УДК 616-056.257-053.2:575.174.015.3

© В.І. Величко, 2012.

ПРЕДИКТОРИ ОЖИРІННЯ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ: ЗНАЧЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОЛІМОРФІЗМІВ ЗА ГЕНАМИ *PON1* ТА *FTO*

В.І. Величко
Одеський національний медичний університет, кафедра пропедевтики педіатрії

PREDICTORS OBESITY IN CHILDREN OF SCHOOL AGE: THE IMPORTANCE OF FUNCTIONALFOR POLIMORPHISM GENES *PON1* AND *FTO*

V.I. Velychko

SUMMARY

Shown no statistically significant differences of functional polymorphisms of genes PON1 and FTO in the determination of the risk of obesity in school-age children. The presence of abnormally burdened alleles does not significantly affect the distribution of body fat mass for healthy children, but there is direct strong correlation between neck circumference and BMI for children with obesity.

ПРЕДИКТОРЫ ОЖИРЕНИЯУ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА: ЗНАЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *PON1* И *FTO*

В.И.Величко

РЕЗЮМЕ

Показано отсутствие статистически значимых различий функциональных полиморфизмов генов PON1 и FTO в детерминации риска возникновения ожирения у детей школьного возраста. Наличие патологически обремененных аллелей существенно не влияет на распределение жировой массы тела у здоровых детей, но наблюдается прямая сильная корреляция между показателями окружности шеи и ИМТ у детей с ожирением.

Ключові слова: діти шкільного віку, ожиріння, обвід шиї, ІМТ, поліморфізм генів PON1 і FTO .

Зважаючи на несприятливу динаміку поширеності аліментарно-залежних захворювань і насамперед, ожиріння серед дітей, у світі в останні роки збільшився інтерес дослідників до проблеми генетичної детермінації виникнення цієї патології [1, 2]. На сьогоднішній день відомо більше 100 генів-кандидатів, функціональні поліморфізми яких асоціюються з підвищенням ризику виникнення ожиріння [3]. На думку деяких фахівців зростання частоти ожиріння в дитячій популяції зумовлено не лише змінами укладу життя, а і насамперед характером харчування та рухової активності, а також дизруптивними впливами техногенно преформованого довкілля та зростанням частоти в популяції несприятливих однонуклеотидних поліморфізмів генів, в тому числі *PON1* та *FTO* [4, 5]. Втім, накопичений фактичний матеріал з питань ролі функціональних поліморфізмів генів *PON1* й *FTO* є суперечливим. Крім того, більшість наявних публікацій розглядає дебют ожиріння у більш дорослому віці, тоді як вікова група дітей шкільного віку здебільшого залишається поза увагою дослідників [6-9]. Поширеність ожиріння у дітей шкільного віку міста Одеси та Одеської області за власними спостереженнями становить 15,3%, що відповідає світовій тенденціїі та підтверджує актуальність цієї проблеми в регіоні і в країні в цілому.

Метою роботи була оцінка ролі функціональних поліморфізмів генів *PON1* й *FTO* у детермінації ризику виникнення ожиріння, обумовленого надмірним надходженням енергетичних ресурсів, у дітей шкільного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведене на базі ДМКЛ №1 (м. Одеса). Обстежено 88 дітей у віці від 6 до 11 років з надмірною масою тіла і ожирінням, обумовленим надмірним надходженням енергетичних ресурсів, та 58 практично здорових дітей. Оцінці підлягали показники фізичного розвитку, які порівнювалися із стандартами фізичного розвитку дітей та підлітків [10]. Додатково до загальноприйнятих показників (зріст, маса тіла, ІМТ, обвід грудей) оцінювали обвід талії, стегон та шиї за допомогою сантиметрової стрічки.

Ступінь фізичного розвитку характеризували за допомогою центильних інтервалів: (нижче 3% – дуже низькі показники; від 3% до 10% – низькі показники; від 10% до 25% – знижені показники; від 25% до 75% – середні показники; від 75% до 85% – підвищені показники; від 85% до 97% – високі показники; вище 97% – дуже високі показники) та порівнювали їх із стандартними сигмальними відхиленнями (SD) від -3 до +2 відповідно графіків Z-score. Для виявлення пе-

редумов виникнення ожиріння, були зібрані анамнестичні дані про особливості годування в грудному віці, харчову поведінку та фізичну активність.

Біологічний матеріал для генетичних досліджень одержували методом букальних зішребків. Перед дослідження дитина ретельно прополіскувала рот кипяченою водою, залишок слини спльовувала. Мазок брали шляхом 10-15 зішкребків епітелію вестибулярної поверхні щоки стерильною ватною паличкою. Після цього мазок висушували та вкладали у стерильну пробірку з маркуванням дати дослідження й паспортних даних пацієнта. Виділення і очищення ДНК із клінічного матеріалу із застосуванням комплекту реагентів «ДНКсорб –В». Поліморфізм генів *PON1* й *FTO* в геномі дитини визначали ПЛР з алельспецифічними праймерами, з подальшою електрофоретичної детекцією результату за допомогою тест-наборів «SNP-експрес» виробництва НПФ «Літех»(-Москва, 2010).

Статистична обробка одержаних даних проводилася непараметричними методами з використанням спеціалізованого програмного забезпечення Statistica 7.0 та Arlequine 3.1.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При оцінці структури груп порівняння за генотипом встановлено, що суттєвих відмінностей по зустрічуваності патологічно обтяжених мутантних алелів серед обстежених дітей не було (рис. 1).

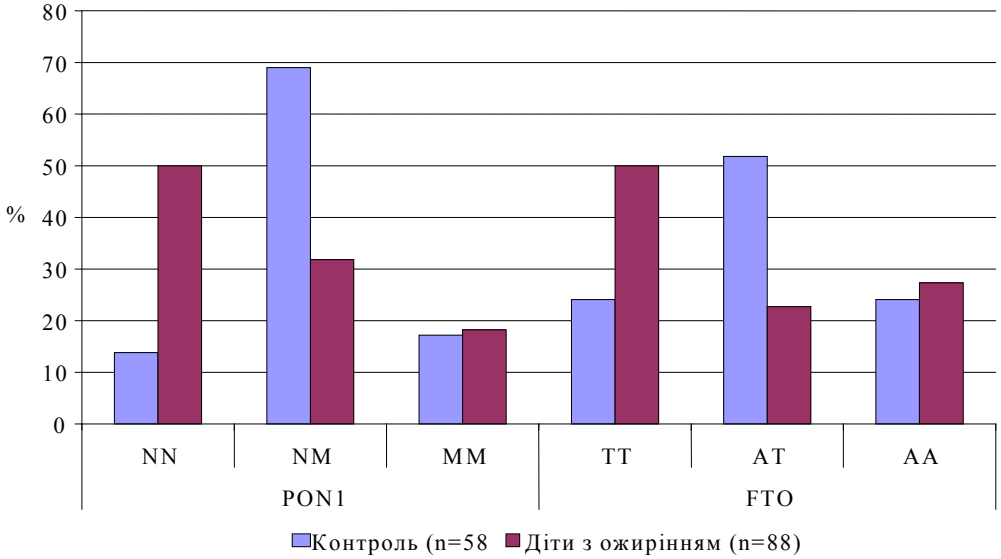

Рис. 1. Результати генотипування за *PON1* та *FTO*.

З наведеного рисунку видно, що алель N гену *PON1* у здорових дітей зустрічався з частотою 82,8%, а алель M – з частотою 86,2%. Відповідно, у дітей з ожирінням частота алеллю N гену *PON1* складала 81,8%, тоді як мутантного алеллю M – 50,0%. Відмінності що спостерігалися були статистично достовірними (p<0,05). Частота зустрічуваності алеллю T гену *FTO* у контрольній групі склала 75,9%, алелю A - також, 75,9%. Натомість, у групі дітей з маніфестованим ожирінням частота алеллю T склала 72,7%, а алеллю A – лише 50,0%.

Таблиця 1

Відносні ризики та довірчі інтервали для дітей з різними генотипами

Генотип / Групи		"Здорові діти" vs "Діти з ожирінням"	
Ген	Алелі	ВР	ДІ95%
PON1	NN	0,16	0,06; 0,40
	NM	1,0	0,43;2,50
	MM	0,05	0,01; 0,20
FTO	TT	0,32	0,15; 0,66
	AT	0,32	0,11; 0,90
	AA	0,12	0,04; 0,33

Гомозиготами за нормальними алелями були лише двоє (6,9%) дітей контрольної групи та 5 (22,7%) дітей з надлишковою вагою (p<0,05). Водночас серед дітей з ожирінням патологічно обтяжені алелі M (ген *PON1*) та A (ген *FTO*) зустрічалися майже вдвічі рідше ніж у дітей з нормальною вагою. Це свідчить про те, що сам по собі сприятлий генотип не виключає виникнення ожиріння. Те ж стосується й генотипів MM (ген *PON1*) та AA (ген *FTO*)

У табл. 1 наведені значення відносних ризиків (ВР), розрахованих для дітей з різними генотипами. Як видно з наведених значень ВР та довірчих інтервалів, вірогідність виникнення генетично детермінованого ожиріння у досліджуваній популяції є дуже низькою.

Для дослідження асоціації генотипу з метаболічним профілем дітей, віднесених до різних клінічних груп нами були виконані розрахунки, результати яких свідчать про те, що наявність патологічно обтяжених алелів суттєво не впливає на розподіл жирової маси тіла та глікемічний профіль (відповідно, r=0,13 й r=0,21).

Рівняння логістичної регресії, складені за даними генотипування, дозволяють стверджувати, що наявність патологічно обтяжених алелів генів *PON1* і *FTO* незначно збільшує ІМТ у здорових дітей, при цьому приріст складає 0,26 (ДІ 95% 0,12; 0,50). Таким чином, доцільно розглядати наявність генотипів MM за геном *PON1* і AA за геном *FTO* у якості додаткового чинника ризику набору ваги, який втім фенотипово може не реалізуватися при наявності відповідних навичок здоров'язберігаючої поведінки (раціональне харчування, активний спосіб життя).

На нашу думку, проведення скринінгу з визначенням поліморфізмів генів *PON1* і *FTO* може дозволити виділити групу дітей підвищеного ризику по розвитку метаболічних розладів, в тому числі, ожиріння.

При оцінці взаємозв'язку генотипів й обвідом шиї нами не встановлено наявності значущої кореляції (r=-0,03 p>0,05). Втім, між показниками ІМТ та обвідом шиї (рис. 1) існує кореляція середньої сили (r=0,37 p<0,05). Таким чином, генетичні поліморфізми *PON1* та *FTO* є незалежними факторами ризику, тобто використання їх скринінгу не може замінити рутинних атропометричних вимірювань.

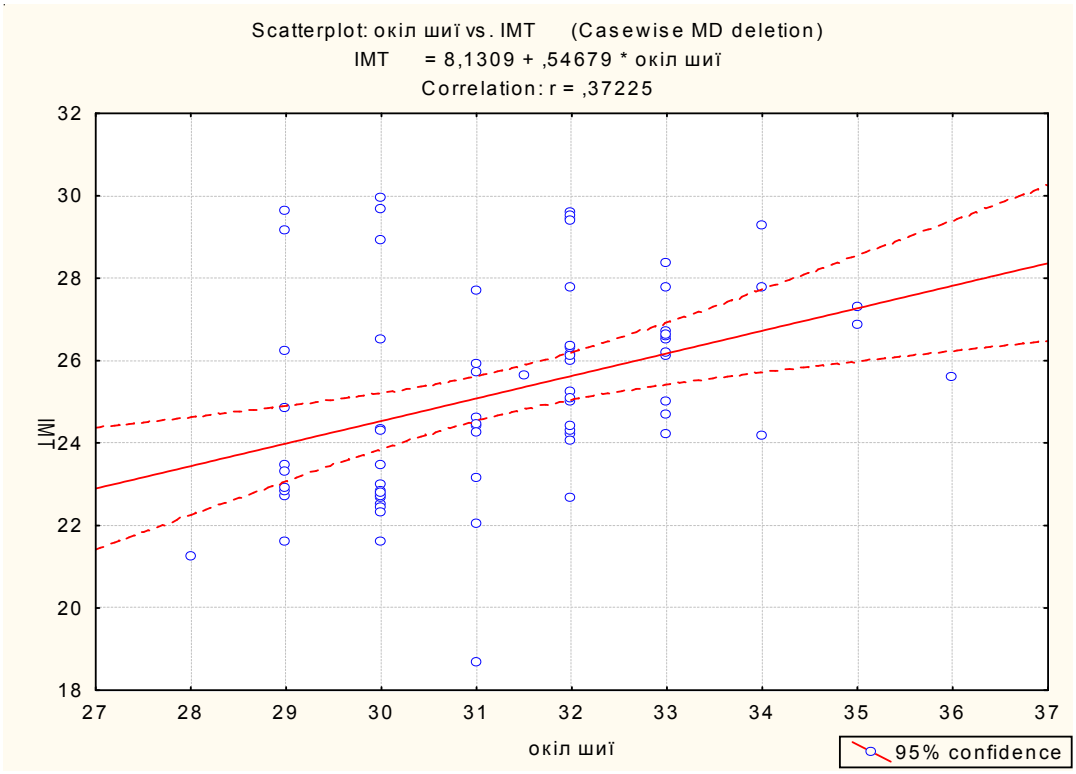

Рис. 2. Кореляція між показниками ІМТ та обвідом шиї.

При більш поглибленому аналізі взаємозвязку між різними антропометричними показниками у повіковому аспекті із урахуванням генотипових особливостей були одержані дані, що свідчать про більшу значущість обвіду шиї як предиктору надмірного аліментарного статусу у дітей препубертатного й раннього пубертатного віку, які є носіями функціонально неповноцінних алелів генів *PON1* та *FTO*. Зокрема, кореляція між показниками ІМТ та обвідом шиї у дітей препубертатного віку з генотипами MM та AA за досліджуваними генами склала r=0,63 (p<0,01), а у дітей з генотипами NM або NN за геном *PON1* й AT або TT за геном *FTO* - r=0,21 (p>0,05).

ВИСНОВКИ

1. Частота функціональних поліморфізмів MM за геном *PON1* складає серед дітей шкільного віку з ожирінням 18,2%, у здорових дітей 17,2%, що свідчить

про відсутність статистично значущих відмінностей (c^2=0,03 p>0,05)

2. Частота функціональних поліморфізмів АА за геном *FTO* складає серед дітей шкільного віку з ожирінням 27,3%, у здорових дітей 24,1%, тобто статистично значущі відмінності між групами відсутні (c^2=0,11 p>0,05)

3. Наявність патологічно обтяжених алелів генів *PON1* і *FTO* у дітей шкільного віку суттєво не впливає на розподіл їх жирової маси тіла, а саме, незначно збільшує ІМТ у здорових дітей, при цьому приріст складає 0,26 (ДІ 95% 0,12; 0,50).

4. У дітей-носіїв мутатних алелів генів *PON1* та *FTO* шкільного віку спостерігається пряма сильна кореляція між показниками обвіду шиї та ІМТ (r=0,63, p<0,01).

ЛІТЕРАТУРА

1. Obesity estimates for children based on parent-reported versus direct measures. / M. Shields, S.C. Gorber, I. Janssen, M.S. Tremblay // Health Rep. - 2011 – Vol. 22(3) – P. 47-58

2. Петеркова В.А. Ожирение в детском возрасте. / В.А. Петеркова, О.В. Ремизов. / В кн.: Ожирение / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 456 с.

3. Молекулярна епідеміологія. / В.М. Запорожан, Ю.І. Бажора, В.Й. Кресюн [та ін..] ОДМУ – 2010 – 314 с.

4. Role of BMI-associated loci identified in GWAS meta-analyses in the context of common childhood obesity in European Americans. / J. Zhao, J.P. Bradfield, H. Zhang, P.M. Sleiman [et al.] // Obesity (Silver Spring). - 2011 – Vol. 19(12) – P. 2436-2439

5. FTO gene polymorphisms and obesity risk: a meta-analysis. / S. Peng, Y. Zhu, F. Xu [et al.] // BMC Med. - 2011 – Vol. 9 – P. 71

6. Influence of common variants in FTO and near INSIG2 and MC4R on growth curves for adiposity in African- and European-American youth. / G. Liu, H. Zhu, Y. Dong [et al.] // Eur J Epidemiol. - 2011 – Vol. 26(6) – P. 463-473

7. Lobstein T. Obesity in children. / T. Lobstein // BMJ. - 2008 – Vol. 337 – P.669

8. Influence of physical inactivity on associations between single nucleotide polymorphisms and genetic predisposition to childhood obesity. / B. Xi, C. Wang, L. Wu [et al.] // Am J Epidemiol. - 2011 – Vol. 173(11) – P. 1256-1262

9. Seres I, Bajnok L, Harangi M, Sztanek F, Koncsos P, Paragh G. Alteration of PON1 activity in adult and childhood obesity and its relation to adipokine levels. / // Adv Exp Med Biol. – 2010 – Vol. 660 – P. 129-142

10.Кравченко А.Г. Физическое развитие населения Юга Украины в начале XXI столетия. Региональные нормативы, оценочные таблицы и методика пользования ими. / А.Г. Кравченко Одесса, «Астропринт» - 2009 – 120 с.