

АДИПОНЕКТИН И ПОКАЗАТЕЛИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОННЫХ АРТЕРИЙ

Шевченко О.П.¹, Шевченко А.О.¹, Шин Е.В.^{1*}, Туликов М.В.², Слесарева Ю.С.¹, Гинзбург Л.М.³
РГМУ Росздрава, кафедра кардиологии ФУВ¹, Москва; ФГУ Клиническая больница УДП РФ², Москва; Люберецкая районная больница №1³, Люберцы.

Резюме

Изучены связи уровней адипонектина и показателей атеросклеротического ремоделирования сонных артерий у 50 больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Установлено, что у больных с повышенными уровнями адипонектина в крови отмечается меньшая выраженность атеросклероза сонных артерий (достоверно меньшее среднее значение показателя суммарного объема атером) и большая эластичность артериальной стенки (характеризующаяся меньшим средним значением показателя жесткости — I_{compl}), чем в группе пациентов с низкими уровнями адипонектина.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, адипонектин, атеросклероз сонных артерий, артериальная жесткость.

Адипонектин — адипоцитокин, оказывающий благоприятное действие на метаболизм углеводов и липидов и обладающий противовоспалительным действием [5]. Основным источником адипонектина у лиц молодого и среднего возраста, не страдающих ИБС и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), являются негипертрофированные адипоциты. Показано, что у лиц молодого и среднего возраста без признаков недостаточности кровообращения содержание адипонектина в крови обратно пропорционально выраженности абдоминального ожирения. На фоне прогрессирования ожирения уровни адипонектина в крови повышаются, в то время как физическая нагрузка и снижение веса сопровождаются снижением его уровней в крови. Данные о связи уровней адипонектина в крови с риском развития нежелательных сердечно-сосудистых событий весьма противоречивы. Так, у лиц молодого и среднего возраста выявление низких уровней адипонектина является независимым предиктором развития нежелательных сердечно-сосудистых событий [8]. В то же время у лиц старшего возраста, больных ИБС и больных с ХСН, отмечается повышение уровней адипонектина в крови по сравнению с практически здоровыми и более молодыми лицами. Более того, выявление повышенных уровней адипонектина у таких пациентов является предиктором неблагоприятного прогноза [2,9]. По данным литературы, адипонектин образуется не только в жировой ткани; было выявлено, что источником адипонектина в крови могут являться также клетки скелетной мускулатуры и кардиомиоциты [1,12,13]. Нельзя исключить, что повышение уровней адипонектина у больных ИБС, ХСН и лиц старшего возраста может быть связано именно с усилением его экстраадипоцитарного синтеза под действием ряда факторов, при

этом неизвестно, сохраняется ли благоприятное действие адипонектина у этих больных.

Цели и задачи исследования

Целью нашего исследования было выяснить, как связаны уровни адипонектина с морфологическими и функциональными показателями атеросклероза сонных артерий у больных ИБС. Для этого были поставлены следующие задачи:

- изучить уровни адипонектина в плазме крови больных ИБС и выявить их связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний;
- оценить величину показателя толщины интима-медиа общей сонной артерии (ТИМ ОСА) и показателя податливости артериальной стенки общей сонной артерии (I_{compl}).
- при помощи контрастной компьютерной томографии изучить морфологические особенности, выполнить морфометрическое исследование атеросклеротических бляшек и оценить выраженность атеросклероза в бассейне сонных артерий.
- изучить связь уровней адипонектина с морфологическими, морфометрическими и функциональными показателями атеросклеротического ремоделирования бассейна сонных артерий у больных ИБС.

Материал и методы

Результаты исследования были получены на основании обследования 50 больных ИБС (28 лиц мужского пола и 22 лица женского пола) в возрасте от 43 до 78 лет (средний возраст — $59,6 \pm 9,3$ лет). Клиническая характеристика исследуемых лиц представлена в табл.1.

В исследование не включались больные ИБС с острыми заболеваниями или обострениями хронических инфекционных, воспалительных и аутоиммунных заболеваний в течение менее 4-х недель

до начала исследования, с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью, а также состояниями, могущими оказать влияние на уровни адипонектина в крови или противопоказаниями для проведения компьютерной томографии с контрастом.

Помимо общеклинических рутинных методов обследования, у всех больных определяли уровни адипонектина в плазме крови. Адипонектин в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью диагностического тест-набора и реагентов производства "BioVendor" (Чехия).

Всем больным проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий с доплеровским картированием потока, на основании которых оценивались ТИМ ОСА, а также жесткость сосудистой стенки. Индекс жесткости стенки общей сонной артерии (I_{compl}) рассчитывался как величина, обратно пропорциональная времени ускорения пульсовой волны (aT) и изменению площади поперечного сечения артерии ($\pi D^2/4$), приведенных к величине систоло-диастолической разницы артериального давления (ΔP).

Всем больным была проведена контрастная компьютерная томография головы и шеи, при помощи которой были визуализированы и изучены атеросклеротические бляшки в бассейне сонных артерий: оценивались объем, наличие кальциноза, эксцентричность, средняя рентгеновская плотность выявленных атером. На основании этих показателей рассчитывали общий объем каротидного атеросклероза, индекс каротидного кальциноза, индекс эксцентричности.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ для научно-технических расчетов SPSS 11.5 (LEAD Technologies Inc., Chicago, IL, USA). Достоверность различий количественных параметров в двух группах определялась по критерию Манна-Уитни. Достоверность различий качественных признаков определялась путем построения таблиц сопряженности и их анализа с помощью критерия χ -квадрат. Для оценки связи количественных и качественных порядковых признаков рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для нормализации распределения значения уровней адипонектина были преобразованы в виде натуральных логарифмов.

Результаты

Результаты обследования показали, что уровень адипонектина в группе больных ИБС колебался от 4,0 мкг/мл до 44,0 мкг/мл, в среднем – $15,7 \pm 1,9$ мкг/мл. В зависимости от уровней адипонектина больные были распределены на 3 группы, соответствующие терциям распределения этих значений (табл. 2).

Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемых лиц

Параметр	Количество пациентов, среднее значение
Пациенты с ИБС	50
Мужчин	28 (56%)
Женщин	22 (44%)
Возраст, годы, $M \pm s$	$59,6 \pm 9,3$
Индекс массы тела, $M \pm s$	$29 \pm 5,4$
Пациенты с ХСН	33 (66%)
I ФК / II ФК -III ФК (по NYHA)	10 (20%) / 23 (46%)
Пациенты без ХСН	17 (34%)
Сахарный диабет 2 типа	8 (16%)
Артериальная гипертония	32 (64%)
Инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	24 (48%)

Таблица 2

Распределение уровней адипонектина по терциям.

Терцили	Границы	Средние значения
T1 (высокий уровень)	>18 мкг/мл	$35,8 \pm 15,9$ мкг/мл
T2 (средний уровень)	10-18 мкг/мл	$14,6 \pm 2,8$ мкг/мл
T3 (низкий уровень)	<10 мкг/мл	$6,7 \pm 1,9$ мкг/мл

Была изучена связь уровня адипонектина в плазме крови с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска: возрастом, полом, индексом массы тела (ИМТ), уровнями липидов, а также уровнями глюкозы натощак. Была выявлена положительная связь уровней адипонектина с возрастом ($r=0,17$) и уровнями ХСЛВП ($r=0,36$), а также отрицательная связь с ИМТ ($r=-0,13$), уровнями общего холестерина ($r=-0,32$), ТГ ($r=-0,26$), ХСЛПНП ($r=-0,46$). Достоверных различий средних уровней адипонектина у больных с сахарным диабетом и без него выявлено не было. Уровни адипонектина в плазме крови у лиц мужского пола были достоверно ниже, чем у лиц женского пола ($14 \pm 8,8$ и $25,4 \pm 17,6$, соответственно, $p=0,004$). (рис.1).

У больных ХСН II-III ФК, ХСН I ФК, и больных без ХСН уровни адипонектина составили $24,4 \pm 10,3$ мкг/мл, $15,6 \pm 9,2$ мкг/мл и $11,3 \pm 7,4$ мкг/мл, соответственно; различия уровней адипонектина среди больных ХСН II-III ФК и больных без ХСН были достоверны, $p<0,05$ (рис. 2).

Выявлена статистически обратная зависимость между уровнями адипонектина в крови и ТИМ ОСА ($r=-0,36$). Также был оценен индекс жесткости стенки сонной артерии: у больных в группе с высоким, средним и низким уровнями адипонектина средние значения составили 1107 ± 585 , 1208 ± 512 , 1812 ± 515 соответственно. Таким образом, у больных с низкими уровнями адипонектина показатель жесткости арте-

Таблица 3

Значения уровней адипонектина и показателей атеросклеротического ремоделирования сонных артерий

Уровни адипонектина	Суммарный объем атером сонных артерий (мм ³)	Средний индекс эксцентричности атером	Средняя относительная рентгеновская плотность атером
T1 (высокий уровень)	2.8±0.7	0.19±0.09	207.8±51.1
T2 (средний уровень)	6.2±1.8	0.39±0.1	196.7±57.7
T3 (низкий уровень)	8.2±4.2	0.33±0.09	159.6±34.9

риальной стенки был выше, чем у больных с высокими уровнями, однако различия не достигли уровня статистической значимости.

Показатели атеросклеротического поражения сонных артерий, оцененные на основании результатов компьютерного томографического исследования, представлены в табл. 3.

У больных с высокими уровнями адипонектина суммарный объем атером и средний индекс эксцентричности атером в бассейне сонных артерий были достоверно ниже, а средняя относительная рентгеновская плотность — достоверно выше, чем у больных с низкими уровнями адипонектина (рис. 3).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что уровни адипонектина в крови у больных ИБС и ХСН II-III ФК достоверно выше, чем у больных ИБС без ХСН. Была выявлена обратная зависимость между уровнями адипонектина и индексом массы тела. Изучение связи уровней адипонектина и показателей атеросклеротического ремоделирования сонных артерий показало, что у больных с повышенными уровнями адипонектина в крови отмечается меньшая выраженность атеросклероза сонных артерий (что выражается в достоверно меньшем среднем значении показателя суммарного объема атером) и большая эластичность артериальной стенки (характеризующаяся меньшим средним значением показателя жесткости — I_{compl}). В то же время

у больных с низкими уровнями адипонектина фенотип атеросклеротических бляшек характеризуется большей эксцентричностью и меньшей рентгеновской плотностью, что предполагает более высокий риск развития атеротромбоза. Эти данные свидетельствуют о том, что адипонектин, уровни которого в крови определяются взаимодействием различных механизмов, обладает ангиопротективным действием. Выявленная связь уровней адипонектина и выраженности СН подтверждает опубликованные результаты исследований [3,7,13,15].

Повышение уровней адипонектина в крови у больных ИБС и ХСН может быть обусловлено несколькими факторами. Во-первых, в связи с тем, что адипонектин обладает противовоспалительным и инсулин-сенситизирующим действиями, повышение уровней адипонектина может быть объяснено как компенсаторное увеличение его синтеза для восстановления метаболического гомеостаза [10]. Адипонектиновые рецепторы 1-го типа (AdipoR-1) в основном экспрессируются в скелетных мышцах, рецепторы 2-го типа (AdipoR-2) — в печени. Посредством воздействия на рецепторы 1-го типа адипонектин регулирует эффективность утилизации глюкозы мышечной тканью [4]. Стимуляция адипонектиновых рецепторов приводит к активации протеинкиназы AMP и ядерных рецепторов PPAR-альфа. Активация протеинкиназы AMP способствует усилению использования глюкозы в качестве энергетического субстрата и окислению жирных кислот,

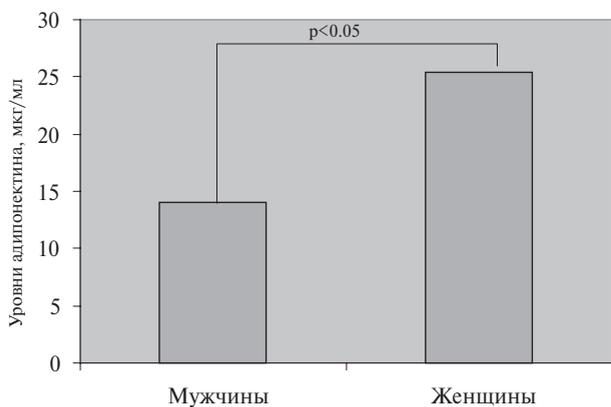


Рис. 1. Уровни адипонектина у лиц мужского и женского пола.

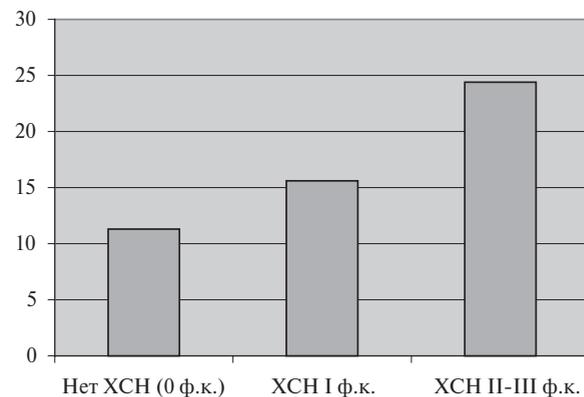


Рис. 2. Уровни адипонектина у больных с хронической сердечной недостаточностью.

в то время как PPAR-альфа является ключевым фактором ядерной транскрипции, регулирующим экспрессию генов, ответственных за захват и использование тканями жирных кислот. Это означает, что адипонектин способствует усилению потребления глюкозы скелетными мышцами, подавлению глюконеогенеза и стимуляции бета-окисления жирных кислот. Во-вторых, как показали результаты опубликованных исследований, существует корреляция между уровнями адипонектина и натрий-уретических пептидов. Натрий-уретические пептиды и адипонектин могут отражать степень сердечной недостаточности, не играя существенной роли в патогенезе заболевания. При этом, возможно, натрий-уретические пептиды могут стимулировать секрецию адипонектина [14]. Не исключено также, что у лиц старшего возраста, больных ИБС и больных с синдромом сердечной недостаточности развивается резистентность к адипонектину [6].

Закключение

Таким образом, адипонектин является адипоцитокинном, содержание которого в крови определяется не только синтезом в жировой ткани, но и, как минимум, в поперечной полосатой мускулатуре. У боль-

Литература

1. Delaigle AM, Jonas JC, Bauche IB, et al. Induction of adiponectin in skeletal muscle by inflammatory cytokines: in vivo and in vitro studies. *Endocrinology*. 2004; 145: 5589–5597.
2. Ferrante G, et al. Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the AtheroGene study *Eur Heart J* (2008) 29(15): 1922–1923.
3. George J, Patal S, Wexler D, et al. Circulating adiponectin concentrations in patients with congestive heart failure. *Heart*. 2006; 92: 1420–1424.
4. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*. 2005; 26: 439–451.
5. Karbowska J, Kochan Z. Role of adiponectin in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism. *J Physiol Pharmacol*. 2006; 57: 103–113.
6. Kintscher U. Does adiponectin resistance exist in chronic heart failure? *Eur Heart J*. 2007; 28: 1676–1677.
7. Kistorp C, Faber J, Galatius S, et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2005; 112: 1756–1762.
8. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology*. 2003; 144: 2195–2200.
9. McEntegart MB, Awede B, Petrie MC, et al. Increase in serum adiponectin concentration in patients with heart failure and cachexia: relationship with leptin, other cytokines, and B-type natriuretic peptide. *Eur Heart J*. 2007; 28: 829–835.
10. Norrelund H, Wiggers H, Halbirk M, et al. Abnormalities of whole body protein turnover, muscle metabolism and levels of metabolic hormones in patients with chronic heart failure. *J Intern Med*. 2006; 260: 11–21.
11. Pineiro R, Iglesias MJ, Gallego R, et al. Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. *FEBS Lett*. 2005; 579: 5163–5169.
12. Skurk C, Wittchen F, Suckau L, et al. Description of a local cardiac adiponectin system and its deregulation in dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2008; 29: 1168–1180.
13. Tamura T, Furukawa Y, Taniguchi R, et al. Serum adiponectin level as an independent predictor of mortality in patients with congestive heart failure. *Circ J*. 2007; 71: 623–630.
14. Tanaka T, Tsutomoto T, Sakai H, et al. Effect of atrial natriuretic peptide on adiponectin in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10: 360–366.
15. Tsutomoto T, Tanaka T, Sakai H, et al. Total and high molecular weight adiponectin, haemodynamics, and mortality in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2007; 28: 1723–1730.

Abstract

The associations between adiponectin levels and atherosclerotic remodelling of carotid arteries were investigated in 50 patients with coronary heart disease. Among patients with increased adiponectin levels, carotid atherosclerosis was less severe (significantly lower mean values of total plaque volume), while arterial wall elasticity was higher (lower mean values of arterial stiffness, Icompl), compared to individuals with lower adiponectin concentrations.

Key words: Coronary heart disease, adiponectin, carotid artery atherosclerosis, arterial stiffness.

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: esheen@inbox.ru

[Шевченко О.П. – профессор, зав. кафедрой, Шевченко А.О. – д.м.н., профессор кафедры, Шин Е.В. (*контактное лицо) – аспирант кафедры, Туликов М.В. – врач-кардиолог, Слесарева Ю.С. – аспирант кафедры, Гинзбург Л.М. – врач-кардиолог].

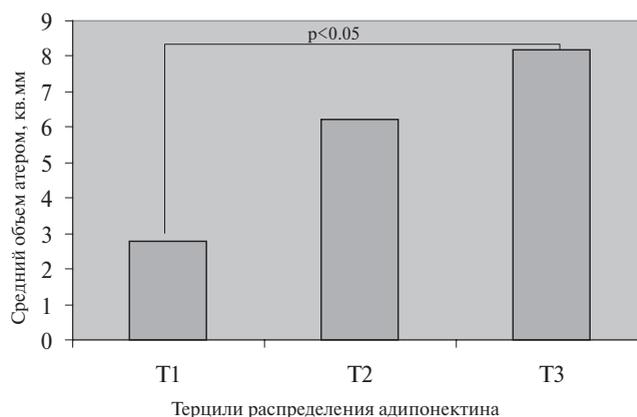


Рис. 3. Средний объем атером в бассейне сонных артерий у больных с различными уровнями адипонектина.

ных ИБС и ХСН уровни адипонектина косвенно отражают выраженность сердечной недостаточности и снижения толерантности к физическим нагрузкам; кроме того, не исключено, что повышение уровней адипонектина может иметь компенсаторный характер. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что адипонектин обладает антиатеросклеротическими и ангиопротективными свойствами.