:612.397-098-053.2

**О.Є. Абатуров, А.О. Нікуліна**

## **Асоціація поліморфізму гена лактази з дисліпопротеїдемією при ожирінні у дітей**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.2(82):118-121; doi 10.15574/SP.2017.82.118

За останні 20 років захворюваність на ожиріння серед дитячого населення подвоїлась та набула важливого медико-соціального значення, але залишаються недостатньо вивченими генетичні фактори формування порушень ліпідного обміну, зумовлені харчовою інтервенцією у дитячому віці.

**Мета:** вивчити асоціації поліморфізму 13910 C>T гена лактази (LCT) з порушенням ліпідного обміну при ожирінні у дітей.

**Пацієнти і методи.** Проведено генотипування гена LCT у 44 дітей із різними формами ожиріння. Вивчали вміст ліпідів у сироватці крові за допомогою ферментативно-колориметричного методу, з наступним розрахунком за Фрідевальдом.

**Результати.** Встановлено наявність асоціації генотипу C/C 13910 гена LCT ( $p < 0.05$ ) з гіпертригліцеридемією, підвищенням ліпопротеїдів дуже низької щільності та зниженням індексу Кердо при ожирінні у дітей.

**Висновки.** Доведена асоціація генотипу C/C 13910 гена LCT з дисліпопротеїдемією при ожирінні у дітей.

**Ключові слова:** лактазна недостатність, поліморфізм гена лактази, дисліпопротеїдемія, ожиріння, діти.

### **Association of lactase gene polymorphism with dyslipoproteidemia in children with obesity**

*A.E. Abaturov, A.A. Nikulina*

SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine», Dnipro, Ukraine

Over the past 20 years, the incidence of children obesity has doubled and assumed paramount medical and social significance, but genetic factors of lipid metabolism disorders caused by alimentary intervention in childhood remain under-investigated.

**Objective:** To study the association of 13910 C> T gene lactase (LCT) polymorphisms with lipid metabolism disorders in obese children.

**Material and methods.** A genotyping of LCT gene in 44 children with various forms of obesity was performed. The serum lipids was investigated by using enzyme-colorimetric method with Friedewald's calculation.

**Results.** The association of genotype C/C 13910 LCT gene ( $p < 0.05$ ) with hypertriglyceridemia, the high level of very low-density lipoprotein and the downward change in Kerdo index was determined in obese children.

**Conclusions.** The association of genotype C / C 13910 LCT gene with dyslipoproteidemia was proved in obesity children.

**Key words:** lactase deficiency, lactase gene polymorphism, dyslipidemia, obesity, children.

### **Асоціація поліморфізму гена лактази з дисліпопротеїдемією при ожирінні у дітей**

*A.E. Абатуров, А.А. Нікуліна*

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

За последние 20 лет заболеваемость ожирением среди детского населения удвоилась и приобрела важное медико-социальное значение, но остаются недостаточно изученными генетические факторы формирования нарушений липидного обмена, обусловленные пищевой интервенцией в детском возрасте.

**Цель** — изучить ассоциации полиморфизма 13910 C>T гена лактазы (LCT) с нарушением липидного обмена при ожирении у детей.

**Пациенты и методы.** Проведено генотипирование гена LCT у 44 детей с различными формами ожирения. Изучались показатели дисліпопротеїдемії при помощи ферментативно-колориметрического метода, с последующим расчетом по Фридевальду.

**Результаты.** Установлено наличие ассоциации генотипа C/C 13910 гена LCT ( $p < 0.05$ ) с гипертриглицеридемией, повышением липопротеидов очень низкой плотности и снижением индекса Кердо при ожирении у детей.

**Выводы.** Доказана ассоциация генотипа C/C 13910 гена LCT с дисліпопротеїдемією при ожирении у детей.

**Ключевые слова:** лактазная недостаточность, полиморфизм гена лактазы, дисліпопротеїдемія, ожирение, дети.

### **Вступ**

Ожиріння — це найбільш розповсюджене хронічне захворювання в світі, що реєструється в межах від 25 до 53,5% серед дорослого населення та 12–14% — серед дитячої популяції. Однак генетичні фактори формування порушень ліпідного обміну, зумовлені харчовою інтервенцією в дитячому віці, залишаються недостатньо вивченими [12,14].

В Україні поширеність дитячого ожиріння у 2015 р. становила 10,83 на 1 тис. дітей віком 0–14 років та 28,27 на 1 тис. підлітків віком 15–18 років. Первинна захворюваність на ожиріння у 2015 р. склала 2,39 на 1 тис. дітей

віком 0–14 років та 4,51 на 1 тис. підлітків віком 15–18 років [4].

Дитяче та підліткове ожиріння, пролонговане в дорослому віці, має значно важчий перебіг, супроводжується більш високими показниками надлишкової ваги та частоти супутніх ускладнень, ніж ожиріння, що мало дебют у зрілому віці. Розвиток дитячого ожиріння відбувається за змішаним гіперпластично-гіпертрофічним типом, у зв'язку з чим у пацієнтів з маніфестацією ожиріння в 1–2-річному віці в пубертатному віковому періоді відзначається значно більша кількість адипоцитів у жировій тканині, ніж у їхніх однолітків без ожиріння [7,8].

Дисліпопротеїдемія (ДЛП) формується саме в пубертатному періоді [5] та вважається ключовим показником метаболічного синдрому, що вказує на ймовірність розвитку атеросклерозу та пов'язаних з ним серцево-судинних захворювань у зрілому віці [6].

За даними українського локального популяційного дослідження 1520 дітей віком 9–18 років доведено, що у дітей та підлітків з ожирінням ДЛП реєструється в 1,4 рази частіше, ніж у загальній популяції, та має Іа або ІV типи за класифікацією D. Fredrickson [2]. Дисліпопротеїдемія типу Іа характеризується найбільшою спадковою детермінованістю та підвищенням ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у поєднанні з помірним підвищенням загального холестерину (ЗХС) при нормальних показниках триацилгліцеридів (ТГ). Підвищення ТГ і ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) при нормальному рівні ЗХС притаманне ІV типу [3,9].

Передбачається, що однонуклеотидний поліморфізм гена *LCT* (rs4988235) може стати причиною прозапальної імунної відповіді за Th1- та Th17-типами [15,18].

Таким чином, виявлення асоціації поліморфізмів гена *LCT* з факторами ризику формування метаболічного синдрому потребує цілеспрямованого обстеження дітей, хворих на ожиріння, з метою діагностичного пошуку дисліпопротеїдемій.

**Мета** роботи: вивчити асоціації поліморфізму 13910 C>T гена *LCT* з порушенням ліпідного обміну при ожирінні у дітей.

### Матеріал і методи дослідження

Під нашим спостереженням перебувало 44 дитини (23 хлопчики та 21 дівчинка) віком 6–18 років із клінічними проявами ожиріння, що знаходились на обстеженні та лікуванні в ендокринологічному відділенні КЗ «ДМКЛ № 1» ДОР» м. Дніпро.

Дітям проведено вимірювання антропометричних показників (зріст, вага, ІМТ) та рівнів пульсу, систолічного і діастолічного тиску з підрахунком індексу Кердо, як співвідношення діастолічного артеріального тиску до пульсу. Антропометрію виконували за стандартною методикою з точністю до 0,1 см для зросту та 0,1 кг для маси тіла. Оцінка ІМТ (кг/м<sup>2</sup>) проводилась за перцентильними кривими з урахуванням стандартних відхилень (СВ) відповідно для віку і статі, згідно з додатками до наказу МОЗ України від 03.02.09 № 55 «Про затвер-

дження протоколів лікування дітей з ендокринними захворюваннями». Ожиріння у дітей діагностували при ІМТ>95 перцентилі (від +2 до +3 СВ), надмірну вагу – при ІМТ у межах 85–95 перцентилі (від +1 до +2 СВ), важкі форми ожиріння діагностували при ІМТ>97 перцентилі (>3 СВ) для відповідного віку та статі згідно з наказом МОЗ України від 27.04.06 №254 «Про затвердження протоколу надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія». Вегетативний статус оцінювали за допомогою індексу Кердо. При симпатикотонії індекс Кердо <1 [4].

Дослідження поліморфізмів гена *LCT* виконане в лабораторії Synevo за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з детекцією результатів у реальному часі. У якості аналізатора використовувався детектор «ДТ 96», тест-системи «ДНК-Технологія» (РФ). Матеріалом для дослідження була венозна кров.

У дітей досліджувались показники ліпідного обміну – ЗХС (в ммоль/л), ЛПВЩ, ТГ у крові ферментативно-колориметричним методом з використанням наборів фірми Roche Diagnostics (Швейцарія) на аналізаторі Cobas 6000. Показники ЛПНЩ, ЛПДНЩ та індекс атерогенності (ІА) визначали непрямим розрахунковим методом за стандартною методикою Фрідевальда за формулами [11]: ЛПДНЩ=ТГ/2,2; ЛПНЩ=ЗХС-ЛПВЩ-ЛПДНЩ; ІА=(ЗХС-ЛПВЩ)/ЛПВЩ.

Якісна оцінка показників ліпідного профілю у дітей і підлітків була проведена відповідно до адаптованих критеріїв NCEP/АТР III і IDF [13,16].

Окрім того, оцінювали стан вуглеводного обміну за рівнями глюкози крові та імунореактивного інсуліну імунохімічним методом тестування з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) в лабораторії Synevo, з наступним розрахунком загальноприйнятого маркера інсулінорезистентності (НОМА-IR). Підвищення інсулінорезистентності відмічалось при НОМА-IR>95 перцентилі відповідно до перцентильних кривих, рекомендованих Консорціумом IDEFICS для європейської популяції відповідно до віку та статі дитини [10,17,19].

За результатами генотипування, з 44 дітей 6–18 років, що страждають на ожиріння, було сформовано дві групи спостереження, враховуючи, що алель Т 13910 є домінантним та діти з генотипами С/Т та Т/Т 13910 фенотипово споріднені. Першу групу склали 22 дитини з генотипом С/С13910, другу групу – 22 дитини

Таблиця 1

**Особенности детей с разными генотипами гена LCT**

Показник	Діти з генотипом С/С 13910	Діти з генотипами Т/Т або С/Т 13910
Вік, років	13,72±0,85	13,89±0,09
Кількість хлопчиків, %	55,5	57,4
Кількість дівчаток, %	44,5	42,6
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,21±0,04 (>97 перцентилія)*	26,12±1,03 (>85 перцентилія)
I НОМА	5,68±0,45*	3,29±0,08
I Кердо<1	0,82±0,03*	1,47±0,08

Примітка: \* – p<0,05(за критерієм Стьюдента).

з генотипом Т/Т 13910 (7 осіб) та генотипом С/Т 13910 (15 осіб).

Для встановлення відмінностей між групами застосовано критерій Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення**

Загальну характеристику дітей з ожирінням залежно від наявності генотипу 13910 С>Т гена LCT наведено в табл. 1.

Групи спостереження були порівнянними у віковому, кількісному та гендерному відношенні, але обстежувані діти з генотипом С/С 13910 мали вищий рівень ІМТ та I НОМА (>95 перцентилія). Індекс Кердо <1, що асоціюється із симпатикотонією, реєструвався достовірно частіше у дітей першої групи спостереження (p<0,05).

У дітей першої групи порівняння відмічався дещо вищий рівень ТГ та ЛПДНЩ (p<0,05), що властиве IV типу ДЛП за класифікацією

D. Fredrickson. Істотних відмінностей рівнів ЗХС, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ІА не встановлено (табл. 2).

Для дослідження асоціації генотипу С/С 13910 гена LCT з ускладненим перебігом ожиріння (інсулінорезистентністю, схильністю до атерогенності та симпатикотонією) у дітей обох груп розраховувався відносний ризик (RR) з 95% довірчим інтервалом (ДІ) (табл. 3).

Абсолютний ризик виникнення інсулінорезистентності за НОМА-IR>95 перцентилія в першій групі порівняння, яку сформували діти з генотипом С/С 13910 гена LCT, склав 90,9%, тоді як у другій групі порівняння, що сформували діти з генотипами С/Т 13910 та Т/Т 13910, – 31,8%. Відносний ризик виникнення інсулінорезистентності у дітей з генотипом С/Т 13910 у 2,857 0,319 разу вищий, ніж у дітей з генотипами С/Т 13910 та Т/Т 13910 (за чутливості 74,1% та специфічності 88,2%).

Абсолютний ризик формування атерогенності за наявності ІА>3,0 у першій групі порівняння становив 72,7%, а в другій групі порівняння – 27,3%. Відносний ризик виникнення атерогенності у дітей з генотипом С/Т 13910 у 2,667 0,372 разу вищий, ніж у дітей з генотипами С/Т 13910 та Т/Т 13910 (за чутливості 72,7% та специфічності 72,7%).

Абсолютний ризик виявлення порушень вегетативного статусу при ожирінні у дітей з урахуванням індексу Кердо <1,0 у першій групі порівняння становив 63,6%, у другій групі порівняння – 31,8%. Відносний ризик

Таблиця 2

**Порівняльна характеристика дисліпопротеїдемії при ожирінні у дітей з різними генотипами гена LCT, (M+m)**

Група дітей	ЗХС	ТГ	ХС ЛПНЩ	ХС ЛПВЩ	ХС ЛПДНЩ	ІА
	ммоль/л					
ПЕРША ГРУПА (N=22)	4,54±0,9	1,3±0,1*	2,73±0,8	1,27±0,31	0,72±0,02*	2,71±1,33
ДРУГА ГРУПА (N=22)	4,67±0,3	0,9±0,1	2,6±0,4	1,46±0,18	0,42±0,05	2,26±0,11
P	0,05	<0,05	0,05	0,05	<0,05	0,05

Таблиця 3

**Клінічні асоціації генотипу С/С 13910 гена LCT**

Показник відносного ризику	Інсулінорезистентність, I НОМА>3,0	Атерогенність, ІА>3,0	Симпатикотонія, I Кердо<1,0
Абсолютний ризик у першій групі (EER)	0,909	0,727	0,636
Абсолютний ризик у другій групі (CER)	0,318	0,273	0,318
Відносний ризик (RR)	2,857	2,667	2,000
Стандартна похибка відносного ризику (S)	0,319	0,372	0,351
Нижня межа 95% ДІ (CI)	1,528	1,287	1,005
Верхня межа 95% ДІ (CI)	5,342	5,527	3,981
Чутливість (Se)	0,741	0,727	0,667
Специфічність (Sp)	0,882	0,727	0,652

виникнення симпатикотонії у дітей із генотипом С/Т 13910 у  $2,0 \pm 0,351$  разу вищий, ніж у дітей з генотипами С/Т 13910 та Т/Т 13910 (за чутливості 66,7% та специфічності 65,2%).

Показники відносного ризику з 95% ДІ демонструють наявність прямого зв'язку між генотипом С/С 13910 гена *LCT* та ускладненим перебігом ожиріння у дітей з вірогідністю похибки  $p < 0,05$ .

## Висновки

Проведені дослідження свідчать, що ожиріння у дітей з генотипом С/С 13910 гена *LCT* характеризується майже утричі вищим відносним ризиком виникнення інсулінорезистентності, у 2,7 разу – атерогенності, у два рази – симпатикотонії, ніж у дітей з генотипами С/Т 13910 або Т/Т 13910. Генотип С/С 13910 гена *LCT* у дітей з ожирінням асоційований з гіпертригліцеридемією та підвищенням ЛПДНЩ ( $p < 0,05$ ).

## ЛІТЕРАТУРА

- Абатуров А. Е. Клиническое значение избыточного содержания лактозы в диете / А. Е. Абатуров, А. А. Никулина, Ю. В. Демиденко // Здоровье ребенка. — 2016. — № 1 (69). — С. 104–109.
- Громнацька Н. М. Типи дисліпідемій у дітей з метаболічним синдромом / Н. М. Громнацька // *WladLek*. — 2014. — № 67 (Pt 2). — С. 306–10.
- Зелінська Н.Б. Ожиріння та метаболічний синдром у дітей / Н. Б. Зелінська // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. — 2013. — № 4 (45). — С. 62–72.
- Зелінська Н. Б. Статистично-аналітичний довідник дитячого ендокринолога / Н. Б. Зелінська, Н. Г. Руденко, О. Г. Руденко; ДЗ «Центр статистичної медицини МОЗ України». — Київ, 2016. — 22 с.
- Караченцев Ю. И. Ожирение у детей / Ю. И. Караченцев, О. О. Хижняк, А. В. Казаков. — Харьков: ООО «С.А.М.», 2015. — 240 с.
- Метаболічний синдром у дітей: сучасний алгоритм діагностики / В. Г. Майданик, Хайтович М. В., Прохорович Т. П. [та ін.] // *Український журнал дитячої ендокринології*. — 2014. — № 2 (10). — С. 86–87.
- Bullappa A. Evaluation of anthropometric measurements of central obesity as screening tools in children: multi receiver operating characteristic analysis / A. Bullappa, B. R. Harish, B. J. Mahendra // *Int. J. Community Med. Public Health*. — 2017. — Vol. 4 (1). — P. 251–255. doi 10.18203/2394–6040.ijcmph20164748.
- Fall T. Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome / T. Fall, E. Ingelsson // *Mol Cell Endocrinol*. — 2014. — Vol. 382(1). — P. 740–57. doi 10.1016/j.mce.2012.08.018. Epub 2012 Sep 3.
- Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine / B. G. Nordestgaard, A. Langsted, S. Mora [et al.] // *Eur. Heart J*. — 2016. — Vol. 37 (25). — P. 1944–58. doi 10.1093/eurheartj/ehw152. Epub 2016 Apr 26.
- Filter paper blood spot enzyme linked immunoassay for insulin and application in the evaluation of determinants of child insulin resistance / R. M. Martin, R. Patel, A. Zinovic [et al.] // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7 (10). — e46752. doi 10.1371/journal.pone.0046752.
- Friedewald W. T. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge / W. T. Friedewald, R. I. Levy, D. S. Fredrickson // *Clin. Chem*. — 1972. — Vol. 18. — P. 499–502.
- Growth in Total Height and Its Components and Cardiometabolic Health in Childhood / L. K. Haugaard, J. L. Baker, W. Perng [et al.] // *PLoS One*. — 2016. — Vol. 11 (9). — e0163564. doi 10.1371/journal.pone.0163564.
- Jolliffe C. J. Development of age-specific adolescent metabolic syndrome criteria that are linked to the Adult Treatment Panel-III and International Diabetes Federation criteria / C. J. Jolliffe, I. Janssen // *J. Am. Coll. Cardiol*. — 2007. — Vol. 49, № 8. — P. 891–898.
- Kronenberg F. Genomwide association studies on obesity: what can we learn from these studies / F. Kronenberg, B. Paulweber, C. Lamina // *Wien Med Wochenschr*. — 2016. — Vol. 166 (3–4). — P. 88–94. doi 10.1007/s10354-015-0429-7. Epub 2016 Jan 21. [Article in German].
- Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment / B. Misselwitz, D. Pohl, H. Fruhauf, M. Fried [et al.] // *United European Gastroenterol. J*. — 2013. — Vol. 1 (3). — P. 151–159. doi 10.1177/2050640613484463.
- NICE clinical guideline CG181. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease [https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/evidence/lipid-modification-update-full-guideline-243786637\(24 October 2015\)](https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/evidence/lipid-modification-update-full-guideline-243786637(24 October 2015)).
- Peplies J. IDEFICS consortium. Percentiles of fasting serum insulin, glucose, HbA1c and HOMA-IR in pre-pubertal normal weight European children from the IDEFICS cohort / J. Peplies, D. Jimenez-Pavon, S. C. Sawa // *Int. J. Obes (Lond)*. — 2014. — Suppl. 2. — P. 39–47. doi 10.1038/ijo.2014.134.
- Structural determinants for transport of lactase phlorizin-hydrolase in the early secretory pathway as a multi-domain membrane glycoprotein / L. Diekmann, M. Behrendt, M. Amiri [et al.] // *Biochim. Biophys Acta*. — 2017. — Vol. 1861 (1 Pt A). — P. 3119–3128. doi 10.1016/j.bbagen.2016.10.016. Epub 2016 Oct 21.
- Television habits in relation to overweight, diet and taste preferences in European children: the IDEFICS study / L. Lissner, A. Lanfer, W. Gwozdz [et al.] // *Eur. J. Epidemiol*. — 2012. — Vol. 27 (9). — P. 705–715. doi 10.1007/s10654–012–9718–2.

## Сведения об авторах:

**Абатуров Александр Евгеньевич** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №1 и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины.

Адрес: г. Днепр, ул. Вернадского, 9; тел. (056) 725-06-09.

**Никулина Анна Алексеевна** — ассистент каф. педиатрии №1 и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины.

Адрес: г. Днепр, ул. Вернадского, 9; тел. (056) 725-06-09.

Статья поступила в редакцию 09.02.2017 г.