

Прогностическое значение содержания адипоцитокинов у пациентов с инфарктом миокарда и различными вариантами нарушений углеводного обмена

Холматова К.К., Дворяшина И.В., Фомкина И.А., Супрядкина Т.В.

ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет, Архангельск
(ректор — д.м.н., профессор Л.Н. Горбатова)

Цель. Оценка прогностического значения содержания адипоцитокинов у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и различными вариантами нарушений углеводного обмена.

Материалы и методы. Обследована сплошная выборка из 380 пациентов (63,4% мужчин) в возрасте до 80 лет с ИМ. Выделены 4 группы: I — с нормальной толерантностью к глюкозе, II — с предиабетом, III и IV — с впервые выявленным и известным ранее сахарным диабетом 2 типа. У 113 больных с Q ИМ определена концентрация инсулина, С-пептида, кортизола при проведении орального теста на толерантность к глюкозе, аполипопротеинов AI, B100, лептина, адипонектина натошак. Сердечно-сосудистые события оценивались через два года после ИМ. Логистический регрессионный анализ использован для выявления факторов риска неблагоприятного отдаленного прогноза.

Результаты. У всех пациентов с ИМ независимо от степени нарушения углеводного обмена выявлено повышение концентрации лептина на фоне снижения концентраций адипонектина. Наблюдался линейный тренд повышения концентрации лептина от I до IV группы (Jonckheere's test: $J=2218,0$, $z=3,411$, $p=0,001$). При проведении множественного регрессионного анализа выявлено, что концентрация базального инсулина являлась независимым предиктором летального исхода после ИМ (ОШ=0,639, $p=0,033$); перенесенный до изучаемой госпитализации ИМ (ОШ=5,633, $p=0,013$), базальная гиперкортизолемиа (ОШ=5,435, $p=0,016$), гликемия (ОШ=1,213, $p=0,023$) и частота сердечных сокращений (ОШ=1,051, $p=0,032$) при поступлении связаны с развитием повторного ИМ; концентрация лептина (ОШ=1,018, $p=0,031$) и активность МВ-фракции креатинфосфокиназы (ОШ=1,009, $p=0,018$) влияли на развитие комбинированной конечной точки сердечно-сосудистых событий.

Заключение. Проявления адипоцитокинового дисбаланса характерны для пациентов с ИМ независимо от наличия нарушений углеводного обмена. Содержание лептина, гликемия, концентрация инсулина и базальная гиперкортизолемиа значимо связаны с развитием сердечно-сосудистых событий в отдаленном постинфарктном периоде.

Ключевые слова: сахарный диабет; лептин; адипонектин; инфаркт миокарда; прогноз

Prognostic value of adipokines in patients with myocardial infarction and glucose metabolism disorders

Kholmatova K.K., Dvoryashina I.V., Fomkina I.A., Supryadkina T.V.

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

Aims. To evaluate the prognostic value of adipokines in patients with myocardial infarction (MI) and various glucose metabolism disorders.

Materials and methods. Consecutive patients aged ≤ 80 years and diagnosed with MI (380 patients, 63.4% males) were examined. The patients were classified into four groups: I, with normal glucose tolerance; II, with prediabetes; III and IV — with newly detected and previously diagnosed type 2 diabetes mellitus, respectively. Levels of insulin, C-peptide and cortisol during glucose tolerance test and basal levels of apolipoproteins AI, B100, leptin and adiponectin were determined in 113 patients with Q MI. Cardiovascular events were analysed for the next 2 years after MI. Logistic regression analysis was used to identify the risk factors of poor prognosis after MI.

Results. Elevated levels of leptin with decreased levels of adiponectin were observed in all MI patients independent of the degree of glucose metabolism disturbance. A linear trend of leptin level increase was observed starting from group I to group IV (Jonckheere's test: $J=2218.0$; $z=3.411$; $p=0.001$). Multiple regression analysis showed that the basal insulin level was an independent predictor of death during the 2 years after MI (OR=0.639; $p=0.033$). MI prior to hospitalisation (OR=5.633; $p=0.013$), basal hypercortisolaemia (OR=5.435; $p=0.016$), glycaemia (OR=1.213; $p=0.023$) and heart rate (OR=1.051; $p=0.032$) on admission were associated with the occurrence of repeated MI. Leptin levels (OR=1.018; $p=0.031$) and creatine kinase-MB fraction (OR=1.009; $p=0.018$) were risk factors of the occurrence of the combined end-point of cardiovascular events.

Conclusion. An imbalance of adipokines was observed in MI patients regardless of the presence of glucose disorders. The levels of leptin, glycaemia, insulin and basal hypercortisolaemia were significantly associated with the occurrence of cardiovascular events during the late post-infarction period.

Keywords: *diabetes mellitus; leptin adiponectin; myocardial infarction; prognosis*

DOI: 10.14341/DM2014390-95

Доказано, что сочетание множественных факторов сердечно-сосудистого риска при сахарном диабете 2 типа (СД2) более чем в два раза увеличивает смертность пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) [1]. В настоящее время активно изучаются факторы, которые могут иметь негативное влияние на прогноз у этой категории пациентов.

Изменения концентрации лептина и адипонектина в плазме могут быть дополнительными факторами, ухудшающими прогноз при ИМ [2, 3]. Было выявлено, что как низкая концентрация адипонектина в плазме [4–6], так и высокая [7, 8] являются независимыми предикторами развития ИМ и его осложнений. При изучении лептина большинством авторов отмечено, что более высокие концентрации лептина плазмы были ассоциированы с артериальной гипертензией (АГ), развитием ишемической болезни сердца (ИБС), ИМ и его осложнений [9–11]. Однако также выявлено, что низкая концентрация лептина может негативно влиять на исходы при ИБС [12]. В доступной литературе отсутствуют сведения об определении концентрации адипоцитокинов у пациентов с ИМ и впервые выявленными нарушениями углеводного обмена и их влиянии на прогноз.

Цель

Оценка прогностического значения содержания адипоцитокинов у пациентов с ИМ и различными вариантами нарушений углеводного обмена.

Материалы и методы

Обследована сплошная выборка пациентов (380 человек, 63,4% мужчин) в возрасте до 80 лет, госпитализированных по поводу ИМ на 1–5-е сутки (критерии ВОЗ, 2005) в Первую городскую клиническую больницу г. Архангельска. Наличие метаболического синдрома и абдоминального ожирения выявляли согласно рекомендациям International Diabetes Federation (2005). В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям (2007, пересмотр 2013) при стабилизации состояния на 10–14-й день госпитализации при отсутствии СД2 проводили оральный тест на толерантность к глюкозе. Выделены 4 группы: I – с нормальной толерантностью к глюкозе (НТГ), II – с предиабетом (с нарушенной гликемией натощак или нарушенной толерантностью к глюкозе) (НТГ), III и IV – с впервые выявленным СД2 (впСД2) и известным ранее и СД2. Были собраны клиничко-анамнестические данные, результаты лабораторного обследования, лечения, проведено антропометрическое обследование (табл. 1). У 113 боль-

ных (I группа – 36, II – 34, III – 17, IV – 26 больных) с Q-образующим ИМ, отобранных сплошным методом и не отличавшихся от общей выборки по другим признакам, проведена оценка концентрации инсулина, С-пептида и кортизола при оральном тесте на толерантность к глюкозе с расчетом индексов HOMA-IR и QUICKI, определение концентрации аполипопротеинов AI, B100 (APOLIPOPROTEIN AI; B100, SPINREACT, Испания), лептина (Leptin ELISA, DRG Diagnostics, Германия) и адипонектина (BioVendor, Чехия) натощак. У 14 здоровых лиц (группа контроля – ГК) обоего пола в возрасте ≥ 45 лет с индексом массы тела (ИМТ) $\leq 25,0$ кг/м², без абдоминального ожирения, ИБС и СД2 изучены показатели лептина и адипонектина натощак.

Течение госпитального периода ИМ и факторы, определяющие ранний прогноз, были описаны ранее [13]. У 274 (84,0%) человек были оценены отдаленные (в течение двух лет) исходы. Комбинированная конечная точка включала наличие любого события из следующих: кардиальная смерть, нестабильная стенокардия, ИМ, инсульт, госпитализация по поводу ИБС или реваскуляризация коронарных артерий (КА).

Протокол исследования был рассмотрен Комитетом по этике при Северном государственном медицинском университете 05.10.2009 г. Всеми больными подписано информированное согласие на добровольное участие в исследовании.

Количественные признаки с нормальным распределением представлены в виде средней арифметической и ее стандартного отклонения (SD), величины с распределением, отличным от нормального, в виде медианы, 25 и 75 перцентилей (Q25–Q75). Межгрупповые различия оценены по параметрическим (t-критерий Стьюдента для независимых выборок) и непараметрическим (U-критерий Манна-Уитни) критериям для количественных величин и с помощью χ^2 для номинальных переменных. При множественном сравнении использовались однофакторный дисперсионный анализ, тест Крускала-Уоллиса, χ^2 с применением Post Hoc парных сравнений с поправкой Бонферрони с критическим уровнем значимости 0,008. Множественный логистический регрессионный анализ был применен для определения влияния изучаемых переменных на развитие негативных исходов ИМ у пациентов с нарушениями углеводного обмена в отдаленном периоде.

Результаты и их обсуждение

Выявлено, что все пациенты с ИМ имели значительно повышенную концентрацию лептина и низкую концентрацию адипонектина (адипоцитокиновый дисбаланс) (рис. 1). Несмотря на то, что общая тенденция изменений концентрации адипоцитокинов подтвержд-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов изучаемых групп

Показатель	I	II	III	IV	p
Количество, n (%)	167 (46,3)	93 (25,9)	32 (8,9)	68 (18,9)	-
Возраст, годы (SD)	57,9 (10,9)	61,5 (10,5)	63,6 (9,9)	65,5 [^] (9,8)	<0,001
Мужчины, %	79,6	54,8 [^]	50,0 [^]	42,6 [^]	<0,001
ОКСПСТ [†] , %	76,8	78,3	84,4	79,4	0,812
Повторный ИМ, %	19,9	20,4	21,9	41,2 [^] **	0,007
Поражение ≥3 КА, %	39,4	66,2*	47,8	76,5*	0,004
Тромболизис, %	28,2	32,6	31,3	20,9	0,425
Стентирование КА, %	65,9	58,1	63,6	30,0*	<0,001
АГ, %	60,5	77,4*	71,9	72,1*	0,001
ИМТ, кг/м ²	26,6 (24,0–29,0)	29,0 [^] (25,9–32,7)	27,7 (25,0–31,0)	30,0 [^] (27,9–32,8)	<0,001
Метаболический синдром, %	49,0	80,5 [^]	61,5	92,7 [^] ***	<0,001
МВ-фракция креатинфосфокиназы, ед/л	109,5 (48,3–197,3)	145,0 (59,0–252,0)	153,0* (85,8–344,6)	97,0*** (44,0–227,0)	0,044
Гликемия при поступлении, ммоль/л	5,5 (4,9–6,4)	6,1* (5,3–8,0)	9,90 [^] , ^{^^} (7,3–10,9)	9,50 [^] , ^{^^} (6,3–13,5)	<0,001
Базальный инсулин, мкМЕ/мл	10,53 (7,65–14,48)	11,39 (9,75–15,83)	18,75 (7,75–23,97)	13,64 [^] (10,55–19,46)	0,043
Базальный С-пептид, нг/мл	1,85 (1,31–2,97)	2,00 (1,58–2,96)	3,65* (2,03–4,83)	2,51 (1,83–3,60)	0,039
Базальный кортизол, нмоль/л	692,82 (507,65–862,03)	690,00 (462,86–808,13)	791,11 (555,21–886,88)	795,00 (616,87–922,50)	0,098
АпоВ100/апоА1 >0,8, %	12,0	16,1	21,9	26,5*	0,046
Смерть [§] , чел. (%)	8 (6,2)	7 (9,1)	2 (9,1)	3 (6,5)	0,864
Повторный ИМ [§] , чел. (%)	10 (7,8)	4 (5,2)	0 (0,0)	10 (23,3)*, **	0,006
Комбинированная точка [§] , чел. (%)	43 (33,3)	31 (40,3)	7 (31,8)	21 (48,8)	0,466

Примечание: [†] – ОКСПСТ – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; [§] – в течение двух лет после ИМ; *p<0,008 к группе I, **p<0,008 к группе II, ***p<0,008 к группе III; [^]p<0,001 к группе I; ^{^^}p<0,001 к группе II

дает результаты опубликованных исследований [4–6, 9–11], определенные впервые в нашем регионе значения концентрации лептина были гораздо выше, чем в других работах, что требует дальнейшего исследования этого феномена у жителей г. Архангельска. Низкая концентрация адипонектина при ИМ согласуется с результатами работы, изучавшей обмен данного адипоцитокина у мужчин с ИБС, подвергшихся аорто-коронарному шунтированию (АКШ) в этом регионе. Концентрация адипонектина в плазме у этих пациентов не превышала 4 мкг/мл [14].

Пациенты с ранее диагностированным СД2 имели значимо более высокую концентрацию лептина по сравнению с пациентами с нормогликемией. Наблюдался линейный тренд повышения концентрации лептина от I до IV группы (Jonckheere's test: J=2218,0, z=3,411, p=0,001).

Отмечены различия в содержании лептина и адипонектина в зависимости от пола (150,00 (48,52–179,00) нг/мл и 100,71 (56,30–150,75) нг/мл, p<0,001 и 4,23 (3,67–8,45) мкг/мл и 3,83 (3,44–4,28) мкг/мл, p<0,001 у женщин и мужчин, соответственно). Выявлены положительные корреляционные связи средней силы между концентрацией лептина и маркерами ожирения: ИМТ ($r_s=0,586$; p<0,001), сагиттальным диаметром туловища ($r_s=0,494$; p<0,001), окружностью талии ($r_s=0,481$; p<0,001) и отрицательные – с концентрацией адипонектина ($r_s=-0,482$, p<0,001). Связи лептина с проявлениями инсулинорезистентности и нарушениями углеводного и липидного обмена: значением НОМА-IR ($r_s=0,386$; p=0,002), постпрандиальной гликемией ($r_s=0,348$; p=0,003), базальной концентрацией инсулина ($r_s=0,352$; p=0,001), базальной концентрацией С-пептида ($r_s=0,335$;

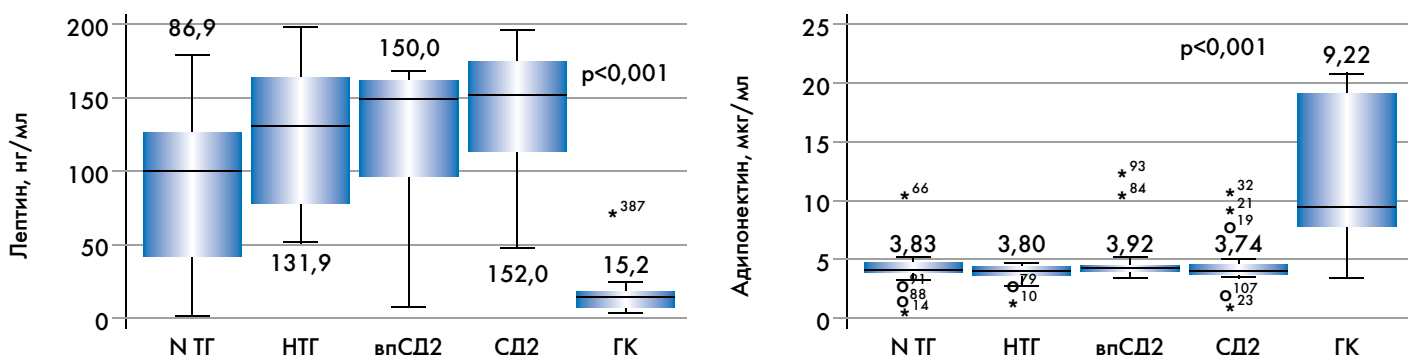


Рис. 1. Содержание лептина и адипонектина у пациентов с различными вариантами углеводного обмена и группы контроля.

Таблица 2

Взаимосвязи клинико-метаболических показателей с риском развития неблагоприятных исходов в отдаленном периоде ИМ у пациентов с нарушениями углеводного обмена

Показатель	Отношение шансов (95% ДИ)	p	Скорректированное отношение шансов (95% ДИ)	p
Летальный исход в отдаленном периоде				
Базальный инсулин, мкМЕ/мл	0,784 (0,617–0,997)	0,048	0,639 (0,423–0,964)	0,033
СРБ [†] , ед/л	1,009 (1,003–1,030)	0,018	1,006 (0,986–1,033)	0,428
Систолическое артериальное давление [†] , мм рт. ст.	0,980 (0,962–0,998)	0,026	0,994 (0,960–1,028)	0,713
Повторный ИМ				
Гликемия [†] , ммоль/л	1,191 (1,035–1,371)	0,015	1,213 (1,027–1,433)	0,023
ИМ до изучаемой госпитализации, %	3,750 (1,199–11,729)	0,023	5,633 (1,444–21,629)	0,013
Базальная гиперкортизолемиа >600,0 нмоль/л, %	3,417 (1,099–10,626)	0,034	5,435 (1,366–21,967)	0,016
Частота сердечных сокращений [†] , удары в минуту	1,042 (1,003–1,082)	0,035	1,051 (1,004–1,101)	0,032
Степень нарушения углеводного обмена	2,523 (1,284–4,956)	0,007	1,434 (0,612–3,357)	0,407
Возраст ≥60 лет	4,687 (1,003–21,909)	0,050	2,932 (0,538–15,8976)	0,214
Комбинированная конечная точка (с коррекцией на пол и АГ)				
Лептин, нг/мл	1,016 (1,004–1,029)	0,010	1,018 (1,002–1,034)	0,031
МВ-фракция креатинфосфокиназы [†] , ед/л	1,004 (1,001–1,007)	0,008	1,009 (1,001–1,016)	0,018
апоВ100/апоА1 >0,8, %	3,444 (1,494–7,940)	0,004	3,888 (0,887–17,050)	0,072
Базальная гиперкортизолемиа >600,0 нмоль/л, %	2,521 (1,157–5,493)	0,020	1,915 (0,375–9,776)	0,435

Примечание: [†] – показатель оценен при поступлении; СРБ – С-реактивный белок

$p=0,001$), содержанием триглицеридов ($r_s=0,344$; $p=0,001$), после расчета частных корреляций с контролем по ИМТ потеряли свою статистическую значимость. После стандартизации по ИМТ были выявлены независимые корреляционные связи адипонектина с показателями гиперинсулинемии и инсулинорезистентности: базальной концентрацией инсулина ($r_s=-0,391$; $p=0,006$), индексом НОМА-IR ($r_s=-0,371$; $p=0,009$) и индексом QUICKI ($r_s=0,356$; $p=0,013$).

За двухлетний период у пациентов с СД2 чаще развивался повторный ИМ (табл. 1). Влияние метаболических факторов на отдаленный прогноз при ИМ было оценено у II–IV групп пациентов, больные с нормальным углеводным обменом были исключены из анализа. При проведении простого регрессионного анализа выявлено, что ИМТ и уровень адипонектина не были связаны с развитием сердечно-сосудистых событий в течение двух лет после ИМ. Результаты множественной регрессии с учетом традиционных и метаболических факторов риска представлены в табл. 2.

Уровень гликемии при поступлении 7,8 ммоль/л и выше независимо от наличия СД2 был предиктором неблагоприятного раннего прогноза и в 2,29 раза повышал риск развития осложнений госпитального периода ИМ ($p=0,042$) у общей выборки пациентов. При оценке воздействия гликемии при поступлении у пациентов II–IV групп выявлено ее независимое влияние на частоту развития ИМ в отдаленном периоде (табл. 2).

Пациенты, умершие в отдаленном периоде ИМ, имели значимо более низкую концентрацию базального инсулина (10,05 (5,99–12,25) и 13,96 (10,69–20,60) мкМЕ/мл соответственно, $p=0,021$). Показатели гликемии при поступлении, а также частота встречаемости базальной гиперкортизолемии были выше у пациентов с возникшим впоследствии повторным ИМ (8,10 (6,60–13,95) и 6,46 (5,39–9,38) ммоль/л, $p=0,011$;

57,1% и 28,1%, $p=0,027$). При наличии комбинированной конечной точки уровень лептина был значимо выше, чем у пациентов, ее не имевших (157,0 (117,4–176,58) и 107,5 (73,0–159,5) нг/мл, $p=0,009$).

Независимое влияние метаболических факторов на отдаленные исходы можно объяснить следующими механизмами: гиперинсулинемия, компенсаторно развивающаяся в ответ на инсулинорезистентность, может нести потенциальный протективный эффект в отношении постишемического повреждения кардиомиоцитов, что согласуется с современной концепцией «парадокса ожирения» в отношении развития сердечно-сосудистых событий [15]; воздействие гиперкортизолемии можно объяснить активацией симпатических влияний, а также взаимосвязями с инсулинорезистентностью; влияние лептина может быть связано как с прямым потенцированием протромботической агрегации тромбоцитов при повышении его концентрации, так и с непрямым воздействием лептина через взаимосвязи с АГ и ожирением [16]. Тем не менее, следует учесть и возможность опосредованных воздействий на исходы.

Выводы

- Проявления адипоцитокинного дисбаланса (повышение концентрации лептина на фоне снижения концентрации адипонектина) характерны для пациентов с ИМ независимо от наличия нарушений углеводного обмена.
- Независимое предикторное значение относительно развития повторного ИМ в течение двух лет наблюдения для пациентов с нарушениями углеводного обмена имели наличие в анамнезе перенесенного до изучаемой госпитализации ИМ (ОШ=5,633, $p=0,013$), базальная гиперкортизолемиа выше 600,0 нмоль/л (ОШ=5,435, $p=0,016$), гликемия

(ОШ=1,213, $p=0,023$) и частота сердечных сокращений (ОШ=1,051, $p=0,032$) при поступлении.

- Уровень базального инсулина являлся независимым предиктором летального исхода в отдаленном постинфарктном периоде (ОШ=0,639, $p=0,033$); уровень лептина (ОШ=1,018, $p=0,031$) и МВ-фракции креатинфосфокиназы (ОШ=1,009, $p=0,018$) значимо влияли на развитие комбинированной конечной точки сердечно-сосудистых событий в течение двух лет после ИМ у больных с нарушениями углеводного обмена.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование проводилось в рамках научно-исследовательской работы Северного государственного медицинского университета, который является спонсором данного проекта.

Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов при написании данной статьи.

Список литературы

- Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, Klein W, Budaj A, Bruegger D, et al. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. Arch Intern Med. 2004;164(13):1457–1463. doi: 10.1001/archinte.164.13.1457
- Пальцева ЕМ, Родина АВ, Константинова СВ, Ермаков НВ, Андреев ДА, Сыркин АЛ, Северин СЕ. Прогностические, диагностические и терапевтические перспективы применения адипонектина в качестве биомаркера при сердечно-сосудистых заболеваниях. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2009;95(10):1024–1040. [Paltsev AM, Rodina AV, Konstantinova SV, Ermakov NV, Andreev DA, Syrkin AL, Severin SE. Prognostic, diagnostic and therapeutic prospects of using adiponectin as a biomarker in cardiovascular diseases. Fiziologičeskij žurnal imeni I.M. Sečenova. 2009;95(10):1024–1040.]
- Чубриева СЮ, Глухов НВ, Зайчик АМ. Жировая ткань как эндокринный регулятор (обзор литературы). Вестник Санкт-Петербургского Университета. Серия 11: Медицина. 2008;(1):32–44. [Tchoubrieva SYu, Gloukhov NV, Zaichik AM. Adipose tissue as an endocrine organ (Review of literature). Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 11, Meditsina. 2008;(1):32–44.]
- Huang SS, Huang PH, Chen YH, Chiang KH, Chen JW, Lin SJ. Association of adiponectin with future cardiovascular events in patients after acute myocardial infarction. J Atheroscler Thromb. 2010;17(3):295–303. doi: 10.5551/jat.3533
- Piestrzeniewicz K, Luczak K, Maciejewski M, Drozd J. Low adiponectin blood concentration predicts left ventricular remodeling after ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. Cardiol J. 2010;17(1):49–56. PMID:20104457
- Persson J, Lindberg K, Gustafsson TP, Eriksson P, Paulsson-Berne G, Lundman P. Low plasma adiponectin concentration is associated with myocardial infarction in young individuals. J Intern Med. 2010;268(2):194–205. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02247.x
- Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, Yanamadala S, Eng C, Clark LT, et al. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain. Eur Heart J. 2006;27(19):2300–2309. doi: 10.1093/eurheartj/ehl153
- Lindberg S, Pedersen SH, Møgelvang R, Bjerre M, Frystyk J, Flyvbjerg A, et al. Usefulness of adiponectin as a predictor of all cause mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2012;109(4):492–496. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.09.041
- Söderberg S, Colquhoun D, Keech A, Yallop J, Barnes EH, Pollicino C, et al. Leptin, but not adiponectin, is a predictor of recurrent cardiovascular events in men: results from the LIPID study. Int J Obes (Lond). 2009;33(1):123–130. doi: 10.1038/ijo.2008.224
- Wolk R, Berger P, Lennon RJ, Brilakis ES, Johnson BD, Somers VK. Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2004;44(9):1819–1824. doi: 10.1016/j.jacc.2004.07.050
- Wallander M, Söderberg S, Norhammar A. Leptin: a predictor of abnormal glucose tolerance and prognosis in patients with myocardial infarction and without previously known Type 2 diabetes. Diabet Med. 2008;25(8):949–955. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02509.x
- Ku IA, Farzaneh-Far R, Vittinghoff E, Zhang MH, Na B, Whooley MA. Association of low leptin with cardiovascular events and mortality in patients with stable coronary artery disease: the Heart and Soul Study. Atherosclerosis. 2011;217(2):503–508. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.047
- Холматова КК, Дворяшина ИВ, Супрядкина ТВ. Различные варианты нарушений углеводного обмена и их влияние на течение инфаркта миокарда у пациентов г. Архангельска. Экология человека. 2013;(10):14–22. [Kholmatoва КК, Dvoryashina IV, Supryadkina TV. Razlichnye varianty narusheniy uglevodnogo obmena i ikh vliyanie na techenie infarkta miokarda u patsientov g. Arkhangel'ska. Human Ecology. 2013;(10):14–22.]
- Супрядкина ТВ. Влияние гормонально-метаболических нарушений на результаты аортокоронарного шунтирования у больных с различными вариантами накопления и распределения жировой ткани. Автореф. дисс...канд. мед. наук. Архангельск; 2010. 24 с. [Supryadkina TV. Vliyanie gormonal'no-metabolicheskikh narusheniy na rezul'taty

aortokoronarnogo shuntirovaniya u bol'nykh s razlichnymi variantami nakopleniya i raspredeleniya zhirovoy tkani [dissertation]. Arkhangelsk; 2010. 24 p.]

15. Wahlqvist ML, Chuang SY. Paradoxes with weight disorders for health systems. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2012;21(4):471–475. PMID:23017304

16. Canavan B, Salem RO, Schurgin S, Koutkia P, Lipinska I, Laposata M, et al. Effects of physiological leptin administration on markers of inflammation, platelet activation, and platelet aggregation during caloric deprivation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(10):5779–5785. doi: 10.1210/jc.2005-0780

Холматова Камила Кахрамонжоновна	к.м.н., ассистент кафедры терапии, эндокринологии и скорой медицинской помощи, ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация E-mail: kkholmatova@mail.ru
Дворяшина Ирина Владимировна	д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, эндокринологии и скорой медицинской помощи, ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация
Фомкина Ирина Адольфовна	ассистент кафедры семейной медицины и внутренних болезней, ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация
Супрядкина Татьяна Вячеславовна	к.м.н., ассистент кафедры терапии, эндокринологии и скорой медицинской помощи, ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация
