

Маркери ендотеліальної дисфункції при інсулінорезистентності в дітей і підлітків

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):72–76;doi10.15574/PP.2014.60.72

Мета — вивчити маркери, які доцільно використовувати в діагностиці ендотеліальної дисфункції в дітей з інсулінорезистентністю.

Пацієнти та методи. Проведено визначення інсуліну, глюкози, оксиду азоту, L-аргініну, лептину, малонового діальдегіду, мікропротеїнурії, мікроальбумінурії, товщини інтима-медіа загальної каротидної артерії, підрахунок індексів HOMA-IR та Caro у 189 дітей віком 9–18 років, які сформували 2 групи: 1-а група — 54 дитини з інсулінорезистентністю, 2-а група — 135 дітей з нормальною чутливістю тканин до інсуліну.

Результати. Виявлено, що в дітей з генералізованим та абдомінальним ожирінням інсулінорезистентність діагностувалася вірогідно частіше, ніж у дітей з нормальною масою тіла ($p=0,032$). Показники вуглеводного метаболізму в дітей з інсулінорезистентністю вірогідно відрізнялись від параметрів дітей групи контролю. Рівень базального імунореактивного інсуліну крові в дітей 1-ї групи в 2,3 разу, базового рівня глюкози на 13,0% перевищував показник у дітей 2-ї групи. Найбільш суттєва різниця в показниках спостерігалась в індексі HOMA-IR та Caro. Вірогідна різниця в рівні оксиду азоту ($p=0,049$), як маркера ендотеліальної дисфункції, відмічалася в дітей 1-ї та 2-ї груп. L-аргінін у дітей 1-ї групи на 27,1% перевищував показник у дітей 2-ї групи, але рівня вірогідності не досягав. Рівень лептину в дітей 1-ї групи в 7,5 разу перевищував аналогічний показник у дітей 2-ї групи ($p=0,003$). Вірогідна різниця спостерігалась у значеннях малонового діальдегіду, який у дітей 1-ї групи був на 12,5% нижчим ($p=0,005$), ніж у дітей 2-ї групи. Мікроальбумінурія в дітей 1-ї групи на 15,5% перевищувала показник у дітей 2-ї групи ($p=0,630$). Мікропротеїнурія в дітей 1-ї групи на 3,6% перевищувала рівень у дітей 2-ї групи ($p=0,770$). Товщина інтима-медіа загальної каротидної артерії в дітей 1-ї групи не відрізнялась від аналогічного показника в дітей групи контролю.

Висновки. Інсулінорезистентність у дітей супроводжується розвитком ендотеліальної дисфункції, найбільш чутливими маркерами якої є оксид азоту та загальний лептин крові, що доцільно використовувати в діагностиці.

Ключові слова: маркери, ендотеліальна дисфункція, інсулінорезистентність, діти, підлітки.

Важливе значення в генезі соматичної патології надається структурі та функції ендотелію судин, який розглядається, з одного боку, як орган-мішень, що найбільш рано уражується при метаболічних захворюваннях, артеріальній гіпертензії (АГ), а з іншого — як чинник, що впливає на їх розвиток [9]. Ендотеліальна дисфункція (ЕД), потовщення та підвищення жорсткості судинної стінки створюють метаболічно- та ферментативно-активне середовище, яке вважається універсальним патогенетичним механізмом розвитку низки захворювань: АГ, метаболічного синдрому, серцево-судинних захворювань, хронічної хвороби нирок тощо [1, 14].

Ендотелій судин, представлений шаром клітин на базальній мембрані, які забезпечують функціональну рівновагу вазомоторних реакцій, проліферацію клітин, тромбоутворення, запалення та оксидативний стрес, підтримують непроникливість судинного бар'єру для клітин крові та плазмових білків. Ендотелій є важливим структурно-функціональним елементом судин і відіграє провідну роль у підтримці взаємовідносин між багатьма функціями організму — вазодилатацією і вазоконстрикцією, синтезом інгібіторів і промоторів росту, факторами, що попереджають або сприяють запальному процесу, анти- та прооксидантами [9, 13].

Предиктором розвитку ЕД та артеріальної жорсткості є індекс HOMA-IR як показник інсулінорезистентності (ІР) [1]. Патогенетичним зв'язком між ІР та ЕД слугує хронічне запалення, яке має млявий перебіг. Прозапальні цитокіни, синтез яких підвищений при ожирінні та ІР, утворюються переважно в гіпертрофованих адипоцитах, преадипоцитах та макрофагах. Вони стимулюють локальну продукцію С-реактивного білка в гладеньких м'язах судин, який відіграє безпосередню роль у розвитку ЕД з посиленням секреції вазоконстрикторів (ендотеліну та тромбоксану) і зниженням секреції вазодилаторів (оксиду азоту (NO) та простагліцину) [1].

Стимуляція інсуліном локальної ренін-ангіотензинової системи судин викликає підвищення NADPH-оксидазної активності, зниження біодоступності NO та поси-

лення продукції активних форм кисню [1]. Ангіотензин II, окислювальний стрес, ЕД, прозапальні цитокіни, молекули адгезії активують матриксні металопротеїнази, які викликають фрагментацію молекул еластину, деградацію базальної мембрани, міграцію клітин гладеньких м'язів та проліферацію інтими [12]. Через мітоген-активовану протеїнкіназу інсулін сприяє ушкоджуючим судинним процесам за рахунок стимуляції факторів росту: тромбоцитарного, інсуліноподібного, трансформуючого фактора росту Р, фактора росту фібробластів, що приводить до проліферації та міграції клітин гладеньких м'язів, до проліферації фібробластів судинної стінки, до накопичення позаклітинного матриксу. Ці процеси зумовлюють ремоделювання серцево-судинної системи, розвиток ЕД, втрату еластичності судинної стінки, порушення мікроциркуляції, прогресування атерогенезу [4].

В умовах ІР посилюється мітогенна дія інсуліну, яка також спричиняє проліферацію гладеньких м'язів судинної стінки [1].

Розвиток ЕД і підвищення артеріальної жорсткості є універсальною відповіддю тканин на хронічне підвищення рівня хімічного при гіперглікемії та ІР та запального стресу. Порушення вуглеводного обміну, ІР та ожиріння є важливими негемодинамічними компонентами ЕД та раннього судинного старіння [4].

Метаболічні порушення в ліпідному спектрі крові, вуглеводному обміні, гормональній, гомеостатичній, колоїдно-онкотичній, електrolітній рівновазі з накопиченням у сироватці крові патологічних складових чинять гістотоксичний вплив і є чинниками агресії до ендотелію судин [3, 5]. Вважають, що ЕД є інтегральною складовою синдрому ІР, що приводить до її посилення, збільшення реактивності судин, формування АГ, розвитку кардіоваскулярних ускладнень [6].

NO, ендотеліальний фактор релаксації — найбільш важлива субстанція, яка виробляється судинним ендотелієм для регуляції судинного тонуусу [8]. NO синтезується шляхом перетворення незамінної амінокислоти L-аргініну в L-цитрулін за участі конституціонального ферменту

ендотеліальної NO-синтази (eNOS), яка міститься в ендотеліальних клітинах і відповідає за синтез базального рівня NO та динамічну зміну рівня NO у відповідь на фізичні та хімічні впливи [22]. У подальшому NO окислюється послідовно до NO₂ та NO₃.

Участь лептину в ендотеліальній функції доведена наявністю рецепторів в ендотелії судин [20]. Korda M. et al. [16] встановили, що лептин у нормальних фізіологічних умовах у здорових осіб сприяє вивільненню з ендотелію судин NO та ендотеліну-1, тоді як в осіб з ожирінням та IP цей ефект не знайдено. За даними інших авторів, лептин здійснює інгібуючу дію на фактори дилатації судин – ендотеліальний синтез NO, з яким знаходиться у концентраційно залежному зворотному кореляційному зв'язку [20, 21], викликаючи гуморальну пресорну дію [16]. Підвищення рівня лептину супроводжується зменшенням L-аргініну в клітинах ендотелію судин [20].

При гіперлептинемії в клітинах ендотелію відбувається стимуляція утворення супероксиду (O₂⁻), який вступає в реакцію з NO з утворенням ONOO⁻ – пероксинитриту, тобто підвищення рівня лептину, притаманне IP, формує дисбаланс NO/ONOO⁻, що приводить до зниження рівня NO, розвитку окисного стресу та пероксидації [19, 25].

До гуморальних показників, що характеризують ендогенний синтез і біодоступність оксиду азоту відносять малоновий діальдегід та супероксиддисмутазу як маркери оксидативного стресу та гіперпероксидації [2, 8]. Зменшення оксидативного стресу та утворенню окислювальних радикалів зумовлюється зменшенням IP та токсичності гіперглікемії [18].

Ендотеліальна дисфункція пов'язана з потовщенням комплексу інтима-медіа, гіперплазією гладеньких м'язів судин, підвищенням вмісту колагену, деградацією еластину [1]. Європейське товариство гіпертензії (ESH) та Європейське товариство кардіології (ESC) [20] наголошують на необхідності визначення субклінічного ураження судин за допомогою дослідження товщини інтима-медіа (ТІМ) як сурогатного маркера в континуумі васкулярної патології. Існують дані відсутності вірогідності змін ТІМ і недоцільності її визначення в педіатрії [7].

Одним із ранніх проявів генералізованого ураження ендотелію судин із порушенням його проникливості й безпосередньо судин клубочкового апарату нирок є мікроальбумінурія (МАУ). Чисельними дослідженнями доведено, що МАУ є інформативними маркерами ДЕ та гіпертензивного ураження нирок у дорослій популяції [3, 11, 15, 17]. Механізм появи МАУ полягає в надзвичайній чутливості нирок до дії вазоконстрикторів і вазодилататорів. При ослабленні захисних функцій NO виникає внутрішньоклубочкова гіпертензія, з'являється МАУ, підвищується артеріальний тиск, розвивається дисметаболічна нефропатія [10]. Наголошується на відсутності вірогідних змін у показниках МАУ у дітей і заперечується доцільність її використання в педіатрії [7].

Ендотеліальна дисфункція виявляється в дорослих пацієнтів за традиційними добре вивченими параметрами, тоді як у дітей значущість окремих маркерів розвитку ЕД досліджена недостатньо.

Мета роботи – вивчити маркери ЕД – NO, L-аргінін, малоновий діальдегід, МАУ, мікропротеїнурію, лептин, ТІМ каротидних артерій у дітей з IP.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням знаходились 189 дітей віком 9–18 років, які сформували 2 групи: 1-ша група – 54 дитини з IP, 2-га група – 135 дітей з нормальною чутливістю до інсуліну. Групи не відрізнялись за віковою та статевими ознаками. Вік дітей 1-ї групи становив 15,0 [12,0–16,0] року, 2-ї групи – 15,0 [12,0–17,0] року.

Вміст глюкози в сироватці крові визначали глюкозооксидазним методом. Для вивчення базального імунореактивного інсуліну в крові використовували метод твердофазного імунферментного аналізу (реактив Insulin Enzyme Immunoassay Kit фірми DRG Instruments GmbH, Germany) на автоматичному імунферментному аналізаторі Tecan Sunrise (Австрія) та Stat Fax 1904.

Індекс HOMA-IR вираховували за формулою: [глюкоза натще (ммоль/л) x інсулін натще (мкОд/мл): 22,5 (у.од).

Для підрахунку індексу Саго використовували формулу:

[глюкоза (ммоль/л) / інсулін (мкОд/мл)] (у.од).

Ознакою IP вважали значення індексу HOMA-IR понад 2,77 у.о. та індексу Саго менше 0,33 у.од.

Визначення NO за метаболітами NO₂ та NO₃ у сироватці крові проводили колориметричним методом непрямой фотометричної специфічної кольорової реакції з реактивом Гресса, при довжині хвилі 540 нм на біохімічному аналізаторі Stat Fax 1904 (спектрофотометр) за методом Green L.C., et al. 1982.

Визначення вмісту вільного L-аргініну в сироватці крові проводили спектрофотометричним біохімічним методом на спектрофотометрі при λ 500 нм за методом Веремєнка К.Н. та ін. (1988). Нормою L-аргініна в крові вважають 19,84±0,44 мкг/мл.

Визначення лептину, як регулятора жирового обміну проводили ензимним імунозв'язуючим імуносорбентним методом, побудованим на принципі сандвіча з використанням реактивів Leptin Sandwich фірма DRG ELISA на імунферментному аналізаторі Tecan Sunrise (Австрія) та Stat Fax 1904.

Малоновий діальдегід у сироватці крові досліджували реакцією з тіобарбітуровою кислотою. Оптичну густину розчину визначали електрофотометрично при 523 нм за Тимурбулатовим М.А. та ін. (1981).

Мікроальбумінурії в ранішній порції сечі визначали кількісним методом за допомогою твердофазового імунферментного аналізу з використанням набору DRG Tec

Таблиця 1

Частота діагностики інсулінорезистентності в дітей залежно від ступеня вгодованості та артеріального тиску

Показник	Діти з інсулінорезистентністю n=54	Діти з нормальною чутливістю до інсуліну n=135
Надлишкова маса тіла, n (%)	21(30,9)*	47(69,1)*
Генералізоване ожиріння, n (%)	22(42,3)	30(57,7)
Абдомінальне ожиріння, n (%)	27(41,5)	38(58,5)
Первинна артеріальна гіпертензія, n (%)	3(13,6)*	19(86,4)*
Здорові діти з нормальною масою тіла, n (%)	7(14,9)*	40(85,1)*

Примітка: * – розбіжність значуща (p<0,05) при порівнянні 1-ї та 2-ї групи.

Таблиця 2

Вірогідність діагностики інсулінорезистентності в дітей з різним ступенем і характером жиронакопичення та наявністю артеріальної гіпертензії (р)

Показник	Надлишко- ва маса тіла	Генералі- зова- не ожиріння	Абдомі- нальне ожиріння	Первинна артеріальна гіпертензія	Здорові діти з нормальною масою тіла
Надлишкова маса тіла	1,0	0,475	0,404	0,273	0,134
Генералізоване ожиріння	0,475	1,0	1,0	0,110	0,032*
Абдомінальне ожиріння	0,404	1,0	1,0	0,119	0,026*
Первинна артеріальна гіпертензія	0,119	0,110	0,119	1,0	1,0
Здорові діти з нормальною масою тіла	0,134	0,032*	0,026*	1,0	1,0

Примітка: * – вірогідність показника $p < 0,05$ при порівнянні підгруп дітей з різним ступенем і характером накопичення жиру та наявністю первинної артеріальної гіпертензії.

Таблиця 3

Параметри вуглеводного обміну в дітей з інсулінорезистентністю та нормальною чутливістю до інсуліну, Me (25-й; 75-й перцентиль)

Параметри	1-а група n=54	2-а група n=135
Базальний імунореактивний інсулін, мОд/мл	16,6 (14,2–22,5)*	7,3 (1,8–9,6)*
Базальна глюкоза, ммоль/л	5,2 (4,5–5,6)*	4,6 (4,0–5,2)*
НОМА-IR, у.од.	3,76 (3,2–4,78)*	1,47 (0,47–1,91)*
Індекс Саго, у.од.	0,32 (0,21–0,38)*	0,67 (0,46–2,2)*

Примітка: * – розбіжність значуща ($p < 0,0001$) при порівнянні 1-ї та 2-ї груп.

GmbH, Німеччина. МАУ діагностували при рівні екскреції альбуміну з сечею в межах 30–300 мг/л, нормальбуміну-рцію – менше 20 мг/л.

Визначення мікропротеїнуриї проводили фотометричним колориметричним методом із пірогалоловим червоним із використанням набору Белок-ПГК-Ново (Росія) на аналізаторі Белур 600. Нормальними величинами протеїну в сечі були значення до 0,120 г/л або до 0,141 г/добу.

Аналіз морфометричних і кінетичних показників загальної сонної артерії здійснювали за даними сонографії, яку проводили на ультразвуковому сканері TOSHIBA XARIO (Японія) секторним датчиком 2 Мг за стандартною методикою згідно з рекомендаціями Американської Асоціації ехокардіографії. Дослідження проводили в положенні лежачи на лівому боці після 15-хвилинного відпочинку.

Отриманий матеріал статистично аналізували за допомогою інтегрованих систем STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc, USA). Для парного міжгрупового порівняння кількісних показників при параметричному розподілі використовували T-test Student (a), при непараметричному розподілі – U-критерій Манна–Уїтні. Результати представлені у вигляді медіани із зазначенням інтерквартильного розмаху (25 та 75-й перцентиль). З метою з'ясування кореляційних зв'язків визначали критерій r (непараметричний тест Спірмена). Для визначення зв'язку між

якісними характеристиками застосовували критерій Фішера. Вірогідними вважались показники при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Інсулінорезистентність виявлено у 54 (28,6%) з 189 обстежених дітей. З них у 21 (30,9%) із 68 дітей з надлишковою масою тіла, у 22 (42,3%) з 52 дітей з генералізованим ожирінням, у 27 (41,5%) з 65 дітей з абдомінальним ожирінням, у 3 (13,5%) з 22 дітей з первинною АГ та у 7 (14,9%) з 47 здорових дітей з нормальною масою тіла та артеріальним тиском (табл. 1). У дітей з первинною АГ і здорових дітей з нормальною масою тіла та артеріальним тиском ІР діагностовано вірогідно рідше, ніж нормальну чутливість до інсуліну.

Виявлено, що в дітей з генералізованим та абдомінальним ожирінням ІР діагностовано вірогідно частіше, ніж у дітей з нормальною масою тіла та первинною АГ ($p_1 = 0,032$ та $p_2 = 0,026$ відповідно) (табл. 2).

Індекс маси тіла (ІМТ) у дітей з ІР на 8,5% ($p = 0,019$) перевищував ІМТ дітей 2-ї групи, показники ІМТ становили 24,8 (21,8–28,5) $\text{кг}/\text{м}^2$ та 22,8 (19,4–26,3) $\text{кг}/\text{м}^2$ відповідно. Обвід талії в дітей 1-ї групи [81,0 (74,0–89,0)] см на 6,5% перевищував обвід талії дітей 2-ї групи [76,0 (68,0–86,0)] см ($p = 0,026$).

Показники вуглеводного метаболізму в дітей з ІР вірогідно відрізнялись від параметрів дітей групи контролю.

Таблиця 4

Показники маркерів ендотеліальної дисфункції в дітей з інсулінорезистентністю та нормальною чутливістю тканин до інсуліну, Me (25-й; 75-й перцентиль)

Показник	1-а група n=54	2-а група n=135
НО, кмоль/л	2,1 (1,8–2,4)	2,2 (1,9–3,0)*
L-аргінін, мкг/мл	55,3 (32,4–72,4)	43,5 (28,7–67,8)
Лептин, нг/мл	16,6 (10,1–25,5)	2,2 (1,9–25,5)*
Малоновий діальдегід, нмоль/л	75,5 (67,0–83,0)	85,0 (74,0–97,0)*
МАУ, мг/л	5,14 (3,53–12,17)	4,47 (2,76–11,37)
Мікропротеїнурія, мг/л	0,057 (0,029–0,111)	0,055 (0,032–0,101)
Товщина інтима-медіа загальної сонної артерії, мм	0,6 (0,5–0,6)	0,6 (0,6–0,7)

Примітка: * – розбіжність значуща ($p < 0,05$) при порівнянні 1-ї та 2-ї груп.

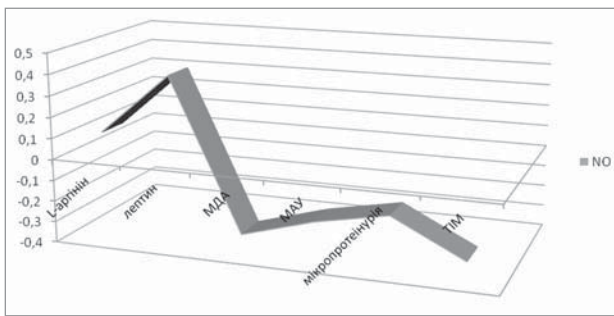


Рис. Кореляційна залежність за непараметричним критерієм г-тесту Спірмена між оксидом азоту та запропонованими маркерами ендотеліальної дисфункції

Рівень інсуліну крові в дітей 1-ї групи в 2,3 разу був вищим, ніж у дітей 2-ї групи (табл. 3). Базовий рівень глюкози в дітей 1-ї групи на 13,0% перевищував показник у дітей 2-ї групи. Найбільш суттєва різниця в показниках спостерігалась в індексі НОМА-IR в 2,6 разу та індексі Саго в 2,1 разу в дітей 1-ї та 2-ї груп.

Вірогідна різниця в рівні NO ($p=0,049$) як маркері ЕД спостерігалась у дітей 1-ї та 2-ї груп (табл. 4). L-аргінін у дітей 1-ї групи на 27,1% перевищував показник у дітей 2-ї групи, але рівня вірогідності не досягав. Рівень лептину в дітей 1-ї групи в 7,5 разу перевищував аналогічний показник у дітей 2-ї групи ($p=0,003$).

Вірогідна різниця виявлена в значеннях малонового діальдегіду, який у дітей 1-ї групи був на 12,5% нижчим ($p=0,005$), ніж у дітей 2-ї групи, що не відповідає даним літератури інтенсифікації вільнорадикального перекисного окислення та підвищення рівня малонового діальдегіду зі збільшенням рівня глюкози та формуванням ІР [8, 11].

Рівень МАУ в дітей 1-ї групи на 15,5% перевищував показник у дітей 2-ї групи ($p=0,630$). Мікропротеїнурія в дітей 1-ї групи на 3,6% була вищою порівняно з дітьми 2-ї групи ($p=0,770$).

Товщина інтима-медіа загальної сонної артерії в дітей 1-ї групи не відрізнялася від аналогічного показника в дітей групи контролю ($p=0,480$), що відповідає даним літератури [7].

ЛІТЕРАТУРА

1. Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома с параметрами клеточного и сосудистого старения / И.Д. Стражеско, О.Н. Ткачева, Д.У. Акашева [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2014. — № 6 (110). — С. 30—34.
2. Вплив симвастатину на гуморальні показники, пов'язані з метаболізмом оксиду азоту / В.І. Волков, Т.М. Бондар, Л.М. Яковлева [та ін.] // Матеріали XV з'їзду терапевтів України, м. Київ, 22—23 квітня 2004 р. — Київ : СПД Коляда О.П., 2004. — С. 33—34.
3. Коренев Н.М. Состояние почечного кровотока и эндотелиальная функция почек у подростков с артериальной гипертензией и гиперурикемией / Н.М. Коренев, И.Н. Бессонова // Перинатология и педиатрия. — 2014. — № 2 (58). — С. 80—84.
4. Леженко Г.А. Факторы формирования артериальной гипертензии у детей с ожирением / Г.А. Леженко, К.В. Гладун, Е.Е. Пашкова // Дитячий лікар. — 2011. — № 3 (10). — С. 23—34.
5. Малюкова Н.Г. Про частоту сполученої патології у хворих ішемічною хворобою серця. Матеріали Ювілейного VIII з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства, м. Івано-Франківськ, 21—22 квітня 2005 р. — Івано-Франківськ, 2005. — С. 79—80.
6. Маркеры метаболического синдрома у подростков с артериальной гипертензией / И.В. Плотникова, Т.Е. Сулова, Н.М. Желтоногова [и др.] // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 3. — С. 39—43.
7. Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов: сб. / под ред. Оганова Р.Г. — 2-е изд. — Москва: Изд-во «Силиция-Полиграф», 2009. — С. 106—147.
8. Пікас О.Б. Роль оксиду азоту і його метаболітів в організмі людини та у розвитку патологічних процесів / О.Б. Пікас, В.І. Петренко // Acta Medica Leopoliensia. — 2007. — Vol. 12, № 3—4. — С. 114—118.
9. Проблема патогенезу гіпертонічної хвороби. Сучасний погляд та ключові механізми / С.М. Коваль, М.Ю. Пенькова, О.В. Мисниченко, О.М. Литвинова // Експериментальна та клінічна медицина. — 2010. — № 4 (49). — С. 49—54.
10. Пхакадзе О.Г. Вміст оксиду азоту і ендотеліну-1 у плазмі крові хворих на цукровий діабет 1 типу з різними стадіями діабетичної нефропатії / О.Г. Пхакадзе // Ендокринологія. — 2008. — Т. 13, № 2. — С. 220—226.
11. Ребров А.П. Взаимосвязи функционального состояния почек и эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией / А.П. Ребров, А.Л. Куклина // Клиническая нефрология. — 2012. — № 5—6. — С. 19—23.
12. Старение сосудов: основные признаки и механизмы / И.Д. Стражеско, Д.У. Акашева, Е.Н. Дудинская [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2012. — № 4. — С. 93—100.

Таким чином, із досліджених ознак ЕД у дітей з ІР може використовуватись NO і загальний лептин крові, які вірогідно були вищими в дітей 1-ї групи порівняно з дітьми групи контролю.

Виявлено вірогідний кореляційний зв'язок між індексом НОМА-IR та NO ($r=0,620$; $p=0,010$), НОМА-IR та лептином ($r=0,318$; $p=0,031$), що вказує на залежність ендотеліальної функції, ідентифікованої за NO та лептином, від ІР у дітей. Більш тісна кореляція виявлена між імунореактивним інсуліном та NO ($r=0,76$; $p=0,001$), імунореактивним інсуліном та лептином ($r=0,391$; $p=0,007$).

Вірогідна кореляційна залежність між базальним рівнем глюкози та NO ($r=-0,227$; $p=0,166$), глюкози та лептином ($r=-0,197$; $p=0,189$) та іншими маркерами ЕД у дітей не виявлена.

Для підтвердження імовірності використання запропонованих ознак в якості маркерів ЕД у дітей вивчено кореляційну залежність NO як стандарту ендотеліальної функції з іншими показниками. Виявлено, що лише загальний лептин знаходився у високому вірогідному зв'язку з NO ($r=0,40$), тоді як кореляційна залежність NO з іншими запропонованими маркерами ендотеліальної функції не досягала рівня вірогідності і становила: NO та МДА ($r=-0,32$), NO та МАУ ($r=-0,22$), NO та мікропротеїнурія ($r=-0,15$), ТІМ ($r=-0,32$) (рис.).

Таким чином, встановлено вірогідну залежність показників вуглеводного обміну та ІР за даними базальної інсулінемії та НОМА-IR з показниками ендотеліальної функції. Виявлено найбільш чутливі маркери ЕД у дітей з ІР — NO та лептин, які можливо використовувати в діагностиці ЕД.

Питання верифікації маркерів ЕД у дітей з ІР потребує подальшого дослідження, в силу непересічного значення синдрому ІР у виникненні метаболічної та серцево-судинної патології в дітей та необхідності її ранньої діагностики.

Висновки

Інсулінорезистентність в дітей супроводжується розвитком ЕД.

Найбільш чутливими маркерами ЕД у дітей з ІР виявлені NO та загальний лептин, які щільно асоційовані з базальним інсуліном та ІР за даними НОМА-IR, що доцільно використовувати в діагностиці.

13. Сучасні методи вивчення ендотеліальної дисфункції у дітей / Н.І. Гончаренко, І.С. Лукьянова, Б.А. Тарасюк [та ін.] // Перинатология и педиатрия. — 2006. — № 1 (25). — С. 53—55.
14. Ципкун В.А. Стан ендотеліальної функції у вагітних при універсальній діабетичній ангіопатії / В.А. Ципкун // Перинатология и педиатрия. — 2012. — № 3 (51). — С. 10—12.
15. Шарипова Г.Х. Особенности поражения почек при артериальной гипертензии с наличием и отсутствием метаболического синдрома / Г.Х. Шарипова, И.Е. Чазова // Российский кардиологический журнал. — 2008. — № 6. — С. 25—28.
16. Adipose tissue as endocrine organ: from theory to practice / M.H. Fonseca-Alaniz, J. Takada, M.I. Alonso-Vale, F.B. Lima // J. Pediatr (RioJ). — 2007. — Vol. 83 (5 Suppl.). — P. 192—203.
17. Beta-2 microglobulin as a predictor of peripheral arterial disease in diabetes: the effect of estimated glomerular filtration / P. Rheeder [et al.] // Jemds. — 2012. — Vol. 17, № 3. — P. 141—144.
18. Le Lay S. Oxidative stress and pathologies: from a adipocentric point of view / S. Le Lay, G. Simard, M.C. Martinez, R. Andriantsitohaina // Oxid. Med. Cell. Longev. — 2014. — 908539.
19. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein — 1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via lipoprotein kinase A. / S.I. Yamagishi, D. Edelstein, X.L. Du [et al.] // J. Biol. Chem. — 2001. — Vol. 276. — P. 25096—25100.
20. Leptin-induced endothelial dysfunction in obesity / M. Korda, R. Kubart, S. Patton, T. Malinski // Am. J. Physiol. Heart. Cir. Physiol. — 2008. — Vol. 259 (4). — P. 1514—1521.
21. Leptin-induced endothelial dysfunction is mediated by sympathetic nervous system activity / J. Wang, H. Wang, W. Luo, C. Guo [et al.] // J. Am. Heart. Assoc. — 2013. — № 2. — e000299.
22. Loscalzo J. L-arginine and atherothrombosis / J. Loscalzo // J. Nutr. — 2004. — Vol. 134. — P. 2798—2800.
23. Mancia G. Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak // J. Hypertens. — 2007. — Vol. 25 (6). — P. 1105—1187.
24. Standi E. Etiology and consequences of metabolic syndrome / E. Standi // Eur. Heart. Journal. — 2005. — Vol. 7. — Suppl. D. — P. 10—13.
25. Wolin M.S. The sources of oxidative stress in the vessel wall / M.S. Wolin, M. Ahmed, S.A. Gupte // Kidney Int. — 2005. — Vol. 67. — P. 1659—1661.

Маркеры эндотелиальной дисфункции при инсулинорезистентности у детей и подростков

Н.Н. Громнацкая, Е.Я. Скляр, И.С. Фоменко

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Цель — изучить маркеры, которые целесообразно использовать в диагностике эндотелиальной дисфункции у детей с инсулинорезистентностью.

Пациенты и методы. Проведено определение инсулина, глюкозы, оксида азота, L-аргинина, лептина, C-реактивного протеина, мочевой кислоты, малонового диальдегида крови, микропротеинурии, микроальбуминурии, толщины интима-медиа общей каротидной артерии, подсчет индексов HOMA-IR и Caro у 189 детей в возрасте 9–18 лет, которые сформировали 2 группы: 1-я группа — 54 ребенка с инсулинорезистентностью, 2-я группа — 135 детей с нормальной чувствительностью тканей к инсулину.

Результаты. Выявлено, что у детей с генерализованным и абдоминальным ожирением инсулинорезистентность диагностировалась достоверно чаще, чем у детей с нормальной массой тела ($p=0.032$). Показатели углеводного метаболизма у детей с инсулинорезистентностью достоверно превышали параметры у детей группы контроля. Уровень базального иммунореактивного инсулина крови у детей 1-й группы в 2,3 раза был выше аналогичного показателя у детей 2-й группы. Базальный уровень глюкозы у детей 1-й группы на 13,0% превышал показатель у детей 2-й группы. Наиболее существенная разница в показателях наблюдалась в индексе HOMA-IR та Caro.

Достоверная разница в уровне оксида азота крови ($p=0.049$), как маркера эндотелиальной дисфункции, наблюдалась у детей 1-й и 2-й групп. L-аргинин крови у детей 1-й группы на 27,1% превышал показатель у детей 2-й группы, но уровня достоверности не достигал. Концентрация общего лептина крови у детей 1-й группы в 7,5 раза превышала аналогичный показатель у детей 2-й группы ($p=0.003$). Достоверная разница наблюдалась в значении малонового диальдегида крови, который у детей 1-й группы был на 12,5% меньше ($p=0.005$), чем у детей 2-й группы. Микроальбуминурия у детей 1-й группы на 15,5% превышала показатель у детей 2-й группы ($p=0.630$). Микропротеинурия у детей 1-й группы на 3,6% превышала уровень у детей 2-й группы ($p=0.770$). Толщина интима-медиа общей каротидной артерии у детей 1-й группы не отличалась от аналогичного показателя у детей группы контроля.

Выводы. Инсулинорезистентность у детей сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции, наиболее чувствительными и информативными маркерами которой являются оксид азота и общий лептин, что рационально использовать в диагностике.

Ключевые слова: маркеры, эндотелиальная дисфункция, инсулинорезистентность, дети, подростки.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2014.4(60):72–76;doi10.15574/PP.2014.60.72

Endothelial dysfunction markers in insulin resistance in children and adolescents

N.M. Gromnatska, Ye.Ya. Sklyarov, I.S. Fomenko

Daniilo Halitskiy Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Purpose — to study markers of endothelial dysfunction in children with insulin resistance.

Patients and methods. Children (189) aged from 9 to 18 years were examined. They formed 2 groups: 1 group — 54 children with insulin resistance, 2 group — 135 children with normal insulin sensitivity. Insulin, glucose, nitric oxide, L-arginin, leptin, malon dialdehyd, microproteinuria, macroalbuminuria, arteria carotis intima-media thickness, HOMA-IR and Caro were studied.

Results. In children with general and abdominal obesity insulin resistance is diagnosed more often than in children with normal body mass ($p=0.032$). Carbohydrate metabolic data in children with insulin resistance sensitively differs from data of control group children. Fasting insulin concentration in children of the 1 group was 2.3 times higher than in children of the 2 group. Concentration of fasting glucose in children of the 1 group was on 13.0% higher than in children of the 2 group. The most sensitively difference was between index HOMA-IR and index Caro in children of 1 group and 2 group.

Sensitively difference was detected in marker of endothelial dysfunction nitric oxide concentration ($p=0.049$) in children of 1 group and 2 group. L-arginine in children of 1 group was on 27.1% higher, than in children of the 2 group. Leptin concentration in children of the 1 group was 7.5 times higher than in children of the 2 group ($p=0.003$). Sensitively difference was detected in malon dialdehyd, which on 12.5% was lower ($p=0.005$) in children of the 1 group than in 2 group. Microalbuminuria in children of the 1 group on 15.5% was higher than in children of the 2 group ($p=0.630$). Microproteinuria in children of the 1 group on 3.6% was higher than in children of the 2 group ($p=0.770$). Intima-media thickness of common arteria carotis did not differ in 2 groups.

Results. Insulin resistance in children causes endothelial dysfunction, which most sensitively markers are nitric oxide and total leptin in blood, that may be used as diagnostic criterions.

Key words: markers, endothelial dysfunction, insulin resistance, children, adolescents.

Сведения об авторах:

Громнацкая Наталья Николаевна — доц. каф. поликлинического дела, семейной медицины и дерматологии, венерологии Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 69б; тел. раб. (032) 262-72-08.

Скляр О. Я. — каф. поликлинического дела, семейной медицины и дерматологии, венерологии Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 69б

Фоменко И. С. — каф. поликлинического дела, семейной медицины и дерматологии, венерологии Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 69б

Статья поступила в редакцию 18.08.2014 г.