

УДК 616.379-008.64-053.2

ИЗУЧЕНИЕ АСИММЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГИНИНА КАК МАРКЕРА ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-ГО ТИПА У ДЕТЕЙ

И.К. Богомолова, В.А. Михно

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России

E-mail: michnova@mail.ru

STUDY OF ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE AS ENDOTHELIUM DYSFUNCTION MARKER OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN CHILDREN

I.K. Bogomolova, V.A. Mikhno

Chita State Medical Academy

Эндотелиальная дисфункция считается ключевым звеном в патогенезе микрососудистых осложнений сахарного диабета. Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации является одним из основных эффектов, возникающих при накоплении асимметричного диметиларгинина. Целью исследования являлось установление особенностей содержания асимметричного диметиларгинина в сыворотке крови как показателя дисфункции эндотелия при сахарном диабете 1-го типа у детей. Под наблюдением находились 135 детей с сахарным диабетом 1-го типа в возрасте от 1 до 17 лет. В контрольную группу вошли 40 клинически здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту. Пациенты разделены на группы в зависимости от длительности заболевания. У 40 детей определено содержание асимметричного диметиларгинина в сыворотке крови. Выявлено достоверное повышение уровня асимметричного диметиларгинина у детей, болеющих сахарным диабетом 1-го типа более 5 лет.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, сахарный диабет, асимметричный диметиларгинин, дети.

Endothelium dysfunction is considered a key sign in pathogenesis of microvascular complications of diabetes mellitus. Impairment of endothelium-dependent vasodilatation is one of the main effects resulting from accumulation of asymmetric dimethylarginine. The purpose of the investigation is to determine characteristics of asymmetric dimethylarginine content in blood serum as endothelium dysfunction marker of type 1 diabetes mellitus in children. 135 children with type 1 diabetes mellitus at the age of 1–17 years old were examined. The control group consisted of 40 clinically healthy children

at the same age and sex. Patients were divided into some groups depending on duration of the disease. Asymmetric dimethylarginine in blood serum was revealed in 40 children. Increase of asymmetric dimethylarginine levels was noted in children with history of type 1 diabetes mellitus more than 5 years.

Key words: endothelium dysfunction, diabetes mellitus, asymmetric dimethylarginine, children.

Введение

Эндотелий сосудов – внутренний непрерывный монослой клеток, выстилающий сосудистую стенку, протяженностью у взрослого человека около 7 км – наряду с обеспечением барьерной функции, принимает участие в синтезе биологически активных веществ [6], способствующих поддержанию тонуса и анатомического строения сосудов, участвующих в процессах свертывания крови и образования тромба, регулирующих местную воспалительную реакцию [2]. На сегодняшний день проведено огромное количество исследований [1, 4, 5, 7], в которых установлено немаловажное значение нарушения функции эндотелия в патогенезе таких заболеваний, как атеросклероз, гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и др. Вместе с тем литературные данные, посвященные этой проблеме у детей, больных сахарным диабетом 1-го типа, немногочисленны [8].

В качестве маркеров дисфункции эндотелия рассматривают содержание в кровотоке простациклина, фактора Виллебранда, эндотелина-1 и множества других факторов, из которых наиболее изученным является оксид азота (NO), образующийся при превращении L-аргинина в L-цитруллин при помощи фермента NO-синтетазы (NOS) [2]. NO обеспечивает противовоспалительное, вазодилатирующее и антисклеротическое действие, ингибирует процессы окисления липопротеидов низкой плотности [5], угнетает пролиферацию клеток в гладкомышечном слое сосудов, снижает адгезию тромбоцитов и моноцитов к стенкам сосудов [11].

Эндогенным ингибитором NOS является асимметричный диметиларгинин (АДМА), образующийся в процессе обновления клеточных белков, содержание которого в плазме здоровых взрослых людей составляет от 0,26 до 0,64 мкмоль/л [3, 12, 15, 16]. Повышение уровня АДМА наблюдается при усилении гидролиза метилированных протеинов, что, вероятно, имеет значение в детской практике в периоды бурного роста ребенка [2, 14].

В настоящее время проводится изучение АДМА как маркера дисфункции эндотелия. Установлено, что внутриартериальное введение АДМА здоровым лицам способствует вазоконстрикции, повышению артериального давления и увеличению адгезии эндотелиальных клеток [12]. Получены данные о связи между концентрацией АДМА в плазме крови и уровнем общей продукции NO [10, 16].

Высказывается мнение о присвоении АДМА роли прогностического маркера продолжительности жизни больных васкулопатиями. Установлено, что при возрастании уровня АДМА достоверно увеличивается заболеваемость сердечно-сосудистой патологией и смертность при данных состояниях [5, 13]. Так, при терминальной стадии хронической почечной недостаточности существенное повышение (в 2,5 раза) концентрации АДМА обеспечивает достоверный вклад в риск развития сердечно-сосудистой патологии [17].

В работе Топчегу И.И. с соавт. (2005) показано, что у

больных сахарным диабетом 2-го типа, осложненного диабетической нефропатией, наблюдается снижение концентрации L-аргинина в плазме крови и резкое (в 2–3 раза) увеличение содержания АДМА по сравнению со здоровыми людьми [9]. Гипергликемия приводит к снижению активности NOS и увеличению содержания продуктов перекисного окисления липидов в эндотелиальных и гладкомышечных клетках.

Таким образом, установлено, что АДМА является чувствительным маркером дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях, однако клинические исследования, уточняющие механизмы, провоцирующие нарушение функции эндотелия при различных патологических состояниях у детей, немногочисленны [8], в связи с чем представляет научный интерес изучение роли асимметричного диметиларгинина в патогенезе эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете 1-го типа у детей.

Цель работы: установить особенности содержания асимметричного диметиларгинина в сыворотке крови как показателя дисфункции эндотелия при сахарном диабете 1-го типа у детей.

Материал и методы

Обследовано 135 детей с сахарным диабетом 1-го типа в возрасте от 1 до 17 лет, 67 (49,63%) девочек и 68 (50,37%) мальчиков. В зависимости от стажа заболевания дети распределены по группам: 1-я группа – впервые выявленный сахарный диабет (n=22), 2-я группа – длительность болезни от 1 года до 5 лет (n=70), 3-я группа – давность заболевания более 5 лет (n=43). Законные представители всех больных дали добровольное информированное согласие на проведение исследования.

Критерии исключения больных из исследования: обострение хронических очагов инфекции, острые воспалительные заболевания, наличие тяжелых кетоацидотических и/или гипогликемических состояний в течение последних шести месяцев; сопутствующая органическая патология сердечно-сосудистой системы; сопутствующие заболевания обмена веществ, не имеющие отношения к сахарному диабету 1-го типа; наличие в анамнезе всех форм симптоматической артериальной гипертензии; прием лекарственных препаратов, возможно влияющих на функциональную активность эндотелия (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, витамины группы А и Е, Магне В₆).

Контрольную группу составили 40 клинически здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту.

Всем детям с сахарным диабетом проведено стандартное клиническое обследование (изучение жалоб, данных анамнеза и объективного осмотра, скрининг сосудистых осложнений, оценка степени компенсации углеводного обмена).

Определение уровня глюкозы крови проведено с помощью глюкометра One Touch Ultra.

Определение концентрации АДМА в сыворотке крови осуществляли у 40 детей с использованием микропланшетного фотометра "ASYS EXPERT 96" набором реактивов "ADMA ELISA Kit" Immundiagnostic.

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики для несвязанных между собой наблюдений с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (Stat Soft Inc., США). Распределение практически всех вариационных рядов подчинялось критериям нормальности, поэтому использовался t-критерий Стьюдента с определением достоверности различий при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$. Для оценки качественных переменных и количественных, распределение которых не соответствует нормальному, использовали критерии Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

При изучении клинических особенностей течения СД у детей установлено, что средние показатели гликемии в 1-й группе составили $10,37 \pm 4,11$ ммоль/л [8,38–12,35], а уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1C) – $8,11 \pm 2,15\%$ [7,07–9,15]. Несмотря на впервые выявленные формы заболевания в 2 (9,09%) случаях имели место осложнения сахарного диабета в виде полинейропатии, у одного ребенка на фоне задержки физического развития и катаракты. Сывороточная концентрация АДМА у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом составила $0,53 \pm 0,17$ мкмоль/л [0,34–0,71] и не отличалась от показателей здоровых детей ($M=0,48$; $y=0,10$; [0,44–0,51]; $p=0,3$).

Во 2-й группе пациентов средние показатели гликемии составили $9,75 \pm 2,98$ ммоль/л [9,04–10,47], уровень HbA1C – $8,37 \pm 2,01\%$ [7,89–8,85]. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии полной компенсации сахарного диабета на фоне проводимого лечения, что подтверждалось высокой частотой (у 40 детей – 57,14%) осложнений заболевания в виде периферической диабетической нейропатии у 35 (50%) больных, жировой инфильтрации печени у 9 (12,86%) пациентов. Частота осложнений во 2-й группе в 6,3 раза выше, чем у пациентов 1-й группы ($p=0,014$). Содержание АДМА во 2-й группе составило $0,49 \pm 0,17$ мкмоль/л [0,41–0,57] и статистически не отличалось от контрольных параметров ($p=0,62$).

У пациентов со стажем заболевания свыше 5 лет средние показатели гликемии составили $11,21 \pm 2,93$ ммоль/л [10,28–12,15], уровень HbA1C – $8,75 \pm 1,59\%$ [8,24–9,26], соответствуя аналогичным показателям второй группы, таблица.

Отсутствие компенсации сахарного диабета в течение длительного времени способствовало дальнейшему росту частоты осложнений заболевания. В данной группе в 39 (90,7%) случаях выявлены осложнения, в том чис-

Таблица

Изменение показателей углеводного обмена и уровня асимметричного диметиларгинина у больных СД 1 типа в зависимости от стажа заболевания ($M \pm \sigma$)

Показатели	1-я группа (n=6)	2-я группа (n=20)	3-я группа (n=13)	Контрольная группа (n=40)
Средние показатели гликемии, ммоль/л	$10,37 \pm 4,11^*$	$9,75 \pm 2,98^{****}$	$11,21 \pm 2,93^*$	$4,55 \pm 1,02$
HbA1C, %	$8,11 \pm 2,15^*$	$8,37 \pm 2,01^*$	$8,75 \pm 1,59^*$	$5,04 \pm 0,57$
АДМА, мкмоль/л	$0,53 \pm 0,17$	$0,49 \pm 0,17$	$0,57 \pm 0,18^{**}$	$0,48 \pm 0,10$

Примечание: * – $p < 0,0005$ – различия между больными СД и группой контроля; ** – $p < 0,05$ – различия между больными СД и группой контроля; *** – $p < 0,05$ – различия между второй и третьей группами.

ле периферическая диабетическая нейропатия у 35 (81,4%) детей, а также жировая инфильтрация печени – у 9 (20,93%) пациентов. Частота осложнений в третьей группе в 1,6 раза выше, чем во второй и в 10 раз выше, чем в первой.

Средний уровень АДМА в третьей группе составил $0,57 \pm 0,18$ мкмоль/л [0,46–0,68], значимо отличаясь от контрольных параметров ($p=0,02$), что свидетельствует о нарушении функции эндотелия у детей с длительностью заболевания более 5 лет.

Не выявлено отличий уровней АДМА у девочек ($0,5 \pm 0,18$, [0,40–0,59]) и мальчиков ($0,54 \pm 0,18$, [0,47–0,62]), больных СД 1-го типа ($p=0,42$), следовательно, данный показатель не зависит от пола ребенка. Количество АДМА у детей с осложнениями СД составило $0,51 \pm 0,19$, [0,42–0,59], тогда как у детей с неосложненным течением СД данные показатели равнялись $0,55 \pm 0,16$ и [0,46–0,63], данные различия статистически не значимы ($p=0,46$).

Выводы

Основываясь на полученных данных, можно предположить, что увеличение уровня АДМА у детей, страдающих сахарным диабетом 1-го типа более 5 лет, обусловлено агрессивным воздействием хронической гипергликемии на сосудистую стенку продолжительное время. При длительности заболевания до 5 лет компенсаторные возможности детского организма, предположительно, высокая способность к репарации, позволяют сохранить функцию поврежденного хронической гипергликемией эндотелия.

Литература

1. Башкирова Ю.В., Рудницкая Т.А., Хапаев Р.С. и др. Эндотелиальная дисфункция и микроциркуляторные нарушения у больных сахарным диабетом типа II // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2008. – № 6 (134). – С. 182–186.
2. Гилинский М.А., Брусенцев Е.Ю. Эндогенная регуляция биодоступности оксида азота. Клинические корреляты и подходы к анализу // Бюллетень СО РАМН. – 2007. – № 3 (125). – С. 109–115.
3. Жлоба А.А. Роль АДМА в качестве эндогенного ингибитора eNOS и одного из медиаторов развития вазомоторной эндотелиальной дисфункции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2007. – Т. 6, № 3 (23). – С. 4–14.
4. Иванова И.А. Состояние эндотелиальной функции у боль-

- ных ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2005. – 26 с.
5. Ким В.Н. Ранняя оценка и коррекция эндотелийзависимых расстройств гемодинамики в рамках профилактики атеросклероза у молодых мужчин : автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Томск, 2006. – 34 с.
 6. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии : монография. – Чита : Экспресс-издательство, 2010. – С. 22–98.
 7. Симонова О.В., Немцов Б.Ф., Сухих Е.Н. Показатели стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови и мочи у больных ревматоидным артритом и их динамика под влиянием базисной терапии // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2007. – Т. 74, № 7. – С. 32–33.
 8. Сурикова С.В. Особенности функционального состояния эндотелия у детей, больных сахарным диабетом 1 типа, до развития у них микрососудистых осложнений : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2008. – 24 с.
 9. Топчий И.И., Малой Л.Т. Диабетическая нефропатия патогенитические лабиринты и возможные терапевтические подходы [Электронный ресурс]. – URL: www.health-ua.com/articles/1065.html.
 10. Boger R.H., Bodr-Boger S.M., Tsao P.S. et al. An endogenous inhibitor of nitric oxide synthase regulates endothelial adhesiveness for monocytes // Journal of the American College of Cardiology. – 2000. – Vol. 36. – P. 2287–2295.
 11. Cooke J.P. Asymmetrical Dimethylarginine the uber marker? // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 1813–1819.
 12. Kielstein J.T., Zoccali C. Asymmetrical Dimethylarginine: a cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age? // Am. J. Kidney Diseases. – 2005. – Vol. 46, No. 2. – P. 186–202.
 13. Maas R. Pharmacotherapies and their influence on ADMA // Vasc. Med. – 2005. – Vol. 10. – P. 549–557.
 14. Paiva H., Lehtimäki T., Laakso J. et al. Dietary composition as a determinant of plasma asymmetric dimethylarginine in subjects with mild hypercholesterolemia // Metabolism. – 2004. – Vol. 53, No. 8. – P. 1072–1075.
 15. Vallance P. Importance of asymmetrical dimethylarginine in cardiovascular risk // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 2096–2097.
 16. Vallance P., Leone A., Calver A. et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure // Lancet. – 1992. – Vol. 339, No. 8793. – P. 572–575.
 17. Zoccali C., Bodr-Boger S.M., Mallamaci F. et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 2113–2117.

Поступила 14.04.2011