

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION - AN EARLY MARKER OF CARDIOVASCULAR DAMAGE IN CHILDREN WITH OBESITY

E.F.Ibragimova¹  L.M.Garifullina¹ 

1. Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan.

OPEN ACCESS

IJSP

Correspondence

Ibragimova Elnara Farmanovna,
Samarkand State Medical
University, Samarkand,
Uzbekistan.

e-mail: elnara-2028@mail.ru

Received: 16 May 2025

Revised: 22 May 2025

Accepted: 03 June 2025

Published: 03 June 2025

Funding source for publication:
Andijan state medical institute and
I-EDU GROUP LLC.

Publisher's Note: IJSP stays
neutral with regard to jurisdictional
claims in published maps and
institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the
authors. Licensee IJSP, Andijan,
Uzbekistan. This article is an open
access article distributed under
the terms and conditions of the
Creative Commons Attribution
(CC BY-NC-ND) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abstract.

Endothelial dysfunction is the leading syndrome and indicator of cardiovascular disease progression in children with obesity. The article discusses the prognostic significance of determining the level of trimethylamine N-oxide (TMAO) in endothelial dysfunction, which will allow timely prevention of cardiovascular complications. **The aim of the study:** to determine early markers of endothelial dysfunction in children and adolescents with abdominal obesity and to assess the factors of cardiovascular risk development. **Materials and methods:** 55 children and adolescents with abdominal obesity aged 7-18 years were examined. All underwent anthropometric, general clinical and biochemical studies of the lipid and carbohydrate spectrum. The level of trimethylamine N-oxide (TMAO) was determined in plasma by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Study results:** A relationship was found between the level of TMAO in body weight and the degree of obesity. A positive correlation between the WC /OB ratio and the TMAO level was noted. When analyzing the correlation parallels between the TMAO level and the carbohydrate and lipid metabolism indices, it was determined with the levels of insulin resistance and HDL-C. **Conclusion:** Elevated TMAO levels in abdominal obesity in children suggest its contribution to the subsequent development of cardiovascular risk complications.

Key words: endothelial dysfunction, children, abdominal obesity, markers, trimethylamine N-oxide.

Актуальность. В последние десятилетия масштабная распространенность детского ожирения вызвала обеспокоенность в прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний, она стала серьезной проблемой здравоохранения во всем мире, способствуя росту ранних метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний. Абдоминальное ожирение - избыточное накопление висцерального жира, вызывает особую обеспокоенность, поскольку оно связано с сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как гипертония, дислипидемия и резистентность к инсулину. Наличие избыточной массы тела у детей младшего возраста является причиной развития ожирения в подростковом периоде. [13,16,23]. Многочисленные исследования выявили связь между детским ожирением и эндотелиальной дисфункцией. Многие факторы, способствующие развитию эндотелиальной дисфункции, связаны с воспалением и окислительными процессами, которые повреждают стенку сосуда [14,15,24]. Так высокий уровень триметиламин N-оксид (ТМАО) в организме может усиливать воспаление, окислительный стресс тем самым способствуя развитию дисфункции эндотелия и в дальнейшем приводить к развитию сердечно-сосудистых поражений. До сих пор не определены наиболее значимые маркеры, определяющих дисфункцию эндотелия у детей и подростков при абдоминальном ожирении. Это исследование особенно актуально в контексте увеличения показателей детского ожирения и последующего роста сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с ожирением, во взрослом возрасте. Использование и внедрение в педиатрическую практику эффективных методов диагностики определения функциональных нарушений эндотелия позволит проводить своевременную профилактику сердечно-сосудистых осложнений.

Цель исследования: определить ранние маркеры дисфункции эндотелия у детей и подростков с абдоминальным ожирением и оценить факторы развития сердечно-сосудистого риска.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на базе городской семейной поликлиники № 8 г. Самарканда. Было обследовано 55 детей и подростков с абдоминальным ожирением в возрасте 7-18 лет. В группе контроля находилось 30 здоровых детей с нормальным весом.

Основная группа детей и подростков была распределена на 3 группы в зависимости от степени ожирения, возраста и полового созревания. В исследование не включали детей, имеющих вторичное ожирение, генетическое заболевание, возраст младше 7 лет, врожденную эндокринную патологию, ожирение IV степени.

Всем проводилась антропометрия для оценки SDS. Вычисления SDS индекса массы тела рассчитывали с помощью программы WHO Anthro (ВОЗ, 2009). При значениях ИМТ в интервале от $-2SD$ до $+1SD$ считалась как нормальная масса тела, при значениях ИМТ от $+1SD$ до $+2SD$ – как избыточная масса тела, при значениях ИМТ превышающих $+2SD$ диагностировалось как ожирение.

В соответствии с классификацией предложенной В.А. Петерковой и соавт. (2014) степень ожирения расценивали в зависимости от SDS ИМТ по следующим критериям: I степень – SD ИМТ равное 2,0–2,5; II степень – SD ИМТ- 2,6–3,0; III степень – SD ИМТ- 3,1–3,9; IV степень- SD ИМТ 4,0 и более.

Так, I группу были включены 23 ребенка с I степенью ожирения, II группу - 18 детей, III группу - 14 детей. Всем было проведено общеклиническое обследование. Исследование биохимических параметров крови и липидного спектра проводилось на анализаторе Cobas Integra 400 (США) с использованием реактивов «Roche Diagnostics» (Германия).

На анализаторе Rayto RT -6500 (Корея) определяли триметиламин-N-оксида (ТМАО). Забор крови производился утром натощак, воздерживались от приема пищи в течение 10–12 часов. Статистическая обработка данных проводилась с помощью прикладного пакета STATISTICA for Windows.

Результаты. Полученные данные антропометрических измерений и расчетов подтвердили наличие в исследуемых группах ожирения I, II и III степени. У детей 1 группы SDS ИМТ составил $1,75 \pm 0,03$, 2 группа $2,61 \pm 0,03$ 3 группе $3,45 \pm 0,03$, при этом у здоровых детей контрольной группы SDS ИМТ $0,38 \pm 0,03$. Показатели величины окружности талии $81,82 \pm 0,15$; $87,51 \pm 1,54$; $100,12 \pm 2,58$ соответственно исследуемым группам демонстрируют абдоминальный тип ожирения. У контрольной группы показатели величины окружности талии составили $65,54 \pm 0,72$.

У 47,10% детей с ожирением диагностированы отклонения от нормы показателей углеводного обмена. Полученные данные указывают на взаимосвязь степени частоты нарушений углеводного обмена с индексом массы тела детей. Чем выраженной степень ожирения, тем значительней показатели нарушения углеводного обмена. При изучении у детей с III степенью абдоминального ожирения средний уровень глюкозы натощак составил $5,5 \pm 0,17$ ммоль/л и был выше, чем у детей с I и II степенью абдоминального ожирения (соответственно: $4,93 \pm 0,12$ ммоль/л; $4,87 \pm 0,13$ ммоль/л), но во всех группах показатель находился в пределах референсных значений и только в группе контроля средний показатель составлял низкие значения ($4,03 \pm 0,10$ ммоль/л).

Средний уровень гликированного гемоглобина в группе детей с III степенью абдоминального ожирения составил $6,00 \pm 0,16\%$ и был выше в сравнении с группами детей с I ($4,96 \pm 0,13\%$; $P < 0,01$) и II степенью абдоминального ожирения ($4,91 \pm 0,13\%$; $P < 0,01$).

Более высокий показатель среднего уровня базального инсулина выявлен в группе детей с III степенью абдоминального ожирения $64,55 \pm 6,24$ пмоль/л, чем в группах детей с I и II степенью абдоминального ожирения (соответственно: $37,25 \pm 4,55$ пмоль/л; $47,37 \pm 5,15$ пмоль/л) и группы контроля ($18,45 \pm 0,79$ пмоль/л).

Следует отметить показатель иммунореактивного инсулина во всех исследуемых группах находился в пределах нормы, а значение индекса ИР НОМА R повышалось в соответствии с увеличением степени ожирения, что указывало на наличие инсулинорезистентности.

При изучении отклонений показателей углеводного обмена у детей препубертатного и пубертатного возраста с абдоминальным ожирением выявлено значительные изменения в группе детей пубертатного возраста.

Нарушения в липидном обмене отмечено у 21 (38,1%) детей. Выявлено увеличение количества показателей нарушений липидного обмена в зависимости от степени ожирения. Так при выраженной степени ожирения определены отклонения 3-х и более показателей липидного обмена. Наиболее низкие уровни ХС ЛПВП ($1,04 \pm 0,01$ ммоль/л) определяются в группе детей с III степенью абдоминального ожирения, чем в группах детей с I и II степенью абдоминального ожирения соответственно $1,22 \pm 0,03$ ммоль/л; $1,16 \pm 0,02$ ммоль/л. Наряду с этим отмечается по-

вышение значений показателей триглицеридов при I, II и III степени абдоминальном ожирении соответственно $0,95 \pm 0,07$ ммоль/л, $1,03 \pm 0,05$ ммоль/л, $1,48 \pm 0,12$ ммоль/л.

Во всех группах уровень общего холестерина и ХС ЛПНП в зависимости от степени ожирения повышался имея наибольшую границу референсных значений, но при этом оставался в пределах нормы. У детей с III степенью абдоминального ожирения выявлены наиболее статистически значимые показатели нарушения липидного обмена.

Значительные отклонения показателей липидного обмена выявлены уже в препубертатном периоде у детей с абдоминальным ожирением.

В последние годы выявлена связь триметиламин N-оксида (ТМАО) в развитии риска сердечно-сосудистых заболеваний. В нескольких исследованиях этот метаболит определен в качестве биомаркера и прогностического фактора у взрослых, с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [1,3,10,21]. Кроме этого, отмечена роль ТМАО в атерогенном процессе. ТМАО увеличивает образование пенистых клеток макрофагов, активирует тромбоциты и вызывает дисфункцию эндотелия и воспаление [2]. Также обнаружена корреляция между более высокими показателями ТМАО и ожирением [8], заболеваниями почек [20], диабетом [11,17], сердечной недостаточностью [5,19] и повышенной смертностью [3,10], и многими другими хроническими заболеваниями. В связи с этим нами был изучен уровень ТМАО у детей с ожирением в зависимости от его степени.

Результаты показали, что имела тесная зависимость между уровнем ТМАО массы тела, а именно со стандартным отклонением характеризующим степень ожирения, данные представлены в таблице 1. Выявлено нарастание уровня ТМАО в зависимости от степени ожирения у детей, так если у детей с I степенью ТМАО составил $4,52 \pm 0,13$ ммоль/л ($p < 0,01$ по сравнению с контролем), то у детей с 2 степенью он был на порядок выше $5,09 \pm 0,13$ ммоль/л ($p < 0,01$ по сравнению с контролем, $p < 0,01$ по сравнению с ожирением II степени) следует отметить, что у детей с III степенью уровень ТМАО статистически превышал показатели детей с I степенью ($p < 0,01$) и группой контроля ($6,16 \pm 0,17$, $p < 0,01$).

Исследования показали, что чем больше был объем талии у детей, тем больше нарастал уровень ТМАО, данные показатели отражены в таблице №1, и подтверждены положительной корреляционной связью показателя отношения ОТ/ОБ и уровня ТМАО ($r = +0,607$; $p < 0,05$).

Таблица-1

Антропометрические показатели и уровень ТМАО у детей с ожирением в зависимости от степени ожирения

Параметры	Ожирение I степени n = 23	Ожирение II степени n = 18	Ожирение III степени n = 14	Контрольная группа n = 30
ИМТ	$20,96 \pm 0,41^*$	$26,81 \pm 0,49^{*\wedge}$	$32,00 \pm 0,83^{*\circ}$	$19,17 \pm 0,35$
Z-ИМТ	$1,75 \pm 0,03^*$	$2,61 \pm 0,03^{*\wedge}$	$3,45 \pm 0,03^{*\circ}$	$0,38 \pm 0,03$
ОТ	$81,82 \pm 0,15$	$87,51 \pm 1,54$	$100,12 \pm 2,58$	$65,54 \pm 0,72$
ОТ/ОБ	$0,94 \pm 0,05$	$0,92 \pm 0,00$	$1,00 \pm 0,00$	$0,79 \pm 0,00$
ТМАО	$4,52 \pm 0,13^*$	$5,09 \pm 0,13^{*\wedge}$	$6,16 \pm 0,17^{*\circ}$	$3,37 \pm 0,16$

Примечание: * $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой

$\wedge$ $p < 0,01$ достоверность различия между 1 и 2 группой

$\circ$ $p < 0,01$ достоверность различия между 2 и 3 группой

Таблица-2

Корреляционная связь ТМАО с антропометрическими показателями у детей с ожирением

Показатели	ТМАО	P	Показатели	ТМАО	P
ИМТ	+0,302	<0,05	ОТ	+0,312	<0,05
Z ИМТ	+0,612	<0,05	ОТ/ОБ	+0,607	<0,05

В организме ТМАО выполняя ряд функций, принимает участие в метаболизме глюкозы в печени, увеличивает глюконеогенез и уменьшает транспорт глюкозы в печени [9]. Участвует в резистентности к инсулину, что возможно связано с высокими уровнями N-нитрозосоединений, которые зависят от ТМАО. В свою очередь N-нитрозосоединения являются промоторами резистентности к инсулину [6,22].

ТМАО нарушая метаболизм желчных кислот, ингибируя обратный транспорт холестерина, стимулируя образование пенистых клеток, активируя тромбоциты и общий окислительный стресс и сосудистое воспаление изменяет состояния сосудов [4,11]. Данные процессы с другими метаболическими нарушениями, наблюдаемые при ожирении и инсулинорезистентности, способствуют развитию не алкогольной жировой болезни печени [11], которая является состоянием, напрямую связанным с атеросклерозом [18].

В связи с вышеуказанным мы предприняли попытку провести корреляционные параллели между уровнем ТМАО и показателями углеводного и липидного обменов. Результаты показали, что отмечалась некоторая положительная взаимосвязь между уровнем инсулина крови ($r=+0,358$; $p<0,05$) и показателем инсулинорезистентности ИР ($r=+0,374$; $p<0,05$). Наличие сильной отрицательной корреляции между ТМАО и уровнем тощачковой глюкозы, представленные в работах de Quadros Iorra et al. и Mihuta et al. [7, 13] в нашей работе подтверждено не было. В нашей работе присутствовала слабая положительная взаимосвязь между уровнем тощачковой глюкозы и уровнем ТМАО ($r=+0,213$; $p>0,5$).

Таблица-3

Корреляционная связь ТМАО с метаболическими показателями у детей с ожирением

Показатели	ТМАО	Р	Показатели	ТМАО	Р
Тощачковая глюкоза	+0,213	>0,05	ТГ	+0,201	>0,05
Инсулин	+0,358	<0,05	ХСЛПВП	-0,311	<0,05
ИР НОМА R	+0,374	<0,05	ХСЛПНП	+0,284	>0,05

Аналогично углеводному обмену, при определении корреляционных взаимосвязей между уровнем ТМАО и показателями липидного обмена выявлена умеренная отрицательная взаимосвязь между показателем ХСЛПВП и ТМАО ($r=-0,311$; $p<0,05$), тогда как с повышением триглицеридов крови и ХСЛПНП ($p>0,05$) связь носила очень слабый характер.

Заключение:

1. Выявлено повышение уровня ТМАО в сыворотке крови соответственно степени ожирения, объема талии, что предполагает его вклад в развитие ожирения у детей с последующим формированием осложнений кардиоваскулярного риска.

2. Отмеченные взаимосвязи ТМАО с уровнем инсулинорезистентности и ХСЛПВП являются свидетельством метаболических параллелей приводящих к увеличению бремени метаболических осложнений приводящих к кардиоваскулярным осложнениям и эндотелиальной дисфункции.

LIST OF REFERENCES

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Chen YM, Liu Y, Zhou RF, Chen XL, Wang C, Tan XY, et al. Associations of gutflora-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide, betaine and choline with non-alcoholic fatty liver disease in adults. *Sci Rep* (2016) 6:19076. doi: 10.1038/srep19076
- [5] Crisci G, Israr MZ, Cittadini A, Bossone E, Suzuki T, Salzano A. Heart failure and trimethylamine N-oxide: time to transform a “gut feeling” in a fact? *ESC Heart Fail*. 2023;10(1):1-7.
- [6] de la Monte SM, Tong M, Lawton M, Longato L. Nitrosamine exposure exacerbates high fat diet-mediated type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic steatohepatitis, and neurodegeneration with cognitive impairment. *Mol Neurodegener* (2009) 4:54. doi: 10.1186/1750-1326-4-54
- [7] de Quadros Iorra F. et al. Gut Microbiota Metabolite TMAO and Adolescent Cardiometabolic Health: A Cross-sectional Analysis. *Journal of the Endocrine Society*,

2025, Vol. 9, No. 5.

[8] 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.

[9] Gao X, Liu X, Xu J, Xue C, Xue Y, Wang Y. Dietary trimethylamine N-oxide exacerbates impaired glucose tolerance in mice fed a high fat diet. *J Biosci Bioeng* (2014) 118(4):476–81. doi: 10.1016/j.jbiosc.2014.03.001

[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] Li Sy, Chen S, Lu Xt, et al. Serum trimethylamine-N-oxide is associated with incident type 2 diabetes in middle-aged and older adults: a prospective cohort study. *J Transl Med*. 2022;20(1):374.

[12] Mihuta MS, Paul C, Borlea A, et al. Connections between serum trimethylamine N-oxide (TMAO), a gut-derived metabolite, and vascular biomarkers evaluating arterial stiffness and subclinical atherosclerosis in children with obesity. *Front Endocrinol*. 2023;14:1253584.

[13] Morgan PJ, Young MD, Lloyd AB, Wang ML, Eather N, Miller A, et al. Involvement of fathers in pediatric obesity treatment and prevention trials: a systematic review. *Pediatrics*. 2017 Feb;139(2). pii: e20162635. DOI: 10.1542/peds.2016-2635

[14] Niu Y., Zhao X., He H., Mao X., Sheng J., Zou J., et al. The effect of different adiposity factors on insulin resistance in obese children and adolescents. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2021; 94(6): 949–55. <https://doi.org/10.1111/cen.14435>

[15] Rastogi S., Rastogi D. The epidemiology and mechanisms of lifetime cardiopulmonary morbidities associated with pre-pregnancy obesity and excessive gestational weight gain. *Front. Cardiovasc. Med*. 2022; 9: 844905. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.844905>

[16] Sarmiento Quintero F, Ariza AJ, Barboza García F, Canal de Molano N, Castro Benavides M, Cruchet Muñoz S, et al. Sobrepeso y obesidad: revisión y puesta al día de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2016;46(2):131-159.

[17] Shan Z, Sun T, Huang H, et al. Association between microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide and type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(3):888-894.

[18] Stols-Gonçalves D, Hovingh GK, Nieuwdorp M, Holleboom AG. NAFLD and atherosclerosis: two sides of the same dysmetabolic coin? *Trends Endocrinol Metab* (2019) 30(12):891–902. doi: 10.1016/j.tem.2019.08.008

[19] Tang WHW, Bäckhed F, Landmesser U, Hazen SL. Intestinal Microbiota in cardiovascular health and disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(16):2089-2105.

[20] Tang WHW, Wang Z, Kennedy DJ, et al. Gut Microbiota-dependent trimethylamine N -oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ Res*. 2015;116(3):448-455.

[21] 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.

[22] Tong M, Neusner A, Longato L, Lawton M, Wands JR, de la Monte SM. Nitrosamine exposure causes insulin resistance diseases: relevance to type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic steatohepatitis, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* (2009) 17(4):827–44. doi: 10.3233/JAD-2009-1115.

[23] Garifulina L. M., Ashurova M. J., Goyibova N. S. Improving the treatment of metabolic syndrome in adolescents through the use of α -lipoic acid.

[24] Рустамов М. Р., Гарифулина Л. М., Бобокулова Г. К. Применение витамина d при ожирении у детей, эффективность влияния на углеводный и липидный обмен // Международный журнал научной педиатрии. – 2025. – Т. 4. – №. 2. – С. 967-971.