

НЕИНВАЗИВНЫЙ МАРКЁР ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМВеселовская Н. Г.^{1,3}, Чумакова Г. А.^{1,2}, Отт А. В.³, Гриценко О. В.^{1,2}

Инсулинорезистентность (ИР) и гормональная активность висцерального жира являются основными патогенетическими механизмами, связывающими ожирение и сердечно-сосудистые осложнения. До настоящего времени взаимосвязь эпикардиального ожирения с ИР изучена недостаточно.

Цель. Изучить взаимосвязь толщины эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ) и определить прогностическую ценность и пороговое значение тЭЖТ для диагностики ИР.

Материал и методы. В исследование было включено 186 мужчин (54,4±9,1 лет), средний индекс массы тела (ИМТ) — 34,23±3,97 кг/м². С целью оценки ИР проводилось определение инсулина и индекса HOMA-IR; тЭЖТ измерялась с помощью ЭхоКГ в миллиметрах за свободной стенкой правого желудочка в систолу в парастеральной позиции по длинной и короткой оси левого желудочка.

Результаты. Средние показатели тЭЖТ в группе (ИР+) были выше — 7 (7,0;9,0), чем в группе (ИР-) — 5 (4,0;6,0) (p<0,001). Получено уравнение логистической регрессии с процентом верного предсказания 91%, коэффициент связи Д-Зомера 0,837. Оптимальный порог отсечения для тЭЖТ, как неинвазивного предиктора ИР составил ≥7 мм (чувствительность 91,5%, специфичность 90,6%).

Заключение. Определение тЭЖТ может служить неинвазивным маркером ИР для формировании группы высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с ожирением и проведения ранних профилактических мероприятий.

Российский кардиологический журнал 2013, 6 (104): 28-32

Ключевые слова: инсулинорезистентность, метаболический синдром, эпикардиальное ожирение.

A NON-INVASIVE MARKER OF INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH OBESITYVeselovskaya N. G.^{1,3}, Chumakova G. A.^{1,2}, Ott A. V.³, Gritsenko O. V.^{1,2}

Insulin resistance (IR) and hormone activity of visceral fat are the main pathogenetic mechanisms which link obesity and cardiovascular complications. Until recently, the association between epicardial adiposity and IR has been understudied.

Aim. To investigate the association between the thickness of epicardial fat tissue (tEFT) and IR and to determine the predictive value and threshold levels of tEFT for the diagnostics of IR.

Material and methods. The study included 186 men (mean age 54,4±9,1 years) with the mean body mass index of 34,23±3,97 kg/m². IR was assessed by the levels of insulin and HOMA-IR index. The echocardiography measurement of tEFT (mm behind the free right ventricular wall) was performed in a systole, in a parasternal position on the long and short left ventricular axis.

Results. Mean tEFT levels in the IR-positive group were significantly higher (7,0 (7,0;9,0)) than in the IR-negative group (5 (4,0;6,0); p<0,001). In the logistic regression analyses, the proportion of accurate predictions was 91%, and the

¹ФГБУ — НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово; ²ГБОУ ВПО- Алтайский государственный медицинский университет МЗ РФ, Барнаул; ³КГБУЗ — Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул, Россия.

Веселовская Н. Г. — к. м. н., старший научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза, врач Алтайского краевого кардиологического диспансера, Чумакова Г. А.* — д. м. н., профессор кафедры госпитальной и поликлинической терапии, ведущий научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза, Отт А. В. — врач Алтайского краевого кардиологического диспансера, Гриценко О. В. — аспирант, сотрудник отдела мультифокального атеросклероза.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
g.a.chumakova@mail.ru

Med — медиана, ВКв — верхний квартиль, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИР — инсулинорезистентность, ИМТ — индекс массы тела, МС — метаболический синдром, НКв — нижний квартиль, ОТ — окружность талии, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани, ФР — факторы риска, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 25.05.2013
Принята к публикации 11.11.2013

Somers' D-value was 0,837. The optimal cut-off for tEFT, as a non-invasive IR marker, was ≥7 mm (sensitivity 91,5% and specificity 90,6%).

Conclusion. The tEFT parameter could be used as a non-invasive marker of IR, which might facilitate the identification of obese patients with high levels of cardiovascular risk and the early start of preventive interventions.

Russ J Cardiol 2013, 6 (104): 28-32

Key words: insulin resistance, metabolic syndrome, epicardial adiposity.

¹Research Institute for Complex Cardiovascular Disease Issues, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo; ²Altay State Medical University, Barnaul; ³Altay Region Cardiology Dispanser, Barnaul, Russia.

Ожирение является одним из основных модифицируемых факторов риска (ФР) ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2]. Патогенетическим механизмом, связывающим ожирение с метаболическими нарушениями и коронарным риском является инсулинорезистентность (ИР). В исследовании (n=840) пациентов без сахарного диабета 2 типа (СД2 типа) и клинических проявлений ИБС наличие ИР ассоциировалось с коронарным атеросклерозом независимо от других сердечно-сосудистых ФР [3]. При проведении анализа в рамках исследования National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES), было

выявлено, что ИР показало более сильную связь с риском ИБС, чем наличие СД 2 типа [4].

В то же время все больше научных работ подтверждают, что большое значение в риске развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с ожирением имеет гормональная активность висцерального жира [5, 6]. При прогрессировании ожирения накопление висцерального жира происходит не только в абдоминальной области, но и в эктопических локальных жировых депо [7]. Доказано, что при ожирении гипертрофия и гиперплазия адипоцитов происходит в эпикардиальном жировом депо.

Известно, что увеличение эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) коррелирует со степенью висцерального ожирения в организме [8]. Было выявлено, что количество ЭЖТ связано с объемом жировых отложений в миокарде и печени, визуализируемых с помощью спектрометрии [9]. Измерение эпикардиального жира как маркера висцерального ожирения и метаболических нарушений, в отличие от существующих в настоящее время косвенных методик (окружность талии, индекс талия/бедро) имеет ряд преимуществ. Так ЭхоКГ является прямой визуализирующей методикой, определяющей непосредственно линейную толщину эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ).

Таким образом, ИР и гормональная активность висцеральной жировой ткани важные патогенетические звенья, связывающие ожирение и сердечно-сосудистый риск. До настоящего времени нет единого порогового значения тЭЖТ, как показателя висцерального ожирения, связанного с метаболическими нарушениями и ИР.

Цель исследования — оценить взаимосвязь тЭЖТ с показателями ИР и определить прогностическую ценность и пороговое значение тЭЖТ для диагностики ИР.

Материал и методы

В исследование было включено 186 мужчин (средний возраст — $54,4 \pm 9,1$ лет), с диагнозом ИБС: стенокардия напряжения II–IV функционального класса и общим ожирением I–III степени (индекс массы тела [ИМТ] ≥ 30 кг/м²), средний ИМТ — $34,23 \pm 3,97$ кг/м². В исследование не включали больных с сахарным диабетом 2 типа и тяжелой сопутствующей патологией.

При включении в исследование измеряли рост и вес пациента, рассчитывали ИМТ по формуле: вес (кг) /рост (м²). При ИМТ ≥ 30 кг/м² диагностировалось общее ожирение (ВНОК, 2009) [10]. Количественное определение уровня глюкозы проводилось с помощью гексокиназного метода в сыворотке крови. Оценку уровня инсулина в сыворотке проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы DRG (США). С целью оценки ИР проводилось определение инсулина и индекса НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) по формуле [11]:

НОМА-IR = инсулин натощак (мкМЕ/мл) x глюкоза крови натощак в ммоль/л/22,5

ИР диагностировалась при показателе индекса НОМА-IR $\geq 2,77$.

Эпикардиальное ожирение оценивалось с помощью трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) в В-режиме на аппарате Vivid 5 (General Electric, США) с механическим секторным датчиком 3,5 МГц. Регистрировались три сердечных цикла в парастернальной позиции по длинной и короткой осям левого

желудочка; тЭЖТ измерялась за свободной стенкой правого желудочка в конце систолы по линии, максимально перпендикулярной фиброзному кольцу аортального клапана, которое использовалось как анатомический ориентир [12].

Статистический анализ. Статистический анализ данных выполнен в Центре БИОСТАТИСТИКА (E-mail: leo.biostat@gmail.com). Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистических пакетов STATISTICA 10 и SPSS-21. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Проверка нормальности распределения количественных признаков в группах сравнения проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка. Дескриптивные статистики в тексте представлены как $M \pm SD$, где M — среднее, а SD — стандартное отклонение при нормальном распределении признака, и как Med (НКв; ВКв), где Med — медиана, НКв — нижний квартиль, ВКв — верхний квартиль, при ненормальном распределении признака. Для сравнения центральных параметров групп использовались параметрические и непараметрические методы: t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. При проведении частотного анализа использовался тест Пирсона — Хи-квадрат. Оценка взаимосвязи между количественными признаками проводилась с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Анализ взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого результирующего показателя (наличие ИР) и количественным признаком (тЭЖТ), проводился с использованием модели логистической регрессии с одним предиктором. Результат оценки уравнения логистической регрессии представлен коэффициентом регрессии, достигнутым уровнем значимости, а также оценкой показателя согласия (Concordant) фактической принадлежности пациента к той или иной из групп и теоретической принадлежности, полученной по уравнению логистической регрессии.

Результаты и обсуждение

Для оценки взаимосвязи ИР и показателя эпикардиального ожирения — тЭЖТ — были выделены 2 группы пациентов: группу 1 (ИР+; n=59), составили пациенты с индексом НОМА-IR $\geq 2,77$, средние показатели НОМА-IR в этой группе составили 4,37 (3,29;6,26), группу 2 (ИР-; n=127) с индексом НОМА-IR $< 2,77$, средние показатели НОМА-IR составили 1,05 (0,49;1,71) ($p < 0,001$).

Было выявлено, что средние показатели тЭЖТ в группе (ИР+) составили 7 (7,0;9,0), а в группе (ИР-) — 5 (4,0;6,0) (рис. 1).

В ранее проведенных исследованиях показатель тЭЖТ был обратно пропорционально связан с чув-

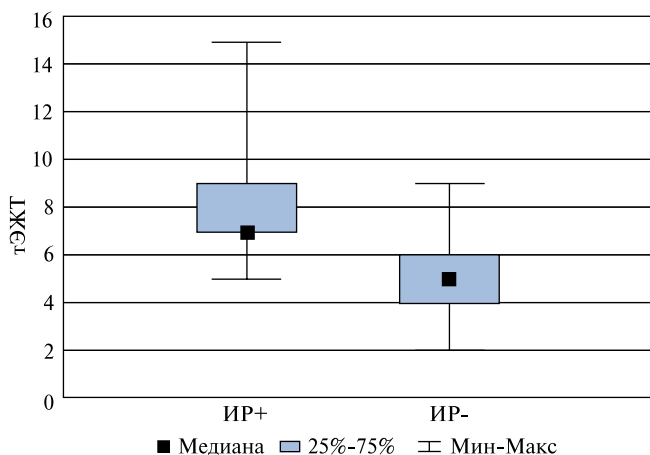


Рис. 1. Средние показатели тЭЖТ в группах (ИР+) и (ИР-).

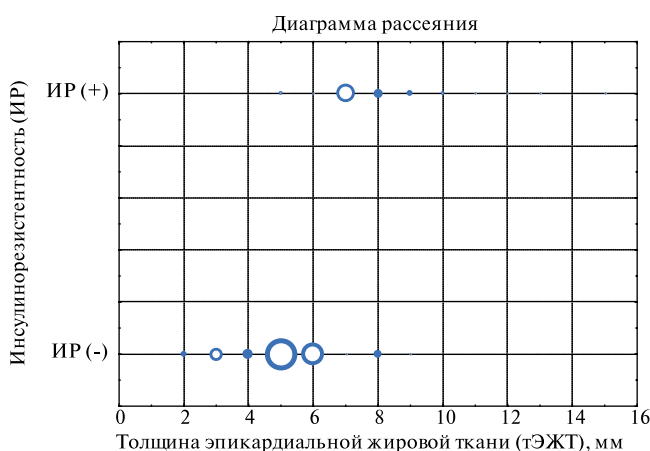


Рис. 2. Диаграмма рассеяния частот тЭЖТ в группах (ИР+) и (ИР-).

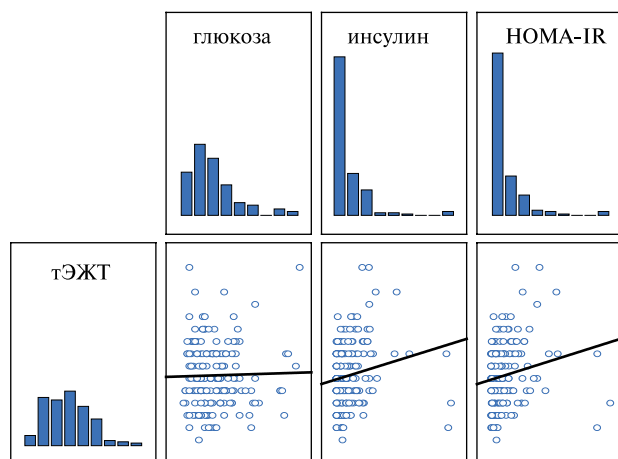


Рис. 3. Корреляционный анализ тЭЖТ с показателями углеводного обмена.

ствительностью тканей к инсулину и коррелировал с индексами ИР [13]. В других исследованиях количество эпикардиального жира положительно коррелировало с уровнем глюкозы крови после нагрузки [14, 15]. Было выявлено, что тЭЖТ была выше у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и СД 2 типа, чем у пациентов с отсутствием нарушений углеводного обмена [14].

Анализ количества пациентов с разными значениями тЭЖТ в группах (ИР+) и (ИР-) выявил, что в группе (ИР+) максимальное число имели показатель тЭЖТ 7 мм, в группе (ИР-) максимальное число пациентов имели показатель тЭЖТ 5 мм (рис. 2).

При проведении корреляционного анализа по Спирмену у всех исследуемых (n=186) была выявлена взаимосвязь показателя тЭЖТ с инсулином и индексом НОМА-IR. Корреляционной зависимости тЭЖТ с глюкозой крови натощак выявлено не было (рис. 3).

В одном из исследований у пациентов с МС (n=50) показатель тЭЖТ продемонстрировал взаимосвязь с индексом НОМА –IR, а также липидами плазмы, СРБ и фибриногеном [16].

Ранее проводились исследования для изучения взаимосвязи тЭЖТ с метаболическим синдромом (МС), основным критерием диагностики которого является висцеральное ожирение. Было выявлено, что значения тЭЖТ у мужчин с МС составили $9,87 \pm 2,55$, у женщин с МС — $7,58 \pm 2,02$ и были статистически значимо выше, чем у пациентов без МС — $4,12 \pm 1,67$ и $3,13 \pm 1,87$, соответственно [17]. У пациентов с артериальной гипертензией и ИМТ <math>25 \text{ кг/м}^2 МС был диагностирован у 12% пациентов и средние показатели тЭЖТ в этой группе составили $4,0 \pm 0,8$ мм в отличие от пациентов без МС — $2,5 \pm 0,9$ мм, причем в данном исследовании тЭЖТ измерялась в конце диастолы [18]. В другом исследовании показатели тЭЖТ 9,5 мм и 7,5 мм у мужчин и женщин, соответственно, предсказывали наличие МС у обследуемых пациентов [14]. В исследовании, проведенном в Турции (n=59), средние показатели тЭЖТ у пациентов с МС составили $8,7 \pm 0,2$ мм, у пациентов без МС — $4,8 \pm 0,1$ мм [19]. В исследовании, проведенном в Израиле (n=190), в котором тЭЖТ оценивалась с помощью КТ, было выявлено, что у пациентов с МС средние показатели тЭЖТ составили $2,58 \pm 1,83$ мм, а у пациентов без МС — $2,04 \pm 1,46$ (p<0,05) [20]. При ретроспективном анализе 9 исследований (n=2027) было выявлено, что средние показатели тЭЖТ у пациентов с МС были на 1,15 мм выше (95%ДИ 0,78–1,53, p=0,001), нежели у пациентов без МС. Причем не было выявлено различий в подгруппах МС, диагностированных с помощью разных критериев, и подгруппах, в которых тЭЖТ измерялась в разных сердечных циклах (систола/диастола), но были обнаружены этнические различия при анализе средних показателей тЭЖТ [21].

Таким образом, до настоящего времени не существует общепринятого порогового значения тЭЖТ, кроме того имеются как гендерные, так и этнические различия показателя тЭЖТ как фактора риска МС, поэтому исследования в этой области являются актуальными.

Анализ литературных данных показал, что определение прогностической значимости тЭЖТ и его поро-

гового значения для диагностики ИР, как ключевого звена МС и сердечно-сосудистого ФР, ранее не проводилось. Нами для оценки прогноза вероятности принадлежности пациента к одной из двух групп с наличием или отсутствием ИР с помощью одного критерия тЭЖТ был проведен логистический регрессионный анализ, в котором каждое значение тЭЖТ выступало в качестве предиктора, а зависимой переменной была выбрана ИР, диагностированная с помощью критерия НОМА-ИР. Было построено уравнение, которое отражало зависимость вероятности наличия ИР от значения тЭЖТ. Уравнение имело следующий вид:

$$P = \frac{\exp(9,37 - 1,35 \cdot \text{тЭЖТ})}{1 + \exp(9,37 - 1,35 \cdot \text{тЭЖТ})}$$

где P — теоретическая вероятность ИР; тЭЖТ — конкретное значение толщины эпикардиальной жировой ткани; 1,35 — коэффициент регрессии; 9,37 — свободный член уравнения.

Процент верного предсказания (Percent Concordant) для полученного уравнения составил 91%. Таким образом, в 91% случаев полученное уравнение логистической регрессии правильно предсказывало наличие ИР в группе исследования. Сила связи факта рестеноза и прогнозирования выражалась коэффициентом Д-Зомера (Somers'D), изменяющимся от нуля (полное несовпадение) до 1 (полное совпадение). Коэффициент Д-Зомера для полученного нами уравнения с одним предиктором тЭЖТ был равен 0,837, достигнутый уровень значимости — 0,001.

Для оценки качества полученной модели была построена ROC-кривая (рис. 4). Площадь под кривой составила 0,941, что указывает на высокое качество модели.

Был получен оптимальный порог отсечения для тЭЖТ (optimal cut-off value), который составил ≥ 7 мм. При полученном пороговом значении доля истинно положительных результатов классификации составила 91,5% (чувствительность), а доля истинно отрицательных результатов классификации — 90,6% (специфичность). Таким образом, нами было получено пороговое значение тЭЖТ ≥ 7 мм, как фактора риска ИР у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска на фоне ожирения.

С помощью данного уравнения были вычислены теоретические значения вероятности наличия ИР для каждого пациента. Диаграмма рассеяния, отражающая данную зависимость, представлена на рисунке 5. Отложив по оси абсцисс измеренную величину тЭЖТ, необходимо построить перпендикуляр к оси до пересечения с кривой. Проекция точки пересечения на ось ординат будет отражать вероятность наличия ИР у конкретного пациента.

В одном из исследований у пациентов с артериальной гипертензией и ИМТ < 25 кг/м², в котором при диагностике МС не учитывались значения окружности талии (ОТ), был проведен ROC-анализ и было

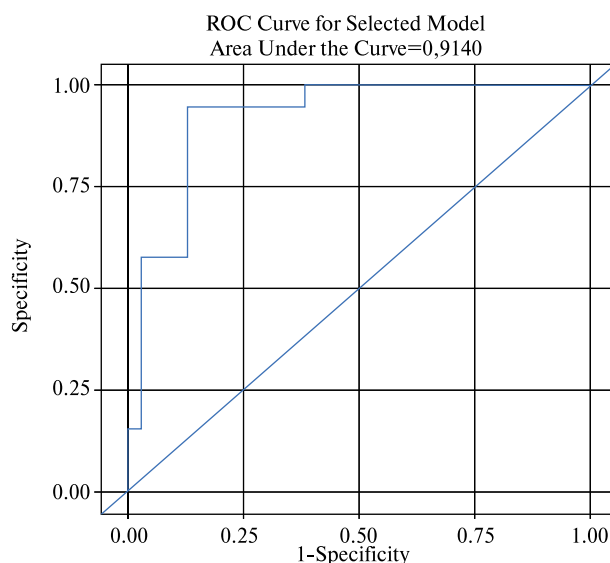


Рис. 4. ROC — кривая модели прогнозирования ИР для тЭЖТ.

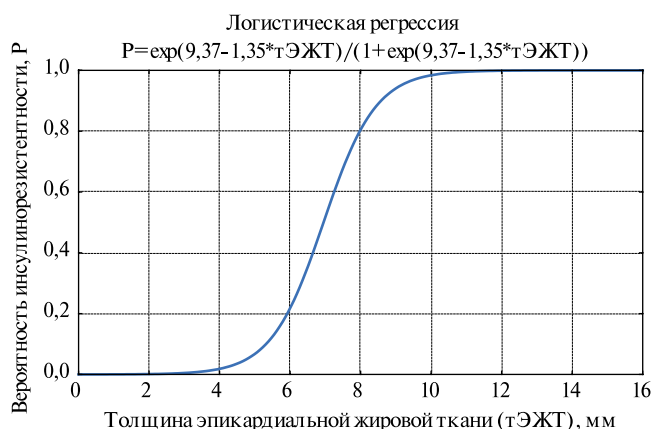


Рис. 5. График логистической регрессии. Зависимость вероятности наличия ИР от значения тЭЖТ.

получено пороговое значение тЭЖТ (определяемой в конце диастолы) как предиктора МС, которое составило 3,1 мм (чувствительность 100%, специфичность 79%) [18].

Заключение

Таким образом, показатель тЭЖТ показал высокую значимость и информативность в прогнозировании ИР у пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м². Так, было получено минимальное значение тЭЖТ как ФР ИР, позволяющее использовать этот показатель как в клинической практике, так и как ориентир при проведении других исследований в этой области. Определение тЭЖТ с помощью ЭхоКГ является простой процедурой, позволяющей визуализировать жировую ткань и дать ей количественную оценку. Определение тЭЖТ может служить важным неинвазивным маркером ИР для раннего назначения профилактических мероприятий и формирования группы высокого сердечно-сосудистого риска.

Литература

1. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: A systematic review of cohort studies. *Lancet*. 2006; 368:666–78.
2. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006; 113 (6):898–918.
3. Reilly MP, Wolfe ML, Rhodes T, et al. Measures of insulin resistance add incremental value to the clinical diagnosis of metabolic syndrome in association with coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2004; 110 (7):803–9.
4. Kim J, Chae YK, Chernoff A. The Risk for Coronary Heart Disease According to Insulin Resistance with and without Type 2 Diabetes. *Endocr Res*. 2013 [Epub ahead of print].
5. Schnabel R, Messow CM, Lubos E, et al. Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the AtheroGene study. *JAMA*. 2009; 302:345–56.
6. Juge-Aubry CE, Henrichot E, Meier CA. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005; 19 (4):547–66.
7. Montani JP, Carroll JF, Dwyer TM. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28:58–65.
8. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res*. 2003; 11 (2):304–10.
9. Iacobellis G, Sharma AM. Adiposity of the heart. *Ann Intern Med*. 2006; 145:554–5.
10. National Guidelines. Diagnostics and treatment of metabolic syndrome. Ed.2. *Cardiovascular Therapy and Prevention 2009*; 8 (6):4–6, Supl. 2. Russian (Национальные клинические рекомендации "Диагностика и лечение метаболического синдрома" (второй пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009; 8 (6):4–6. Приложение 2).
11. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412–419
12. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G. Threshold Values of High-risk Echocardiographic Epicardial Fat Thickness, Obesity. 2008; 16 (4):887–92.
13. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90 (11):6300–2.
14. Iacobellis G, Barbaro G, Gerstein HC. Relationship of epicardial fat thickness and fasting glucose. *Int J Cardiol*. 2008; 128 (3):424–6.
15. Malavazos AE, Ermetici F, Cereda E, et al. Epicardial fat thickness: relationship with plasma visfatin and plasminogen activator inhibitor-1 levels in visceral obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008; 18 (8):523–30.
16. Aydın H, Toprak A, Deyneli O, et al. Epicardial Fat Tissue Thickness Correlates With Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Risk Factors in Patients With Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010; 8 (3):229–34.
17. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88 (11):5163–8.
18. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM. Epicardial Adipose Tissue and Metabolic Syndrome in Hypertensive Patients With Normal Body Weight and Waist Circumference. *Am J Hypertens*. 2011; 24:1245–9.
19. Tok D, Kadife I, Turak O. Increased epicardial fat thickness is associated with low grade systemic inflammation in metabolic syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2012; 40 (8):690–5.
20. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Cuccurullo F. Meta-analysis of the relation of echocardiographic epicardial adipose tissue thickness and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2013; 111 (1):73–8.
21. Bachar GN, Dicker D, Kornowski R. Epicardial adipose tissue as a predictor of coronary artery disease in asymptomatic subjects. *Am J Cardiol*. 2012; 110 (4):534–8.