



УДК 616.12-008.331.1:616-008.9:053.2

КАЛАДЗЕ Н.Н., АЛЕШИНА О.К., РЕВЕНКО Н.А.

ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В УСЛОВИЯХ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Резюме. У детей с артериальной гипертензией определены различные метаболические нарушения и роль инсулинорезистентности в их развитии, а также найдены компенсаторные механизмы поддержания нормогликемии.

Ключевые слова: первичная артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, лептинорезистентность, грелин, дети.

В настоящее время серьезное внимание во взглядах на формирование артериальной гипертензии (АГ) стало уделяться метаболическим факторам [3, 4, 12, 14]. За последнее десятилетие лидирующим механизмом формирования АГ и ряда сердечно-сосудистых факторов риска оказался феномен инсулинорезистентности (ИР) [3, 6, 13]. Ведется активный научный поиск молекулярных механизмов биосинтеза адипопродуцируемых гормонов и гормональных пептидов, их роли в развитии АГ, ожирения, ИР и связанных с ними сердечно-сосудистых осложнений. На протяжении последних лет лептин и грелин представляют интерес для многих авторов. Однако в литературе остается неосвещенным их значение в организме ребенка, прежде всего их связь с ИР, углеводным и липидным обменом при АГ, особенно сочетанной с ожирением и избыточной массой тела. Поэтому исследование метаболических факторов при АГ является актуальным и перспективным в плане профилактики прогрессирующего течения заболевания.

Целью нашей работы явилось изучение некоторых показателей углеводного обмена, а также уровня лептина и грелина у детей с первичной артериальной гипертензией (ПАГ).

Материал и методы

Нами было обследовано 164 ребенка (101 мальчик и 63 девочки) в возрасте 12–17 лет с ПАГ, находящихся на обследовании и лечении в кардиоревматологическом отделении КРУ «ДКБ» г. Симферополя (55 мальчиков и 27 девочек) и в условиях евпаторийского курорта на базе санатория «Юбилейный» (46 мальчиков и 36 девочек) с 2009

по 2012 г. В зависимости от формы АГ пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили дети со стабильной АГ (САГ) — 51 человек (39 мальчиков, 12 девочек); во 2-ю группу вошли дети с лабильной АГ (ЛАГ) — 113 человек (62 мальчика, 51 девочка). Критерием отбора детей в группу с ЛАГ был гипертензивный индекс нагрузки временем в диапазоне 25–60 % при уровне среднесуточного систолического артериального давления и среднесуточного диастолического артериального давления ниже 95-го перцентиля и нестойком повышении САД, особенно в дневное время, для данного роста и возраста по данным суточного мониторинга артериального давления (СМАД). Критерием отбора детей в группу с САГ был гипертензивный индекс нагрузки временем более 60 %, а также уровень среднесуточного и среднедневного систолического артериального давления выше 95-го перцентиля для данного роста и возраста по данным СМАД.

В зависимости от индекса массы тела (ИМТ) (масса тела (кг) / рост (м²)) дети также были разделены на 2 группы: в одну вошли 98 пациентов с ИМТ ниже 25 кг/м², из них 57 мальчиков и 41 девочка; в другую группу — 66 человек с ИМТ выше 25 кг/м², из них 44 мальчика и 22 девочки.

Контрольная группа (КГ) была представлена 30 здоровыми детьми с нормотензией и нормальным ИМТ, сопоставимыми по возрасту и полу с основной группой.

© Каладзе Н.Н., Алешина О.К., Ревенко Н.А., 2013

© «Здоровье ребенка», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

Всем детям проводили пробу с глюкозотолерантным тестом (ГТТ) по стандартной методике [1].

Уровни инсулина, лептина и грелина сыворотки крови определялись иммуноферментными методами. Показатели инсулина оценивались в соответствии с рекомендациями Американской кардиологической ассоциации, согласно которым нормальным считается уровень инсулина менее 15 мкМЕд/мл, пограничным — 15–20 мкМЕд/мл, высоким — более 20 мкМЕд/мл [8].

Для определения инсулиносекреции β -клетками (В%) поджелудочной железы, инсулиночувствительности (S%) и ИР мы использовали обновленную малую компьютерную модель гомеостаза НОМА 2. Этот метод на сегодняшний день считается самым информативным в мире, так как в отличие от более ранних методик позволяет выявить скрытую ИР по уровням глюкозы и инсулина натощак [2, 7, 10]. Также о наличии ИР судили по индексам НОМА_R и Саго.

$$\text{Индекс ИР (ИИР) } \text{НОМА}_R = G_0 \times \text{INS}_0 / 22,5,$$

где G_0 — концентрация глюкозы в плазме крови натощак, ммоль/л;

INS_0 — концентрация инсулина в сыворотке натощак, мкМЕд/мл.

Индекс Саго — отношение уровней глюкозы к инсулину, определяемое по формуле: G / I , где G — уровень глюкозы в сыворотке крови, I — уровень инсулина в сыворотке крови. Значения НОМА_R выше 2,77 и Саго ниже 0,33 свидетельствовали об ИР.

По отношению уровня лептина к индексу массы тела выявляли лептинорезистентность.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.0.

Результаты исследований

При анализе изменений углеводного и инсулинового обменов было установлено наличие гиперинсулинемии и ИР по НОМА_R у 103 (62,8 %) и 108 (65,9 %) детей соответственно при среднем уровне глюкозы $4,27 \pm 0,05$ ммоль/л, находящемся в пределах нормальных референтных значений. Однако с помощью компьютерной модели НОМА 2 ИР была выявлена у 152 (92,7 %) пациентов, и у 49 (26,8 %) из них этот синдром оказался скрытым, так как не определялся другими методиками.

При анализе уровня глюкозы крови натощак не получено достоверных различий в показателях в зависимости от формы АГ (табл. 1), у всех детей ее значения находились в пределах физиологической нормы. В сравнении с КГ у детей с САГ концентрация глюкозы крови натощак оказалась достоверно выше ($p < 0,05$), а у детей с ЛАГ — примерно на том же уровне.

При проведении ГТТ нарушение толерантности к глюкозе было выявлено у 2 пациентов с САГ и 2 больных с ЛАГ, причем с избыточным весом был только один ребенок. У остальных подростков

концентрация постпрандиальной глюкозы находилась в пределах нормальных значений. Концентрация глюкозы при ГТТ через 2 часа после нагрузки в группе здоровых детей была достоверно ниже в отличие от обеих исследовательских групп ($p < 0,001$).

Анализ концентрации инсулина натощак в зависимости от формы АГ (табл. 1) показал, что в группе с ЛАГ преобладают дети с нормальным и пограничным уровнем инсулина — 52 (46,0 %) ребенка и 36 (31,9 %) детей соответственно, в отличие от больных с САГ, у которых чаще встречалась высокая и пограничная гиперинсулинемия натощак — 27 (52,9 %) человек и 15 (29,4 %) человек соответственно. Также наблюдалась достоверная разница ($p < 0,001$) в уровне инсулина между детьми с ЛАГ и САГ, а также в сравнении с контрольной группой.

При анализе инсулинового обмена в зависимости от формы АГ с помощью компьютерной модели НОМА 2 было установлено, что обнаруженная ИР подтверждается повышенной секрецией инсулина β -клетками (В%) и низкой инсулиночувствительностью тропных рецепторов (S%) у больных с ЛАГ и САГ в отличие от КГ. Однако у подростков с САГ средние значения S% оказались достоверно ниже ($p < 0,001$), а ИИР НОМА_R — достоверно выше в отличие от детей с ЛАГ ($p < 0,001$) при имевшейся тенденции к повышению показателя В% с утяжелением заболевания. Это может свидетельствовать о плохом прогнозе заболевания и дальнейшем прогрессировании синдрома ИР при ПАГ. Средние показатели НОМА_R и Саго также подтвердили наличие ИР при обеих формах АГ и достоверно отличались от КГ ($p < 0,001$). Однако значения индекса НОМА_R были достоверно выше, индекса Саго — достоверно ниже у детей с САГ в отличие от детей с ЛАГ.

Учитывая гендерные различия в нормах по лептину и индексу лептинорезистентности (ИЛР), эти показатели были проанализированы отдельно для мальчиков и девочек (табл. 2). Так, у мальчиков здоровой группы значения лептина и ИЛР были примерно в 2 раза меньше, чем у девочек. Кроме этого, замечено, что как у мальчиков, так и у девочек имеет место гиперлептинемия и лептинорезистентность, более выраженная при САГ. Причем лептинорезистентность нами была обнаружена у 35 (21,34 %) детей — у 17 (10,36 %) мальчиков и у 18 (10,98 %) девочек. Наличие ЛР, вероятно, указывает на то, что с утяжелением АГ снижается чувствительность гипоталамических центров к лептину — гормону насыщения и утрачивается его способность к регуляции аппетита, что может со временем способствовать развитию ожирения на фоне АГ и неблагоприятному течению заболевания. Одновременно с этим такая гиперлептинемия играет роль компенсаторного механизма, так как лептин способствует тормозящему действию инсулина на глюконеогенез в печени, усиливая активность фосфоэнолпируваткарбоксикиназы, ингибируя фосфорилирование тирозина — субстрата инсулинового рецептора в

мышечной ткани и стимулированный инсулином транспорт глюкозы в жировой ткани [11].

При анализе нами были выявлены гендерные различия в уровнях грелина, гормона голода, как в основной, так и в контрольной группах. Причем у девочек этот показатель оказался ниже, чем у мальчиков. Такие гендерные различия мы связываем с гиперэстрогемией у девочек пред- и пубертатного возраста, основываясь на данных других ученых о зависимости грелина от периода развития ребенка и более низких его уровнях во время полового созревания [5, 9].

Также на нарушение процессов регуляции аппетита при АГ указывает обнаруженная гипогрелинемия у детей с АГ, более выраженная при САГ. Хотя снижение грелина — гормона голода и антипода лептина, на первый взгляд, является физиологичным процессом на фоне гиперлептинемии у всех детей с АГ. При более детальном анализе было установлено наличие гипогрелинемии у 66 (40,2 %) детей с ожирением и АГ, у которых регуляция аппетита однозначно нарушена, что, по нашему мнению, определяет его патологический характер. Это

лишь подтверждает, что у детей с АГ регуляторные механизмы лептин-грелиновых взаимодействий утрачиваются.

Далее мы проанализировали изучаемые показатели у детей с ПАГ в зависимости от ИМТ.

Так, нами не обнаружено достоверных различий между значениями уровня глюкозы натощак у больных с ИМТ < 25 кг/м² и с ИМТ > 25 кг/м² (табл. 3), данные показатели находились в пределах физиологической нормы.

Концентрация глюкозы при ГТТ через 2 часа после сахарной нагрузки у детей в обеих исследуемых группах была достоверно выше, чем в группе контроля.

При анализе уровня инсулина в зависимости от ИМТ (табл. 3) у детей с избытком веса чаще встречается высокая (34 (51,5 %) подростка) и пограничная (20 (30,3 %) больных) гиперинсулинемия в отличие от группы с ИМТ < 25 кг/м², в которой преобладают дети с нормальным уровнем инсулина. Также гиперинсулинемия, гиперсекреция инсулина, ИР НОМА₂ и НОМА_R были достоверно выше, а инсулиночувствительность и индекс Саго — достоверно

Таблица 1. Показатели сыворотки крови, инсулинового и углеводного обменов у детей с АГ в зависимости от формы АГ (M ± m)

Показатель, ед. изм.	Дети с САГ, n = 51	Дети с ЛАГ, n = 113	Здоровые дети, n = 30
Возраст, лет	14,06 ± 0,19*	13,41 ± 0,12	13,97 ± 0,30
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,40 ± 0,09 ^к	4,20 ± 0,06	4,11 ± 0,09
Глюкоза при ГТТ через 2 часа, ммоль/л	5,15 ± 0,16 ^{кк}	4,99 ± 0,08 ^{кк}	4,12 ± 0,09
Инсулин, мкМЕд/мл	23,49 ± 1,42 ^{**кк}	17,90 ± 0,95 ^{кк}	8,59 ± 0,51
Секреция инсулина β-клетками, В%	262,32 ± 12,03 ^{кк}	240,60 ± 8,91 ^{кк}	153,60 ± 4,98
Инсулиночувствительность, S%	42,42 ± 2,58 ^{**кк}	55,20 ± 1,93 ^{кк}	106,85 ± 7,47
ИИР НОМА ₂	2,82 ± 0,17 ^{**кк}	2,16 ± 0,11 ^{кк}	1,05 ± 0,06
Индекс НОМА _R	4,71 ± 0,32 ^{**кк}	3,37 ± 0,20 ^{кк}	1,61 ± 0,12
Индекс Саго	0,22 ± 0,01 ^{**кк}	0,27 ± 0,01 ^{кк}	0,52 ± 0,03

Примечания: достоверность различия с аналогичными показателями группы здоровых детей: ^к — $p < 0,05$, ^{кк} — $p < 0,001$; достоверность различия с аналогичными показателями группы ЛАГ: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

Таблица 2. Уровни гормонально-активных пептидов сыворотки крови у детей с АГ в зависимости от формы АГ и пола (M ± m)

Показатель, ед. изм.	Дети с САГ, n = 51	Дети с ЛАГ, n = 113	Здоровые дети, n = 30	
Возраст, лет	14,06 ± 0,19*	13,41 ± 0,12	13,97 ± 0,30	
Грелин, нг/мл	Мальчики	10,93 ± 1,64 ^{***к}	23,50 ± 2,93 ^к	52,34 ± 5,43
	Девочки	8,85 ± 0,30 ^{**к}	14,56 ± 2,14 ^к	40,55 ± 4,55
Лептин, нг/мл	Мальчики	13,41 ± 1,48 ^{*к} n = 39	10,30 ± 1,17 ^к n = 62	3,48 ± 0,63 n = 15
	Девочки	22,86 ± 2,70 ^{**к} n = 12	14,91 ± 0,80 ^к n = 51	6,45 ± 0,67 n = 15
ИЛР	Мальчики	0,53 ± 0,05 ^{**к} n = 39	0,39 ± 0,04 ^к n = 62	0,18 ± 0,03 n = 15
	Девочки	0,88 ± 0,07 ^{**к} n = 12	0,63 ± 0,03 ^к n = 51	0,33 ± 0,04 n = 15

Примечания: ^к — достоверность различия с аналогичными показателями группы здоровых детей ($p < 0,001$); достоверность различия с аналогичными показателями группы ЛАГ: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

ниже у исследуемых с ИМТ > 25 кг/м² в отличие от детей с АГ с нормальной массой тела.

Также наблюдалась гиперлептинемия и ЛР у мальчиков и девочек и гипогрелинемия, более выраженная у детей с ИМТ > 25 кг/м² (табл. 4). Однако при избытке массы тела гендерные различия в уровнях лептина и грелина нивелируются. По нашему мнению, это может быть связано с нарушением метаболизма половых гормонов и относительной гиперсекрецией эстрогенов при избытке массы тела у мальчиков. А сочетание гиперлептинемии и гипогрелинемии у детей с избытком массы тела подтверждает мнение других исследователей о нарушенной регуляции аппетита этими гормонами при ожирении.

Выводы

1. У детей с первичной артериальной гипертензией при нормальном физиологическом уровне глюкозы имеют место гиперинсулинемия, гиперлептинемия, лептинорезистентность и гипогрелинемия в условиях инсулинорезистентности, более

выраженные в группах со стабильной артериальной гипертензией и с избыточной массой тела.

2. Установлено, что у детей с первичной артериальной гипертензией лептин-грелиновые механизмы регуляции аппетита утрачиваются вне зависимости от массы тела.

3. У детей с первичной артериальной гипертензией инсулинорезистентность является главным патогенетическим звеном в развитии других метаболических нарушений.

Список литературы

1. Алишева Е.К. Методы ранней диагностики инсулинорезистентности / Е.К. Алишева, Е.И. Красильникова, Е.В. Шляхто // Артериальная гипертензия. — 2002. — Т. 8, № 1. — С. 29-34.

2. Взаимосвязь инсулинорезистентности и показателей липид-транспортной системы при нормогликемии натощак. Кардиоваскулярная терапия и профилактика / О.В. Александрович и др. // Научно-практический рецензируемый медицинский журнал. — 2007. — Т. 6, № 5. — С. 64-69.

3. Данилова Л.И. Артериальная гипертензия при ожирении: механизмы формирования / Л.И. Данилова, Н.В. Мурашко // Мед. панорама. — 2003. — № 3. — С. 21-24.

Таблица 3. Показатели сыворотки крови, инсулинового и углеводного обменов у детей с АГ в зависимости от ИМТ (M ± m)

Показатель, ед. изм.	Дети с ИМТ > 25 кг/м ² , n = 66	Дети с ИМТ < 25 кг/м ² , n = 98	Здоровые дети, n = 30
Возраст, лет	13,83 ± 0,18	13,46 ± 0,13	13,97 ± 0,30
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,27 ± 0,07	4,28 ± 0,06	4,11 ± 0,09
Глюкоза при ГТТ через 2 часа, ммоль/л	5,13 ± 0,12 ^к	4,99 ± 0,09 ^к	4,12 ± 0,09
Инсулин, мкМЕд/мл	24,65 ± 1,62 ^{к, *}	16,26 ± 0,62 ^к	8,59 ± 0,51
Секреция инсулина β-клетками, В%	285,41 ± 13,98 ^{к, *}	221,73 ± 6,42 ^к	153,60 ± 4,98
Инсулиночувствительность, S%	43,29 ± 2,53 ^{к, *}	56,57 ± 1,93 ^к	106,85 ± 7,47
Индекс НОМА _R	2,93 ± 0,19 ^{к, *}	1,99 ± 0,08 ^к	1,61 ± 0,12
Индекс Саго	0,22 ± 0,01 ^{к, *}	0,28 ± 0,01 ^к	0,52 ± 0,03

Примечания: ^к — достоверность различия с аналогичными показателями группы здоровых детей ($p < 0,001$); ^{*} — достоверность различия с аналогичными показателями группы с ИМТ < 25 кг/м² ($p < 0,001$).

Таблица 4. Уровни гормонально-активных пептидов сыворотки крови у детей с АГ в зависимости от ИМТ и пола (M ± m)

Показатель, ед. изм.	Дети с ИМТ > 25 кг/м ² , n = 66	Дети с ИМТ < 25 кг/м ² , n = 98	Здоровые дети, n = 30	
Возраст, лет	13,83 ± 0,18	13,46 ± 0,13	13,97 ± 0,30	
Грелин, нг/мл	Мальчики	12,72 ± 2,26 ^{к, **}	21,40 ± 2,84 ^{к, **}	52,34 ± 5,43
	Девочки	10,75 ± 2,37 ^{к, **}	14,61 ± 2,25 ^{к, **}	40,55 ± 4,55
Лептин, нг/мл	Мальчики	18,71 ± 1,33 ^{к, **} n = 44	5,93 ± 0,62 ^к n = 57	3,48 ± 0,63 n = 15
	Девочки	21,88 ± 1,77 ^{к, **} n = 22	14,97 ± 0,84 ^{к, **} n = 41	6,45 ± 0,67 n = 15
ИЛР	Мальчики	0,65 ± 0,04 ^{к, **} n = 44	0,29 ± 0,03 ^к n = 57	0,18 ± 0,03 n = 15
	Девочки	0,78 ± 0,06 ^{к, **} n = 22	0,67 ± 0,04 ^{к, **} n = 41	0,33 ± 0,04 n = 15

Примечания: достоверность различия с аналогичными показателями группы здоровых детей: ^к — $p < 0,01$; ^{кк} — $p < 0,001$; достоверность различия с аналогичными показателями группы с ИМТ < 25 кг/м²: ^{*} — $p < 0,01$; ^{**} — $p < 0,001$.

4. Клинико-метаболические параллели у детей и подростков с артериальной гипертензией / В.В. Долгих, А.В. Погодина, Л.Г. Долгих и др. // Педиатрия. — 2007. — № 2. — С. 21-25.

5. Acylated ghrelin and leptin in adolescent athletes with amenorrhea, eumenorrheic athletes and controls: a cross-sectional study / Christo K. [et al.] // Clin. Endocrinol. — 2008. — № 69 (4). — P. 628-633.

6. Baxter J.D. Cardiovascular endocrinology: introduction / J.D. Baxter, W.F. Young, P.L. Webb // Endocrine Reviews. — 2003. — Vol. 24, № 3. — P. 253-260.

7. Caro J.F. Insulin resistance in obese and nonobese men // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — 73. — 691-695.

8. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing / B.W. McCrindle et al.; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee; American Heart Association Council of Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing // Circulation. — 2007. — 115. — 1948-1967.

9. Ghrelin Concentrations in Healthy Children and Adolescents / A.J. Whatmore [et al.] // Clin. Endocrinol. — 2003. — № 59 (5). — P. 649-654.

10. Insulinresistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic disease / R.A. de Fronzo [et al.] // Diabetes Care. — 1991. — 14. — 173-194.

11. Muller G. Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes / G. Muller [et al.] // J. Biol. Chem. — 1997. — 272. — 10585-93.

12. Relation of insulin resistance to blood pressure in childhood / A.R. Sinaiko [et al.] // J. Hypertens. — 2002. — Vol. 20. — P. 509-517(RA).

13. Stein C.J. The epidemic of obesity / C.J. Stein, G.A Colditz // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, № 6. — P. 2522-2525.

14. Steinbeck K.S. Insulin resistance syndrome in children and adolescents: clinical meaning and indication for action // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 2004. — Vol. 28, № 7. — P. 829-832.

Получено 11.06.13 □

Каладзе М.М., Альошина О.К., Ревенко Н.А.
ДУ «Кримський державний медичний університет
імені С.І. Георгієвського

ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТАБОЛІЧНИХ ЗМІН В УМОВАХ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ В ДІТЕЙ ІЗ ПЕРВИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Резюме. У дітей з артеріальною гіпертензією визначено різноманітні метаболічні порушення та роль інсулінорезистентності в їх розвитку, а також знайдено компенсаторні механізми підтримання нормоглікемії.

Ключові слова: первинна артеріальна гіпертензія, інсулінорезистентність, лептинорезистентність, грелін, діти.

Kaladze N.N., Alyoshina O.K., Revenko N.A.
State Institution «Crimean State Medical University
named after S.I. Georgiyevsky», Simferopol, Ukraine

THE CHARACTERISTIC OF METABOLIC CHANGES AT INSULIN RESISTANCE IN CHILDREN WITH PRIMARY HYPERTENSION

Summary. In children with hypertension we identified various metabolic disorders and the role of insulin resistance in their development, as well as compensatory mechanisms of maintaining normoglycemia.

Key words: primary hypertension, insulin resistance, leptin resistance, ghrelin, children.