

## The association of serum osteocalcin level with lipid metabolism indices of infant with rickets amid obesity

N. I. Tokarchuk, \*M. N. Pugach

Department of Pediatrics No 1, N. I. Pirogov National Medical University of Vinnitsa, Ukraine

\*Corresponding author: m\_a\_r\_i@mail.ru. Manuscript received October 02, 2014; accepted December 05, 2014

---

### Abstract

**Background:** Osteocalcin is considered the specific marker of osteogenesis. However recently more and more researcher's attention is drawn to osteocalcin as a possible regulator of adipose tissue.

**Material and methods:** 56 children aged from 3 to 12 months with clinical signs of vitamin D-deficient rickets were under the supervision. The main group was formed of 28 children with physical development that exceeded the age limit. The comparison group consisted of 28 children with the normal physical development. The control group was formed of 20 apparently healthy children of similar age. According to the aim of the research we determined serum concentrations of osteocalcin and lipids for all of them.

**Results:** Statistically lower levels of osteocalcin were recorded in children of the main group ( $p < 0.05$ ). There was a positive correlation between the concentration of serum osteocalcin with HDL ( $r = 0.86$ ,  $p < 0.001$ ) for children of the first year of life. A strong inverse correlation was found between the bone marker data and SC ( $r = -0.93$ ,  $p < 0.001$ ). A significant difference in the mean values of serum osteocalcin relative to the comparison group was observed in children with obesity and overweight.

**Conclusions:** The results of our research suggest a causal relationship between obesity and impaired bone metabolism in children during the first year of life.

**Key words:** infants, vitamin D-deficient rickets, obesity, osteocalcin, lipids.

---

## Ассоциация уровня сывороточного остеокальцина с показателями липидного обмена у детей первого года жизни с рахитом на фоне ожирения

### Введение

У детей раннего возраста витамин D-дефицитный рахит вызывает деформации скелета и нарушает все виды обмена веществ, что значительно ухудшает течение других заболеваний. Важным в настоящее время является понимание вышеуказанной нозологической единицы как обменного нарушения, а не только как D-дефицитного состояния. Согласно МКБ-10, рахит относится не к разделу гипо- и авитаминозов, а к разделу заболеваний эндокринной системы и обмена веществ.

В последние годы сведения о патогенезе рахита значительно дополнились новыми данными, для диагностики и оценки костного метаболизма, активно разрабатываются биохимические и иммунологические методы. Одним из самых информативных биохимических маркеров формирования кости и скорости ее ремоделирования является остеокальцин. Он считается специфическим маркером костеобразования [1]. Известно, что D-витамин дефицитный рахит у детей раннего возраста сопровождается снижением содержания остеокальцина в сыворотке крови, причем степень снижения зависит от выраженности рахитического процесса [2].

Классически в современной клинической практике остеокальцин рассматривается как маркер метаболизма костной ткани, с помощью которого можно оценить интенсивность костного обмена при различных заболеваниях и состояниях [3]. Однако большее внимание исследователей привлечено к остеокальцину, как к возможно новому посреднику или активному участнику поддержания гомеостаза глюкозы и регулятору жировой ткани [4]. Анализ литературных источников выявил множество научных трудов, посвященных поиску ассоциации ожирения с уровнем остеокальцина. Выводы современных исследований, которые проводились у детей и подростков, подтверждают, что уровень остеокальцина в сыворотке крови имеет обратную пропорциональную связь с маркерами ожирения (индексом массы тела (ИМТ), процентом жира в организме, окружностью талии) [5, 6]. К сожалению, не выявлено научных трудов, где изучалась вышеуказанная ассоциация в когорте детей первого года жизни с рахитом на фоне ожирения.

Без преувеличения можно сказать, что каждое заболевание, особенно у детей раннего возраста, сопровождается в большей или меньшей степени нарушениями показателей липидного обмена. Усиление перекисного окисления липидов, функциональные и структурные нарушения фосфолипидного спектра клеточных мембран рассматриваются как главный патохимический механизм многих патологических процессов в детском возрасте [7].

В связи с перечисленными данными возникает вопрос – существует ли причинно-следственная связь между ожирением и нарушением костного метаболизма у детей первого года жизни?

**Цель работы** – изучить концентрации сывороточного остеокальцина и показателей липидного обмена у детей первого года жизни с витамин D-дефицитным рахитом на фоне ожирения.

### Материал и методы

Исследование проводилось на базе инфекционно-боксерного отделения для детей раннего возраста областной детской клинической больницы г. Винницы. Под наблюдением находились 56 детей в возрасте от 3 до 12 месяцев, которые имели клинические признаки витамин D-дефицитного рахита.

Согласно оценке физического развития, дети были разделены на группы. Основную группу сформировали 28 детей с показателями физического развития (масса тела для данного возраста, соотношение массы тела к росту, ИМТ для данного возраста), которые превышали возрастную норму. Группу сравнения составили 28 детей, физическое развитие которых соответствовало норме. Группу контроля образовали 20 условно здоровых детей аналогичного возраста.

Для решения поставленной цели мы провели клинико-anamnestическое обследование детей первого года жизни и определение в сыворотке крови концентрации остеокальцина и показателей липидного обмена (общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и коэффициента атерогенности). Определение показателей липидного обмена проводилось энзиматическим колориметрическим методом (реагенты производства High Technology Inc., США, на аппарате BioChemSA). Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле:  $КА = (\text{общий ХС} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}$ .

Для измерения концентрации остеокальцина в сыворотке крови использован количественный электрохемилюминесцентный метод с помощью аппарата Elecsys (Roche Diagnostics, Швейцария) тест-системами Cobas. В наборе используют два моноклональных антитела против антигенных детерминант N-Mid-фрагмента и N-концевого фрагмента. На результаты не влияет наличие непостоянного C-концевого фрагмента (43-49 аминокислот) остеокальцина. В методических рекомендациях, опубликованных компанией Roche, референсные значения представлены для женщин в период пре- и постменопаузы и мужчин. Разработке референсных значений концентрации данного костного маркера в детской популяции, до настоящего времени, уделялось совсем мало внимания. В литературе все чаще отмечаются трудности объективного подхода к анализу результатов, особенно у детей раннего возраста, поскольку особенности развития и адаптационные реакции, присущие растущему организму, могут существенно усложнять интерпретацию количественных показателей. Наше исследование, кото-

рое также включает и условно здоровых детей первого года жизни, позволит сделать вклад в разработку референтных значений концентрации сывороточного остеокальцина в данной возрастной группе.

Статистическую обработку полученных результатов выполнили с помощью методов вариационной статистики с использованием программы SPSS 17.0.

### Результаты и дискуссии

Среди обследованных пациентов преобладали мальчики (64,4%). По возрасту доминировали дети от 3 до 6 месяцев (61,8%). Средний возраст детей основной группы составил  $5,5 \pm 1,7$  месяцев, группы сравнения –  $4,9 \pm 2,1$  месяцев, группы контроля –  $6,2 \pm 1,5$  месяцев.

Известно, что витамин D стимулирует синтез остеокальцина (А. В. Плещева, Е. А. Пигарова, 2012 г.). С этой целью мы провели анализ состояния специфической профилактики рахита у обследованных детей, который продемонстрировал, что клинические проявления заболевания развивались даже в случае профилактического приема холекальциферола (500 МЕ). Средняя длительность приема профилактической дозы витамина D3 составила: в основной группе –  $3,7 \pm 0,5$  месяцев, в группе сравнения –  $3,1 \pm 0,7$  месяцев, в группе контроля –  $4,3 \pm 0,8$  месяцев. Специфическая профилактика рахита не проводилась у 10,7% детей основной группы и у 17,8% детей группы сравнения. На момент поступления в стационар лечебную дозу холекальциферола (2000 МЕ) получали 28,5% детей основной группы и 21,4% пациентов группы сравнения. Таким образом, особых различий по поводу влияния холекальциферола на синтез остеокальцина у детей основной группы и группы сравнения не зафиксировано, что позволило более качественно исследовать концентрацию сывороточного остеокальцина у детей с рахитом в зависимости от состояния физического развития.

Нами были рассмотрены особенности клинического течения рахита у обследованных детей. На основе проведенного анализа установлено, что у большинства детей

основной группы 26 детей (92,8%) и группы сравнения 24 ребёнка (85,7%) течение рахита было подострым. В клинической картине заболевания преобладала легкая степень тяжести витамин D-дефицитного рахита 23 ребёнка (82,15%) основной группы и 24 ребёнка (85,7%) группы сравнения. Среднетяжелый рахит был диагностирован у 17,85% и 14,3% детей, соответственно, основной группы и группы сравнения. Необходимо отметить, что не было зафиксировано клинических форм тяжелой степени рахита среди обследованных больных. Оценивая ассоциацию клинического течения рахита с уровнем сывороточного остеокальцина, было установлено статистически значимое отличие уровня сывороточного остеокальцина при сопоставлении легкой и средней степеней тяжести витамин D-дефицитного рахита у детей основной группы ( $p < 0,05$ ) и у пациентов группы сравнения ( $p < 0,05$ ).

Нами установлено, что снижение уровня остеокальцина в сыворотке крови отмечалось у детей как основной группы, так и группы сравнения, сравнительно с показателями детей из группы контроля. Средние величины концентрации данного маркера соответственно группам отвечали значениям  $44,56 \pm 12,85$  нг/мл,  $56,77 \pm 21,17$  нг/мл и  $86,92 \pm 22,52$  нг/мл,  $p < 0,05$  (табл. 1).

Анализ показателей липидного обмена у детей первого года жизни с рахитом показал, что дислипидемия за счет снижения ЛПВП имеет место при данной патологии независимо от показателей физического развития и достоверно ниже, чем у детей группы контроля ( $p < 0,05$ ). Как видно из таблицы, достоверные различия наблюдались между показателями у детей основной группы и заключаются в сравнительно более высоких значениях общего ХС, ТГ, ЛПНП, ЛПОНП и КА. Отмечена прямая корреляционная связь концентрации сывороточного остеокальцина с ЛПВП ( $r = 0,86$ ,  $p < 0,001$ ) у детей первого года жизни. Сильная обратная корреляционная связь выявлена между данным костным маркером и КА ( $r = -0,93$ ,  $p < 0,001$ ).

Согласно оценке физического развития обследованных детей выявлено, что у 35,8% детей основной группы

Таблица 1

#### Характеристика липидного спектра и остеокальцина сыворотки крови у детей первого года жизни с рахитом в зависимости от показателей физического развития

Показатель	Основная группа (n = 28)	Группа сравнения (n = 28)	Группа контроля (n = 20)
Остеокальцин (нг/мл)	$44,56 \pm 12,85^{\bullet}$	$56,77 \pm 21,17$	$86,92 \pm 22,52$
Общий ХС (моль/л)	$3,99 \pm 0,68^*$	$2,65 \pm 0,25$	$2,9 \pm 0,26$
ТГ (моль/л)	$1,45 \pm 0,3^*$	$0,78 \pm 0,23$	$0,74 \pm 0,28$
ЛПВП (моль/л)	$0,75 \pm 0,22^{\bullet}$	$0,77 \pm 0,17^{\bullet}$	$1,63 \pm 0,2$
ЛПНП (моль/л)	$2,53 \pm 0,48^{\bullet}$	$1,57 \pm 0,44$	$1,4 \pm 0,29$
ЛПОНП (моль/л)	$0,62 \pm 0,16^{\bullet}$	$0,35 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,11$
КА (ед.)	$3,8 \pm 0,65^{\bullet}$	$2,5 \pm 0,24$	$2,2 \pm 0,32$

Примечание: \* – достоверность различий между показателями у детей основной группы и группы сравнения ( $p < 0,05$ );

• – достоверность различий между показателями у детей исследуемых групп и группы контроля ( $p < 0,05$ ).

установлено ожирение, 32,1% детей имели избыточную массу тела и риск избыточной массы тела. При проведении анализа относительно значений остеокальцина в сыворотке крови, в зависимости от физического развития, у детей основной группы установлено, что более выраженная степень снижения его отмечается у детей с ожирением и избыточной массой тела сравнительно с детьми, которые имеют риск развития избыточной массы тела. Так, средние значения уровня данного показателя соответственно составляли  $39,43 \pm 11,87$  нг/мл,  $37,2 \pm 12,05$  нг/мл, и  $57,43 \pm 16,22$  нг/мл. При сопоставлении полученных данных по уровню сывороточного остеокальцина в зависимости от физического развития выявлено, что достоверные различия в средних значениях относительно группы сравнения отмечено у детей, имеющих ожирение и избыточную массу тела,  $p < 0,05$ .

### Выводы

Результаты нашего исследования позволяют предположить о причинно-следственной связи между ожирением и нарушением костного метаболизма у детей первого года жизни. Об этом свидетельствуют как выявленная связь дислипидемии с уровнем сывороточного остеокальцина, так и более низкие значения данного костного маркера у больных витамин D-дефицитным рахитом, которые имели ожирение и избыточную массу тела, сравнительно с детьми, физическое развитие которых соответствовало возрастной норме.

### References

1. Sukalo AV, Solntseva AV, Mikhno AG. Osteopeniya i osteoporoz v detskom vozraste (prichiny, diagnostika, printsipy lecheniya i profilaktika). Obzor literatury [Osteopenia and osteoporosis in children (causes, diagnosis, principles of treatment and prevention). Review of the literature]. *Reproduktivnoe zdorove v Belarusi [Reproductive health in Belarus]*. 2011;1:60-70.
2. Kishkun AA. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: uchebnoe posobie [Clinical laboratory diagnostic study guide: study guide]. M: Geotar media, 2010;976.
3. Pankratova YuV, Pigarova EA, Dzeranova LK. Vitamin K-zavisimye belki: osteokalcin, matriksnyy Gla-belok i ikh vnekostnye efekty [Vitamin K-dependent proteins: osteocalcin, matrix Gla-protein and not osseous effects]. *Ozhirenie i metabolizm [Obesity and metabolism]*. 2013;2(35):11-18.
4. Lee SW, Jo HH, Kim MR, et al. Association between obesity, metabolic risks and serum osteocalcin level in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(6):472-7.
5. Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Rać M, et al. Association between serum osteocalcin, adiposity and metabolic risk in obese children and adolescents. *Endokrynol Pol*. 2013;64(5):346-352.
6. Wang JW, Tang QY, Ruan HJ, et al. Relation between serum osteocalcin levels and body composition in obese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(6):729-732.
7. Turkina TI, Scherbakova MYu. Osobennosti dislipidemiy u detey [Features of dyslipidemia in children]. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]*. 2011;7(1):65-69.