

ИЗМЕНЕНИЯ АДИПОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ

Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков)

Работа является частью научно-исследовательской работы кафедры внутренней медицины №2, клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета МЗ Украины «Нейрогуморальные эффекты в прогрессировании хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца с дисфункцией почек и анемичным синдромом», № государственной регистрации 0111U001395.

Вступление. Наиболее распространенными среди всех сердечно-сосудистых заболеваний является ишемическая болезнь сердца (ИБС), в частности стабильная стенокардия, которой страдает 58 % кардиологических больных. Несмотря на значительный прогресс в лечении, распространенность стабильной стенокардией растет и достигает 20 % среди населения [3,7].

Ожирение является важным фактором риска развития ИБС. Сердечно-сосудистые расстройства у больных с ожирением встречаются в виде системного атеросклероза, миокардиодистрофии, артериальной гипертензии.

Результаты последних исследований в области эндокринологии показали наличие гормональной активности жировой ткани и его прямые и косвенные воздействия на организм в целом и на сердечно-сосудистую систему, в частности [3]. Лептин, адипонектин, visfatin, ФНО- α некроза, интерлейкин-6, интерлейкин-8 и т. д. относятся к наиболее важным активным веществам, которые синтезируют в адипоцитах [2,4,5].

На сегодняшний день ведутся активные научные исследования по изучению патогенетических механизмов в развитии ожирения и его влияние на сердечно-сосудистую систему. Доказано что уровень адипонектина у больных с ожирением понижается [9]. М. Kumada и соавт. обнаружили снижение концентрации в плазме этого гормона у пациентов с ИБС. Они предвидели, что гипoadипонектинемия может стать новым значимым фактором риска развития атеросклероза и его осложнений [9].

Висфатин – адипокин, который синтезируется висцеральными адипоцитами и в настоящее время активно рассматривается. Введение рекомбинантного висфатина влияет на рецепторы инсулина, и

обладает инсулиноподобным эффектом. Уровень висфатина растет пропорционально уровню ожирения [1,6]. Доказано, что уровень сывороточного висфатина является статистически достоверно выше при ожирении, чем без него, и коррелирует с показателями общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [6]. Может быть, эта молекула станет ключом в решении проблемы нарушений липидного обмена, которые наблюдаются у пациентов с ожирением [8,10].

Эта сфера медицинских исследований является дискуссионной, так как полученные данные весьма противоречивы и требуют дальнейшего исследования с получением новых достоверных фактов, которые могли бы стать основой для новых диагностических и терапевтических стратегий в лечении метаболических нарушений у больных с сердечно-сосудистой патологией.

Целью нашего исследования явилось – определить динамику адипонектина и висфатина у пациентов, страдающих стабильной стенокардией и сопутствующим ожирением.

Объект и методы исследования. Нами было обследовано 70 больных страдающих стабильной стенокардией II – III функционального класса (ФК). Все больные со стабильной стенокардией были разделены на 2 группы: 1 – составили больные со стабильной стенокардией с сопутствующим ожирением ($n = 40$), 2 – составили больные со стабильной стенокардией без ожирения ($n = 30$). Средний возраст больных стабильной стенокардией с сопутствующим ожирением составил $66,45 \pm 1,09$ лет, а 2 группы – $67,87 \pm 1,96$. Было обследовано 45 мужчин (60,72 %) и 25 женщины (39,85 %). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

В исследование не включались больные со стабильной стенокардией с острыми или хроническими воспалительными заболеваниями, почечной недостаточностью, онкологическими заболеваниями и инсулинозависимым сахарным диабетом.

Всем пациентам было проведено комплексное обследование согласно приказу №436 МОЗ Украины «Протоколы оказания медицинской помощи больным с ИБС – стабильной стенокардией».

Показатели адипоцитокинового обмена у больных стабильной стенокардией с сопутствующим ожирением и без него ($M \pm m$)

Показатели	Стабильная стенокардия + ожирение (n=40)	Стабильная стенокардия без ожирения (n=30)	Контрольная группа (n=20)	P
Адипонектин, нг/мл	4,79 ± 0,09	6,71 ± 0,24	12,45 ± 0,15	P ₁₋₂ < 0,05 P ₁₋₃ < 0,05 P ₂₋₃ < 0,05
Висфатин, нг/мл	29,6 ± 2,0	27,6 ± 1,7	19,3 ± 1,3	P ₁₋₂ < 0,05 P ₁₋₃ < 0,05 P ₂₋₃ < 0,05

Антропометрические измерения включали определение роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ).

Для характеристики ожирения использовался индекс массы тела (ИМТ), расчет которого производился по формуле: ИМТ = масса тела в (кг)/на рост в (м²).

Определение уровня общего холестерина (ОХС) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) проводили пероксидазным методом с использованием набора реактивов «Cholesterol Liquicolor» (фирма «Human», Германия) в сыворотке крови, стабилизированной гепарином и ЭДТА. Хиломикроны липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) осаждали добавлением фосфорно-молибденовой кислоты и хлорида магния. После центрифугирования в супернатанте оставались липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), которые определялись с помощью набора «Cholesterol Liquicolor». Уровень триглицеридов (ТГ) определяли ферментативным колориметрическим методом с использованием набора реактивов «Triglycerides GPO» («Human», Германия). Проводили расчет коэффициента атерогенности (КА) по формуле: КА = (ОХС – ЛПВП) : ЛПВП (ммоль/л), уровень ЛПОНП = ТГ : 2,2 × 0,45 (ммоль/л), уровень ЛПНП (ммоль/л) = ОХС – (ЛПОНП + ЛПВП).

Уровень адипонектина и висфатина определяли иммуноферментными методами на иммуноферментном анализаторе «LabLine-90» (Австрия). Концентрацию адипонектина определяли с использованием набора фирмы «ELISAKit» (США). Концентрацию висфатина устанавливали с использованием набора фирмы «VisfatinELIAKit» (США).

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программного пакета «Statistika» (StaSoftInc, США). Рассчитывались: среднее значение (M), дисперсия, стандартное отклонение, медиана (m), достоверность и

уровень значимости (p). Использовали стандартную программу корреляционного анализа с расчетом средних арифметических величин: $M \pm m$, σ , и уровня достоверности ($p < 0,05$). Для оценки степени взаимосвязи между выборками использовали коэффициент корреляции Пирсона (r).

Результаты исследований и их обсуждение. По результатам нашего исследования было установлено, что у больных первой группы отмечалось статистически значимое повышение уровня висфатина (29,6 ± 2,0 нг/мл) по сравнению с пациентами второй и

контрольной группами (соответственно 27,6 ± 1,7 нг/мл; 19,3 ± 1,3 нг/мл). Обращает на себя внимание достоверное снижение уровня адипонектина у больных первой группы (4,79 ± 0,09 нг/мл) по сравнению со второй (6,71 ± 0,24 нг/мл) и контрольной группами (12,45 ± 0,15 нг/мл). Что свидетельствует о том, что гипoadипонектинемия и гипервисфатинемия ассоциируются с развитием ожирения у больных стабильной стенокардией (**табл. 1**).

Учитывая, что больные имели разную массу тела, то, на наш взгляд, было интересным изучение динамики адипонектина и висфатина в зависимости от ИМТ. В связи с этим пациенты были разделены на подгруппы: 1 подгруппа – больные со стабильной стенокардией с повышенной массой тела (ПМТ) (ИМТ = 28,2 ± 2,1 кг/м²) (n = 10), 2 – больные стабильной стенокардией с ОЖ 1 степени (ИМТ = 30,1 ± 1,0 кг/м²) (n = 12), 3 – больные со стабильной стенокардией с ОЖ 2 степени (ИМТ = 35,7 ± 1,9 кг/м²) (n = 12) и 4 – больные со стабильной стенокардией с Ож 3 степени (ИМТ = 40,3 ± 2,1 кг/м²) (n = 6). (**табл. 2**)

Нами наблюдалось достоверное ухудшение адипокинового обмена на фоне повышения массы тела у больных стабильной стенокардией, что характеризовалось достоверным снижением уровня адипонектина у больных первой (5,15 ± 0,17 нг/мл), второй (5,11 ± 0,22 нг/мл), третьей (5,09 ± 0,38 нг/мл) и четвертой (4,74 ± 0,28 нг/мл) подгрупп по сравнению с контролем (12,4 ± 0,21 нг/мл). В свою очередь уровень висфатина в первой подгруппе составил 25,1 нг/мл, во второй 29,7 нг/мл, в третьей 30 нг/мл в четвертой 33,6 нг/мл, что достоверно

Таблица 2

Показатели адипонектина и висфатина в зависимости от степени ожирения ($M \pm m$)

Показатели	ПМТ (n = 10)	ожирение 1 ст. (n = 12)	ожирение 2 ст. (n = 12)	ожирение 3 ст. (n = 6)	Контрольная группа (n = 20)
Адипонектин, нг/мл	5,15 ± 0,17*	5,11 ± 0,22*	5,09 ± 0,38*	4,74 ± 0,28*	12,4 ± 0,21*
Висфатин, нг/мл	25,1 ± 2,1*	29,7 ± 1,2*	30,0 ± 2,0*	33,6 ± 2,4*	19,3 ± 1,7*

Примечание: * P < 0,05.

превышали уровни этого показателя в контрольной группе ($19,3 \pm 1,7$ нг/мл). Учитывая выше изложенное можно сказать, что подобная дисфункция адипокинового обмена способствует прогрессированию атеросклероза у больных стабильной стенокардией путем истощения антиатерогенных возможностей адипонектина, на фоне активации висфатином липидных нарушений у больных с сопутствующим ожирением.

Результаты корреляционного анализа показали, что почти между всеми показателями адипокинового обмена существуют статистически значимые связи. Так у больных обнаружены прямые корреляционные связи между висфатином и ИМТ ($r = 0,46$; $P < 0,05$); висфатином и КА ($r = 0,58$; $P < 0,05$); ЛПОНП и висфатином ($r = 0,53$; $P < 0,05$); ЛПНП и висфатином ($r = 0,61$; $P < 0,05$); ТГ и висфатином ($r = 0,48$; $P < 0,05$), обратная корреляционная связь установлена между висфатином и ЛПВП ($r = -0,54$; $P < 0,05$) что свидетельствует о том, что у больных стабильной стенокардией с сопутствующим ожирением по мере повышения ИМТ наблюдались повышение уровня висфатину в результате чего происходили изменения липидного профиля атерогенного характера. Также обратные корреляционные связи были установлены между адипонектин и ИМТ ($r = -0,44$; $P < 0,05$); адипонектин и ЛПНП ($r = -0,56$; $P < 0,05$); адипонектин и ЛПОНП ($r = -0,44$; $P < 0,05$);

адипонектина и ТГ ($r = -0,41$; $P < 0,05$); адипонектина и ЗХС ($r = -0,48$; $P < 0,05$); адипонектин и КА ($r = -0,36$; $P < 0,05$) в свою очередь между ЛПВП и адипонектина наблюдалась прямая корреляционная связь ($r = 0,38$; $P < 0,05$). Можно сказать, что повышение ИМС ассоциируется повышением уровня висфатина и снижением уровня адипонектина. Полученные нами данные согласуются с общепринятыми представлениями об атерогенных свойствах висфатина и его способности атерогенной перестройки липидного спектра.

Выводы

1. По результатам нашего исследования у пациентов со стабильной стенокардией с сопутствующим ожирением уровень адипонектина на 17% ниже а уровень висфатина на 9,3% выше по сравнению с больными без ожирения.

2. Нарушение адипокинового обмена способствует развитию атеросклероза у пациентов, страдающих стабильной стенокардией с сопутствующим ожирением путем истощения антиатерогенных возможностей адипонектина путем активации висфатином нарушений липидного обмена, что подтверждается обнаруженной связи корреляции.

Перспективы дальнейших исследований.

Более детальное изучение роли других гормонов жировой ткани в прогрессировании атеросклероза будет интересно у пациентов с ожирением.

Литература

1. Бабак О. Я. Физиологическая и патофизиологическая роль адипонектина в комплексном регулировании обмена веществ и развитии сердечно-сосудистых заболеваний / О. Я. Бабак, Н. Н. Клименко // Укр. терапевт. журн. – 2010. – №2. – С. 94-100
2. Визир В. А. Иммунопатология атеросклероза. Значение биологических маркеров в оценке кардиоваскулярного риска / В. А. Визир, А. Е. Березин // Укр. мед. часопис. – 2010. – №2. – С. 23-36.
3. Горбась І. М. Фактори ризику серцево-судинних захворювань: поширеність і контроль / І. М. Горбась // Здоров'я України. – 2007. – №21/1 (додатковий). – С. 62-63.
4. Ковальова О. М. Адипонектин та лептин як інсуліносенситайзери / О. М. Ковальова, Т. В. Ащеулова, Т. М. Амбросова // Практична ангіологія. – 2009, №9-10. – С. 12-16.
5. Колберг Б. Жировая ткань как эндокринный орган / Б. Колберг // Пробл. эндокринной патологии. – 2009. – Т. 55, №1. – С. 38-44.
6. Косыгина А. В. Гормоны жировой ткани – адипонектин и висфатин и экспрессия контролирующих их генов при ожирении : автореф. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14. 01. 02 «Внутренние болезни» / А. В. Косыгин. – Москва, 2011. – 20. [1] с.
7. Маркери функції ендотелію і запалення у хворих на ішемічну хворобу серця [П. Г. Кравчун, О. М. Шелест, Ю. О. Ковальова, Б. О. Шелест, Д. В. Ольховський] // Медицина сьогодні і завтра. – 2012. – №1. – 11 с.
8. Anghel S. I. Fat poetry : a kingdom for PPAR / S. I. Anghel, W. Wahli // Research. – 2007. – Vol. 17. – P. 486-511.
9. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men / M. Kumada, S. Ki'hara, S. Sumitsuji [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – V. 23. – P. 85-89.
10. Fonseca Alaniz M. H. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice / M. H. Fonseca Alaniz, M. I. Takada, J. Cardoso AlonsoVale, F. B. // J. Pediatr. (Rio J). – 2007. – Vol. 83 (Suppl. 5). – P. S192-203.

УДК 616. 12-009. 72-056. 52-008. 9-092: 612. 018

ЗМІНИ АДІПОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ ТА ОЖИРІННЯ

Кравчун П. Г., Габісонія Т. Н.

Резюме. Стаття присвячена вивченню впливу гормонів жирової тканини на розвиток атеросклерозу у хворих на стабільну стенокардію з супутнім ожирінням. Встановлено, що дисфункція адипокинового обміну сприяє розвитку гіперліпідемії та як наслідок цього прогресуванню атеросклерозу у хворих на стабільну стенокардію та ожиріння.

Ключові слова: адипонектин, висфатин, стабільна стенокардія, ожиріння, ліпідний профіль.

УДК 616. 12-009. 72-056. 52-008. 9-092: 612. 018

ИЗМЕНЕНИЯ АДИПОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ

Кравчун П. Г., Габисония Т. Н.

Резюме. Статья посвящена изучению влияния гормонов жировой ткани на развитие атеросклероза у больных со стабильной стенокардией и сопутствующим ожирением. Установлено, что дисфункция адипокинового обмена способствует развитию гиперлипидемии и как следствие этого прогрессирует атеросклероз у больных со стабильной стенокардией и ожирением.

Ключевые слова: адипонектин, висфатин, стабильная стенокардия, ожирение, липидный профиль.

UDC 616. 12-009. 72-056. 52-008. 9-092: 612. 018

Adipocytokine Change in Patients with Stable Angina and Obesity

Kravchun P. G., Gabisoniia T. N.

Summary. The article studied the effects of adipokines in the development of atherosclerosis in patients with stable angina and concomitant obesity. The most widespread among all cardiovascular diseases is the ischemic heart disease (IHD), which is found in 58 % of patients. Despite significant progress in treatment, the prevalence of stable angina grows and reaches 20 % among population .

Obesity is an important risk factor of IHD development. Cardiovascular disorders in patients with obesity are found in the form of systemic atherosclerosis, myocardiodystrophy, arterial hypertension.

The results of the latest research in endocrinology have shown the presence of hormonal activity of adipose tissue and its indirect and direct impact on the body on the whole and on the cardiovascular system in particular.

Active scientific research in pathogenic mechanisms of adipose tissue hormones biosynthesis and their role in development of obesity and cardiovascular diseases is performed. The level of adiponectin in patients with obesity is proved to be decreased. Visfatin – adipokine, which is produced by visceral adipocytes, is being actively examined. Introduction of recombinant visfatin affects the insulin receptor in the same manner as insulin. The level of visfatin grows in proportion to the level of obesity.

We examined 110 patients with stable angina (Functional Classes II – III). All patients were divided into 2 groups: 1st group – patients with stable angina with concomitant obesity (n=80), 2nd group – patients with stable angina without obesity (n=30). The average age of the patients suffering from stable angina with concomitant obesity was 66,45±1,08 years old, and of the 2 group – 65,87±1,98. 66 men (60,95%) and 44 women (39,05%) have been examined. The control group comprised 20 practically healthy people. All patients underwent comprehensive investigation in accordance with the order №436 of Ministry of Health of Ukraine “Protocols on delivery of health care to the patients with IHD – stable angina”.

According to the results of our study among the patients with stable angina with concomitant obesity the level of adiponectin is 17% lower and visfatin level is 9,3% higher in comparison to patients without obesity.

Adipokine exchange dysfunction contributes to development of atherosclerosis in patients suffering from stable angina with concomitant obesity through exhaustion of antiatherogenic capabilities of adiponectine together with activation of lipid disorders with the help of visfatin, which is confirmed by the detected correlation ties.

Key words: adiponectin, visfatin, stable angina, obesity, lipid profile.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.

Стаття надійшла 18. 03. 2013 р.