

MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CHILDREN WITH OBESITY

E.F.Ibragimova¹  L.M.Garifullina¹ 

1. Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan.

Abstract.

Endothelial dysfunction plays a leading role in the progression of cardiovascular disease in children with obesity. The article discusses the prognostic values of early markers of endothelial dysfunction in children with obesity. **The aim of the study:** to study early markers of endothelial dysfunction in children and adolescents with abdominal obesity to predict the development of cardiovascular risk. **Materials and methods:** A total of 56 obese children aged 10-18 years were examined on an outpatient basis. Anthropometric, general clinical and biochemical studies of the lipid and carbohydrate spectrum were performed in all study groups. The levels of leptin, trimethylamine-N-oxide (TMAO) and von Willebrand factor (vWF) were determined in plasma by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Study results:** A close relationship between severe obesity in children with hyperleptinemia and leptin resistance was revealed. The highest values of the von Willebrand factor content and TMAO level were found in children with abdominal obesity. In children with a uniform type of obesity, these indicators had moderate values. **Conclusion:** Leptin resistance, elevated levels of TMAO and von Willebrand factor lead to endothelial dysfunction and, accordingly, a high risk of developing cardiovascular pathology in children with abdominal obesity.

Key words: endothelial dysfunction, children, abdominal obesity, leptin, trimethylamine N-oxide, von Willebrand factor.

В последние десятилетия рост числа детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением сигнализирует о серьезной проблеме здравоохранения. Прогрессирование дисфункции эндотелия и формирование метаболического синдрома ассоциировано с избыточной массой тела и ожирением в раннем возрасте. Проявление эндотелиальной дисфункций связано с нарушением функций эндотелия, связанных с провоспалительным состоянием, уменьшением вазодилатации и протромботических показателей [1]. Хроническое субклиническое воспаление при ожирении вызывает ряд нарушений, связанных с эндокринными и паракринными эффектами производных адипоцитов, которые повреждают сосудистый эндотелий и способствуют развитию эндотелиальной дисфункции с последующим формированием артериальной гипертензии. Основными факторами, участвующими в нарушении функций эндотелия при ожирении являются воспаление жировой ткани, резистентность к инсулину и лептину, гиперлептинемия и окисленный липопротеин низкой плотности [6, 12].

В свою очередь эндотелиальная дисфункция и связанное с ней развитие ригидности сосудов является начальным этапом развития атеросклеротических изменений, которые повышают риск развития патологии сердечно-сосудистой системы.

Цель исследования: изучение ранних маркеров эндотелиальной дисфункции у детей и подростков с абдоминальным ожирением для прогнозирования формирования кардиоваскулярного риска

Материалы и методы исследования. Амбулаторно в семейной поликлинике №8 города Самарканда было обследовано 56 детей с экзогенно-конституциональным ожирением в возрасте от 10 до 18 лет. Основную группу составили 32 мальчиков и 24 девочек. Контрольная группа включала 30 здоровых детей с нормальной массой тела аналогичного возраста. Критериями исключения являлись вторичное ожирение, генетическое заболевание, хронические заболевания, врожденная эндокринная патология, ожирение IV степени. На основании реко-

мендации ВОЗ ставился диагноз ожирения, с рассчитыванием стандартного отклонения – SD (standart deviation) ИМТ с помощью программы WHO Anthro (ВОЗ, 2009). Степень ожирения определялась согласно классификации, предложенной В.А. Петерковой и соавт. (2014). Были сформированы 2 группы: I группу составили 30 детей с равномерным типом ожирения I-III степени, вторая включала 26 детей с абдоминальным типом ожирения I-III степени. В группах дети были сопоставимы по возрасту ($p>0,05$) и гендерному составу ($p>0,05$). Всем детям проводилась антропометрия, клинические и лабораторные методы исследования. Антропометрия включала измерение массы тела, роста, окружности талии и бедер. Полученные данные физического развития оценивались в соответствии со сводными центильными таблицами распределения роста и массы тела в зависимости от возраста и пола, рекомендованные ВОЗ для детей в возрасте от 5 до 19 лет.

В лабораторное исследование было включено изучение показателей липидного и углеводного спектра. Забор венозной крови проводился строго натощак после 12-часового голодания. Свежая сыворотка крови использовалась для проведения биохимических анализов. Биохимические параметры крови и липидного спектра определялись на анализаторе Cobas Integra 400 (США) с использованием реактивов «Roche Diagnostics» (Германия). Определение лептина, триметиламин-N-оксида (ТМАО) и фактора фон Виллебранда (vWF) проведено иммуноферментным методом на анализаторе Rayto RT -6500 (Корея), с помощью тест систем Human LEPTIN ELISA Kit (производства Elabscience USA), Human ТМАО (Trimethylamine-N-oxide) ELISA Kit, Human vWF (Von Willebrand Factor) ELISA Kit (производства ELK Biotechnology USA). Для иммуноферментного анализа использовали плазму, замороженную при температуре -200°C . Статистическая обработка данных проводилась с помощью прикладного пакета STATISTICA for Windows.

Результаты исследования. Антропометрические данные указывали на достоверные различия по массе тела группах исследований. Статистических различий не было выявлено по возрасту и гендерному признаку.

При сравнительной оценке показателей углеводного обмена в зависимости от наличия или отсутствия висцерального ожирения была выявлена тесная связь частоты нарушений углеводного спектра со степенью ожирения. Показатели углеводного обмена были более высокими во II группе исследуемых детей с абдоминальным ожирением. Так, тощаковая гипергликемия была выявлена у 9 (34,6%) детей второй группы и 5 (16,6%) детей I группы. Результаты стандартного глюкоз толерантного теста указывают на наличие скрытого характера нарушения углеводного обмена у детей с абдоминальным ожирением, которое было определено у 11 (42,3%) детей. При этом у 7 (15,3%) детей с абдоминальным ожирением было отмечено сочетание гипергликемии натощак гликемией через 2 часа после нагрузочного теста с глюкозой. Нарушение толерантности к глюкозе в I группе выявлена у 8 (26,6%) детей ($p<0,05$). Высокий гликированный гемоглобин был выявлен у 9 (34,6%) детей II группы с абдоминальным ожирением и у 7 (23,3%) детей I группы. При этом было отмечено превышение частоты повышения уровня гликированного гемоглобина у детей II группы, чем у детей I группы и у 2 детей 7,6% случаев, этот показатель был единственным поражением углеводного метаболизма у детей с абдоминальным ожирением.

Также показатели иммунореактивного инсулина были высокими у 12 (46,1%) детей II группы, при этом показатель индекса IP HOMAR у 9 (34,6%) детей превышал пороговое значение в 3,2, что указывало на наличие у данной группы детей инсулинорезистентность. Средние показатели углеводного обмена были в пределах нормы во всех группах наблюдения, при этом показатели детей с абдоминальным типом ожирения статистически превышали уровень детей с равномерным типом и детьми группы контроля (таблица 1).

Анализируя частоту встречаемости нарушений показателей липидного обмена выявлено, что снижение фракции холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) было из наиболее часто встречающихся нарушений липидного спектра. У детей с абдоминальным ожирением понижение данного показателя встречалось чаще и наблюдалось у 10 детей (38,4%), в сравнении с детьми без абдоминального типа ожирения (6 детей – 20%; $p<0,05$).

Также достоверно различалась частота встречаемости гипертриглицеридемии, так в I группе отмечено у 4 детей (13,3%), а во II группе у детей с абдоминальным ожирением – у 8 детей (30,7%) ($p<0,05$). В группе детей с нормальной массой тела данный показатель был выявлен у 1 ребенка (3,33%), что может указывать на ранний признак развития гиперхолестеринемии во взрослом периоде, даже у лиц с нормальной массой тела.

Таблица-1

Показатели углеводного и липидного обменов у детей сравниваемых групп

Показатели	I группа с равномерным типом ожирения n= 30	II группа с абдоминальным типом ожирения n= 26	Группа контроля n= 30
Глюкоза натощак; ммоль/л	4,96±0,09 $P1<0,001$	5,20±0,11 $P1<0,001$	4,02±0,13
Глюкоза через 120' после нагрузки	7,32±0,11 $P1<0,001$	7,53±0,12 $P1<0,001$	6,38±0,09
Гликированный гемоглобин (HbA1c ;%)	5,06±0,11 $P1<0,001$	5,52±0,12 $P1<0,001$; $P2<0,003$	4,48±0,08
Инсулин (пмоль/л)	45,02±4,26 $P1<0,001$	60,78±4,42 $P1<0,001$; $P2<0,001$	17,45±0,80
Индекс ИР НОМА R (ус. ед)	1,54±0,17 $P1<0,0000$	2,0±0,18 $P1<0,001$; $P2<0,05$	0,45±0,01
Гипертриглицеридемия	1,00±0,05	1,28±0,06 $P1<0,002$; $P2<0,03$	0,78±0,03
Гиперхолестеринемия	3,77±0,14 $P1<0,001$	4,38±0,18 $P1<0,001$; $P2<0,03$	2,87±0,15
Низкий уровень ХС ЛПВП	1,19±0,01 $P1<0,0000$	1,11±0,02 $P1<0,0000$; $P2<0,000$	1,36±0,01
Высокий уровень ХС ЛПНП	3,22±0,13 $P1<0,0000$	3,84±0,19 $P1<0,0000$; $P2<0,01$	2,34±0,07

Примечание: $P1$ – по сравнению с группой контроля; $P2$ – различия между I и II группой.

Повышение показателей общего холестерина было выявлено у 4 детей (13,3%) I группы, у 5 детей (19,2%) во II группы и фракции холестерина липопротеидов низкой плотности - у 5 детей (16,6%) в I группы, 7 детей (26,9%) в II группы, и зависело от наличия абдоминального ожирения.

Значения среднего уровня липидов крови, во всех группах не выходили за пределы нормы, но все показатели достоверно отличались в группах сравнения, что указывало на ключевую роль абдоминального ожирения в нарушениях липидного спектра. При этом нарушения показателей липидного спектра у детей с абдоминальным ожирением имело более выраженный атерогенный характер по сравнению с группой с равномерным типом ожирения (таблица 1).

Как известно висцеральная жировая ткань, проявляя метаболическую активность, синтезирует ряд биологически активных гормонов и веществ, из которых одним значимых является лептин.

Согласно литературным данным, высокие показатели значений лептина являются фактором прогрессирования метаболических нарушений, способствующих развитию кардиоваскулярного риска. В связи с чем в сравнительной характеристике был изучен уровень лептина у детей. У детей с абдоминальным типом ожирения уровень лептина составил 24,05±0,72 ng/ml и был в 1,5 раза больше (18,01±0,65 ng/ml; $p<0,001$) и в 4 раза больше по сравнению с группой контроля (5,33±0,20 ng/ml; $p<0,001$). Нужно отметить, что уровень от 25 до 30 ng/ml, выявленный у детей с абдоминальным типом ожирения, указывает на уровень при которых у взрослых диагностируется состояние лептинорезистентности.

Полученные данные в результате исследования указывают на тесную связь выраженного ожирения у детей с гиперлептинемией и резистентностью к лептину. При лептинорезистентности лептин, не подавляя аппетит, повышает расход энергии и регулирует метаболизм гликолипидов [8,9,11], Лептин являясь метаболическим гормоном при этом состоянии не выполняет

своей функции, которая заключается в ограничении избыточной прибавки в весе при гиперлептинемии и лептинорезистентности. [7,13]. Возможно, с лептинорезистентностью связано избыточное накопление жировой ткани при ожирении.

Таблица-2

Показатели эндотелиальной дисфункции у детей сравниваемых групп

Показатели	I группа с равномерным типом ожирения n= 30	II группа с абдоминальным типом ожирения n= 26	Группа контроля n= 30
ТМАО (пг/мл)	4,19±0,11	6,51±0,19 P1<0,001; P2<0,001	3,58±0,56
Лептин (нг/мл)	18,01±0,65 P1<0,001	24,05±0,72 P1<0,001; P2<0,001	5,33±0,20
Фактор Виллебранта (%)	94,5±2,3 P1<0,001	109,3±3,1 P1<0,001; P2<0,001	83,4±2,6

Примечание: P1 – по сравнению с группой контроля; P2 – различия между I и II группой.

В первые Boneu et al (1975) предложил при сосудистых заболеваниях рассматривать измерение показателя фактора Виллебранда как индекс эндотелиального повреждения. В дальнейшем в нескольких исследованиях при ожирении были обнаружены высокие показатели фактора Виллебранда. Таким образом фактор Виллебранда может быть одним из показателей развития кардиоваскулярного риска, которое наиболее выражено при ожирении.

В нашем исследовании содержание фактора Виллебранда наибольшее значение имело при абдоминальном ожирении (109,3±3,1 %; p<0,001 по сравнению с группой с равномерным типом ожирения, p<0,001 по сравнению с контролем), при этом его уровень превысил показатели детей с равномерным типом ожирения в 1,2 раза (94,5±2,3 %), а детей группы контроля в 1,3 раз (83,4±2,6 %).

Выявленная связь триметиламин N-оксида (ТМАО) в развитии риска сердечно-сосудистых заболеваний определяет его в качестве биомаркера и прогностического фактора у взрослых [2,4,10,14]. Отмечена роль ТМАО в развитии атеросклероза в связи способностью вызывать дисфункцию эндотелия и воспаление [3]. Немаловажным является обнаружение корреляции между более высокими показателями ТМАО и ожирением [5].

В нашем исследовании была определена тесная зависимость между уровнем ТМАО и объемом талии при ожирении у детей. Прослеживалась максимальное значение ТМАО у детей с абдоминальным типом ожирения что составило 6,51±0,19 пг/мл (p<0,001 по сравнению с группой с равномерным типом ожирения и p<0,001 с контролем). У детей с равномерным типом ожирения уровень ТМАО составил умеренные значения 4,19±0,11 пг/мл, что статистически не отличалось от показателей контроля (3,58±0,56 пг/мл).

Таким образом наши исследования показали, что у детей с ожирением, особенно его абдоминальной форме распределения жира в организме, имеются значительные нарушения в функционировании эндотелия. При этом данная патология зачастую возникала у детей без признаков нарушений в углеводном или липидном обмене. Считаем, что показатели ТМАО и фактор Виллебранда являются чувствительными маркерами эндотелиальной дисфункции и могут служить независимыми прогностическими факторами кардиоваскулярного риска.

Выводы. На фоне абдоминального ожирения у детей наблюдается ряд патологии углеводного и липидного обменов, и сопровождается патологической выработкой метаболита ТМАО и увеличением концентрации фактора Виллибранда. Данные изменения сопровождались состоянием лептинорезистентности, что имело потенциальные последствия в развитие эндотелиальной дисфункции и соответственно высокого риска развития кардиоваскулярной патологии у детей с абдоминальной формой ожирения.

List of references

[1] Лындина М. Л., Шишкин А. Н., Тесля О. В. Особенности ранней диагностики эндотелиальной дисфункции у больных с метаболическим синдромом // Вестн. СПбГУ. Сер.: 11. Меди-

цина. – 2014. – № 3. – С. 56–64.

[2] Brunt VE, Casso AG, Gioscia-Ryan RA, et al. Gut microbiome- derived metabolite trimethylamine N-oxide induces aortic stiffening and increases systolic blood pressure with aging in mice and humans. *Hypertension*. 2021;78(2):499-511.

[3] Canyelles M, Borràs C, Rotllan N, Tondo M, Escolà-Gil JC, Blanco-Vaca F. Gut Microbiota-derived TMAO: a causal factor promoting atherosclerotic cardiovascular disease? *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):1940.

[4] Chen G, He L, Dou X, Liu T. Association of trimethylamine-N-oxide levels with risk of cardiovascular disease and mortality among elderly subjects: a systematic review and meta-analysis. *CardioRenal Med*. 2022;12(2):39-54.

[5] Dehghan P, Farhangi MA, Nikniaz L, Nikniaz Z, Asghari-Jafarabadi M. Gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide (TMAO) potentially increases the risk of obesity in adults: an exploratory systematic review and dose-response meta- analysis. *Obes Rev*. 2020;21(5):e12993.

[6] Genovesi S., Giussani M., Orlando A., Lieti G., Viazzi F., Parati G. Relationship between endothelin and nitric oxide pathways in the onset and maintenance of hypertension in children and adolescents. *Pediatr. Nephrol*. 2022; 37(3): 537–45.

[7] Hernández Morante J.J., Díaz Soler I., Muñoz J.S.G., Sánchez H.P., Barberá Ortega M.D.C., Martínez C.M., et al. Moderate weight loss modifies leptin and ghrelin synthesis rhythms but not the subjective sensations of appetite in obesity patients. *Nutrients*. 2020; 12(4): 916.

[8] La Cava A. Leptin in inflammation and autoimmunity. *Cytokine*. 2017; 98: 51–8.

[9] Lawler K., Huang-Doran I., Sonoyama T., Collet T.H., Keogh J.M., Henning E., et al. Leptin-mediated changes in the human metabolome. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2020; 105(8): 2541–52.

[10] Li D, Lu Y, Yuan S, et al. Gut microbiota-derived metabolite trimethylamine-N-oxide and multiple health outcomes: an umbrella review and updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2022;116(1):230-243.

[11] Peng J., Yin L., Wang X. Central and peripheral leptin resistance in obesity and improvements of exercise. *Horm. Behav*. 2021; 133:105006.

[12] Perdoncin M., Konrad A., Wyner J.R., Lohana S., Pillai S.S., Pereira D.G., et al. A review of miRNAs as biomarkers and effect of dietary modulation in obesity associated cognitive decline and neurodegenerative disorders. *Front. Mol. Neurosci*. 2021; 14: 756499.

[13] Russo B., Menduni M., Borboni P., Picconi F., Frontoni S. Autonomic nervous system in obesity and insulin-resistance-the complex interplay between leptin and central nervous system. *Int. J. Mol. Sci*. 2021; 22(10): 5187.

[14] Tang WHW, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1575-1584.