

Індекс лептин/адипонектин як новий додатковий сурогатний маркер атеросклеротичного ураження

О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, К.О. Яновська, М.М. Гельмедова, Л.В. Якушко, Т.В. Беляєва, І.В. Чулаєвська

Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: лептин, адипонектин, комплекс інтима – медіа, вазорегулююча функція ендотелію, ожиріння, ішемічна хвороба серця, метаболічний синдром

Всесвітня організація охорони здоров'я визнала ожиріння новою неінфекційною епідемією XXI ст. [1, 11, 12]. За її останніми оцінками, більше мільярда людей на планеті мають надлишкову масу тіла. Останніми роками відзначають постійне збільшення кількості осіб з надлишковою масою тіла, особливо серед працездатного населення, тому ожиріння є однією з актуальних проблем медицини. Надлишкову масу тіла сьогодні розглядають як незалежний фактор ризику (ФР), оскільки її наявність достовірно збільшує ризик виникнення серцево-судинних захворювань [6, 7, 13]. За значущістю ожиріння не поступається таким ФР, як куріння та підвищення артеріального тиску (АТ), тісно пов'язане з іншими ФР і впливає на виживаність пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), спричиняє ранню інвалідизацію та зниження як загальної тривалості життя, так і якості життя внаслідок розвитку супутніх захворювань.

Ожиріння є хронічним поліетіологічним захворюванням, пов'язаним із впливом низки генетичних і неврологічних чинників, зміною функцій ендокринної системи, способом життя і харчовою поведінкою пацієнта, а не тільки з порушенням енергетичного балансу. У країнах Західної Європи більше половини дорослого населення віком 35–65 років мають або надлишкову масу тіла (індекс маси тіла (ІМТ) 25,0–29,9 кг/м²) або ожиріння (ІМТ більше 30 кг/м²); у США – дві третини населення. Ожиріння належить до ФР розвитку цукрового діабету (ЦД) [2, 9, 14].

Поєднання вісцерального (абдомінального) ожиріння, артеріальної гіпертензії (АГ), гіперінсулінемії, порушення толерантності до

глюкози або ЦД 2-го типу, атерогенної дисліпідемії (рівень холестерину (ХС) ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) менше 1,0 ммоль/л, тригліцеридів (ТГ) більше 1,7 ммоль/л), гіперурикемії, мікроальбумінурії, порушень гемостазу супроводжується підвищеним ризиком розвитку ІХС [4, 13, 16].

На сьогодні встановлено, що в осіб з ожирінням активність симпатичної нервової системи в кровоносних судинах нирок і скелетної мускулатури підвищена, що підтверджує нейрогенний характер АГ при ожирінні. Активація симпатoadреналової системи у разі надлишкової маси тіла здебільшого є наслідком інсулінорезистентності (ІР), зумовленої деградацією субстрату рецептора інсуліну IRS-1, який контролює афінність рецептора до інсуліну, і зменшенням щільності інсулінових рецепторів на збільшених кількісно та структурно адипоцитах.

Підвищення тонуусу симпатoadреналової системи супроводжується активацією реїн-ангіотензин-альдостеронової системи, що також призводить до підвищення АТ. ІР характеризується відсутністю адекватного нічного зниження АТ (*non-dipper*), що зумовлено патологічним підвищенням симпатичного тонуусу при вісцеральному ожирінні.

Підвищений ризик, пов'язаний з ожирінням, багато в чому обумовлений високою частотою коронарних і церебральних розладів [17], високі показники смертності та частоти розвитку серцевих ускладнень є, у більшості випадків, наслідком ураження судин. Ожиріння – важливий чинник розвитку дисліпідемії (близько 30 % осіб з ожирінням мають гіперліпідемію), ЦД 2-го типу (близько 85 % хворих на ЦД 2-го типу мають надлишкову масу тіла або ожиріння), АГ (приблизно

половина осіб з ожирінням мають АГ) і раптової смерті. Крім того, незалежний ефект ожиріння на серцево-судинну систему може пояснюватися його впливом на функцію та структуру міокарда, підвищення серцевого викиду, розвиток гіпертрофії лівого шлуночка, застійної серцевої недостатності [15].

Ожиріння супроводжує низку дисліпідемій, що призводять до розвитку ІХС, зокрема гіпертригліцеридемію, зниження рівня ХС ЛПВЩ, підвищення рівня аполіпопротеїнів В і дрібних, щільних частинок ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) [5, 18]. При ожирінні також відзначають зниження активності різних як тканинних, так і плазмових ліпопротеїнових ліпаз, підвищення рівня фібриногену. Встановлено зв'язок ожиріння з вмістом ліпопротеїну α та С-реактивного білка. Ожиріння супроводжується ІР – порушенням дії інсуліну на рівні периферичних тканин, що є однією з причин формування АГ (за рахунок збільшення реабсорбції натрію). Крім того, розвиток АГ при ожирінні пов'язують зі зростанням навантаження на серце і збільшенням об'єму крові, гіперкортизолемією, підвищенням активності ренін-ангіотензинової системи [4, 6].

Ожиріння характеризується гіпертрофією жирових клітин, а при тяжкій формі збільшується і кількість жирових клітин у тканинах жирових депо. Жирова тканина більше не розглядається лише як енергетичне депо, її роль поширюється далеко за рамки енергетичного обміну. Адипозна тканина виконує ендокринну функцію, секретуючи речовини, які зменшують чутливість тканин до інсуліну [2]. Нові дані предствляють її як ендокринний та паракринний орган, здатний впливати на інші органи і системи. Ці властивості жирової тканини відрізняються залежно від морфології самих адипоцитів та їх локалізації. Вісцеральний жир (мезентеріальні адипоцити) виявляє значно вищу ендокринологічну активність, ніж підшкірний [12].

При надлишковій масі тіла відбувається не тільки проліферація та гіпертрофія адипоцитів, а і їх інфільтрація макрофагами з подальшим розвитком запальних реакцій, унаслідок чого змінюється метаболічна активність жирової тканини [17]. Саме тому деякі вчені вважають патологічне ожиріння хронічним системним запальним процесом.

Адипоцити – функціональні одиниці жирової тканини – є джерелом фактора некрозу пухлин α (ФНП- α), інгібітора активатора плазміногену-1 (ІАП-1), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), лептину, адипонектину, резистину, ангіотензиногену, інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1), які шляхом впливу на інсулінові рецептори призводять до розвитку ІР. Проте слід відрізнити як проатерогенні адипокіни, так і антиатерогенні (рис. 1). Низкою досліджень підтверджено, що підвищення концентрації лептину та відношення лептин/адипонектин (Л/А) корелює зі зростанням показника ІМТ незалежно від локалізації жирової тканини [6, 7]. Встановлено, що у пацієнтів з високим кардіометаболічним ризиком та без клінічно вираженого ЦД дисфункція адипоцитів відіграє важливу роль у патогенезі розвитку ІР [8]. Використання відношення Л/А як маркера ІР у хворих на ЦД потребує додаткових спостережень та більшої кількості пацієнтів, хоча показано, що цей маркер може асоціюватися з атеросклеротичними змінами. Згідно з результатами досліджень [10] встановлено, що відношення Л/А може бути маркером серцево-судинного ризику, незалежно від збільшення окружності талії та ІМТ. Доведено, що більш значуща вираженість метаболічного синдрому (МС) у чоловіків асоціюється з більшою поширеністю атеросклеротичних уражень у вінцевому руслі, збільшенням частоти виявлення оклюзій і гемодинамічно значущих стенозів. Невирішеність цих питань зумовлює необхідність їх подальшого дослідження.



Рис. 1. Вплив ендокринної активності адипоцита на атеросклеротичний процес.

Мета роботи – вивчити особливості адипокінів жирової тканини та сурогатних маркерів атеросклерозу у хворих на гіпертонічну хворобу, поєднану з метаболічним синдромом, залежно від наявності ішемічної хвороби серця.

Матеріал і методи

Обстежено 87 чоловіків з гіпертонічною хворобою (ГХ), яких розподілили на дві групи залежно від наявності супутньої ІХС: група А – 44 хворих з ІХС, додатково верифікованою методом коронарорентрикулографії, виконаної в НІССХ ім. М.М. Амосова; група Б – 43 хворих без клінічних проявів ІХС, які мали негативну велоергометричну пробу. Пацієнтам з масою тіла понад 120 кг велоергометрію не проводили, у них оцінювали клінічну картину, дані ЕКГ та добового холтеровського моніторингу ЕКГ). Діагноз ГХ встановлювали відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів 2008 р., МС – за Консенсусом з метаболічного синдрому 2009 р. [11]. Отже, у групу А увійшли хворі на ГХ, поєднану з ІХС та МС, у групу Б – пацієнти з ГХ та МС.

У групу А не залучали хворих із хронічною серцевою недостатністю II–III функціонального класу, післяінфарктним кардіосклерозом, гострим коронарним синдромом, порушенням мозкового кровообігу, захворюваннями опорно-рухового апарату, декомпенсованою супутньою патологією.

У групу Б не брали пацієнтів з діагностованою ІХС (позитивною велоергометричною пробою), ЦД, хронічною серцевою недостатністю II–III функціонального класу, післяінфарктним кардіосклерозом, гострим коронарним синдромом, порушенням мозкового кровообігу, захворюваннями опорно-рухового апарату, декомпенсованою супутньою патологією.

Хворим також вимірювали товщину комплексу інтима – медіа (KIM) загальної сонної артерії, показники ендотеліальної функції плечової артерії (ендотеліязалежної вазодилатації – ЕЗВД) апаратом Medison SonoAce 9900 (Південна Корея) за методикою D. Celermajer та співавторів [8, 10]. Для визначення рівнів лептину застосовували набори ELISA (DRG, Німеччина), адипонектину – Elisa (BioVendor, Чехія).

Для оцінки ІР використовували індекс НОМА, який розраховували за формулою:

$$\text{НОМА} = \text{інсулін (мкОд/мл)} \cdot \text{глюкоза (ммоль/л)} / 22,5.$$

У подальшому хворих групи А розділили залежно від проявів порушень вуглеводного обміну: підгрупа А1 (n=25) – хворі на ГХ, ІХС та ЦД; підгрупа А2 (n=11) – пацієнти з ГХ, ІХС та порушенням толерантності до глюкози (ПТГ); підгрупа А3 (n=8) – хворі на ГХ, ІХС без порушень вуглеводного обміну.

Також обстежених підгрупи А1 було додатково проаналізовано щодо компенсації ЦД (враховуючи показник глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}): підгрупа А1а (n=12) – пацієнти з ГХ, ІХС та декомпенсованим ЦД (HbA_{1c} > 6,5 %), підгрупа А1б (n=13) – хворі на ГХ, ІХС та компенсований ЦД (HbA_{1c} < 6,5 %).

Групу Б було проаналізовано залежно від наявності ІР: підгрупа Б1 (n=23) з виявленою ІР (індекс НОМА > 2,77), підгрупа Б2 (n=20) – зі збереженою інсуліночутливістю (індекс НОМА < 2,77).

Дані опрацьовували за допомогою електронних таблиць Excel 2003 та Statistica for Windows v.10.0, Starsoft (США). Для описання вибіркового нормального розподілення кількісних ознак використовували середнє значення ознаки (M) та помилку середнього (m).

Результати та їх обговорення

При обробці даних враховано гендерну різницю щодо нормативних показників лептину, адипонектину та індексу Л/А (відповідно 1,23±0,10 та 0,37±0,02). Аналіз проводили лише у когорті чоловіків. Групи хворих достовірно не відрізнялися за наявністю таких ФР, як стать, спадковий анамнез, ожиріння, паління, дисліпідемія, підвищення АТ, гіподинамія (відповідно 6,19±0,99 та 5,89±0,36) (табл. 1).

У чоловіків групи А, що мали ІХС, індекс Л/А, товщина KIM загальної сонної артерії були більшими, а показник функції ендотелію – меншим, ніж у групі Б. Пацієнти з ГХ та МС, що увійшли до групи Б, мали вищі показники інсуліну та, відповідно, індексу НОМА, що може свідчити про високий продіабетогенний потенціал у цій когорті хворих, навіть за відсутності клінічних проявів ЦД.

Хворих на ІХС, верифіковану за допомогою коронарорентрикулографії, аналізували залежно від порушень вуглеводного обміну (табл. 2).

У пацієнтів підгрупи А1 (із ЦД) товщина KIM загальної сонної артерії була найбільшою. Хворі підгрупи А2 (із ПТГ) були наймолодшими, проте

Таблиця 1

Рівні лептину, адипонектину, їх відношення, показники вуглеводного і ліпідного обміну та сурогатні маркери атеросклерозу в пацієнтів з МС залежно від наявності ІХС

Показник	Величина показника (M±m) у групах	
	A (n=44)	B (n=43)
ФР	6,19±0,99	5,89±0,36
Вік, роки	56,04±1,37	50,43±2,98
ІМТ, кг/м ²	32,51±0,68	34,65±2,18
ОТ/ОС	1,01±0,01	0,98±0,01
Глюкоза, ммоль/л	6,99±0,27	5,59±0,54
Інсулін, мкОд/мл	13,96±1,31	25,05±8,18
Індекс НОМА	4,31±0,41	6,42±2,13
Лептин, нг/мл	15,39±3,79	11,31±1,41
Адипонектин, нг/мл	12,92±0,71	13,07±0,64
Л/А	1,21±0,27	0,88±0,10
Загальний ХС, ммоль/л	5,26±0,21	5,75±0,31
ТГ, ммоль/л	1,92±0,12	2,19±0,28
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,27±0,03	1,22±0,07
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,11±0,19	3,50±0,30
Товщина КІМ, мм	1,09±0,04	1,00±0,05
ЕЗВД, %	9,86±0,01	11,90±0,02*

Примітка. * – різниця показника достовірна порівняно з таким у пацієнтів групи А ($P<0,01$). ОТ – окружність талії; ОС – окружність стегон.

мали найвищі показники ІМТ, відношення ОТ/ОС, індексу Л/А, індексу НОМА, вмісту інсуліну та найбільш виражену дисфункцію ендотелію. Пацієнти підгрупи А3 серед усіх хворих з ІХС мали найбільш оптимальні антропометричні дані, рівні ТГ та показник ЕЗВД, тобто у пацієнтів без порушення вуглеводного обміну спостерігали менш значні порушення функції ендотелію, ніж у хворих підгруп А2 та А3. Переважання проатерогенних порушень у підгрупі А2 (із ПТГ), навіть порівняно з підгрупою А1 (із ЦД) може свідчити про те, що пацієнти з ГХ, ІХС та ПТГ не отримували необхідної корекції ФР розвитку серцево-судинних захворювань (ожиріння, ІР, ендотеліальної дисфункції) і мали високий продіабетогенний потенціал, що обтяжує перебіг атеросклеротичного процесу.

У хворих підгрупи А1 (з ГХ, ІХС, ЦД) виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем лептину та ІМТ ($r=0,50$, $P<0,05$), лептину та індексом НОМА ($r=0,48$, $P<0,01$), що свідчить про паралелізм між зростанням вмісту лептину, яке супроводжується збільшенням надлишкової маси тіла (переважно за рахунок адипозної тканини), та прогресуванням ІР. Навпаки, рівень концентрації адипонектину негативно корелю-

Таблиця 2

Рівні лептину, адипонектину, їх відношення, характеристика ліпідного обміну та сурогатні маркери атеросклерозу в пацієнтів з ІХС залежно від ступеня порушень вуглеводного обміну

Показник	Величина показника (M±m) у підгрупах		
	A1 (n=25)	A2 (n=11)	A3 (n=8)
Вік, роки	56,87±1,48	49,00±3,12	62,16±1,12
ІМТ, кг/м ²	31,81±0,74	36,23±1,19	29,72±1,14
ОТ/ОС	1,01±0,01	1,03±0,02	0,98±0,02
Глюкоза, ммоль/л	7,24±0,29	6,23±0,59	4,01±0,52
Інсулін, мкОд/мл	13,77±1,41	16,29±4,05	7,21±2,53
Індекс НОМА	4,36±0,44	4,51±1,25	1,28±0,84
Лептин, нг/мл	8,76±0,83	21,62±5,39	8,48±1,42
Адипонектин, нг/мл	12,91±0,57	11,06±1,09	12,84±0,95
Л/А	0,71±0,07	1,93±0,39	0,66±0,13
Загальний ХС, ммоль/л	5,33±0,24	4,68±0,25	6,71±0,21
ТГ, ммоль/л	1,89±0,13	2,36±0,30	1,27±0,14
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,29±0,04	1,12±0,08	1,23±0,03
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,17±0,21	2,48±0,28	4,92±0,19
Товщина КІМ, мм	1,11±0,04	0,95±0,06	1,10±0,04
ЕЗВД, %	10,07±0,01	7,00±0,01	14,89±0,01*

Примітка. * – різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів підгрупи А3 ($P<0,01$).

вав з проатерогенними рівнями ТГ ($r=-0,25$, $P<0,01$), товщиною КІМ ($r=-0,31$, $P<0,001$) і позитивно – з ХС ЛПВЩ ($r=0,36$, $P<0,001$) та показником ЕЗВД ($r=0,27$, $P<0,01$), що підтверджує його антиатерогенну дію. Співвідношення рівнів проатерогенного лептину та антиатерогенного адипонектину підтверджує встановлену закономірність у хворих на ГХ, ІХС та ЦД, що виявлялася у прямій залежності індексу Л/А від показників ІМТ, індексу НОМА, рівня ТГ і негативній кореляції з рівнем ХС ЛПВЩ. Відсутність чіткого зв'язку між індексом Л/А і товщиною КІМ, індексом Л/А та показником ЕЗВД у цих пацієнтів може свідчити про неоднорідність групи, в яку ввійшли як чоловіки з компенсованою формою ЦД, так і декомпенсованою.

У хворих підгрупи А2 (з ГХ, ІХС та ПТГ) виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем лептину та ІМТ ($r=0,45$, $P<0,001$), відношенням ОТ/ОС ($r=0,79$, $P<0,001$), рівнем загального ХС ($r=0,34$, $P<0,001$), товщиною КІМ загальної сонної артерії ($r=0,81$, $P<0,001$), що свідчило про пара-

Таблиця 3

Рівні лептину, адипонектину, їх відношення, показники ліпідного обміну та сурогатні маркери атеросклерозу в пацієнтів з ІХС залежно від компенсації ЦД

Показник	Величина показника (M±m) у підгрупах	
	A1a (n=12)	A1b (n=13)
Вік, роки	53,56±1,50	59,85±2,31
ІМТ, кг/м ²	30,24±0,80	33,22±1,12
ОТ/ОС	1,012±0,010	1,02±0,20
Глюкоза, ммоль/л	8,16±0,43	6,42±0,29
Інсулін, мкОд/мл	11,34±1,23	15,95±2,37
Індекс НОМА	3,99±0,39	4,69±0,77
Лептин, нг/мл	7,93±1,09	9,54±1,25
Адипонектин, нг/мл	12,28±0,91	13,50±0,68
Л/А	0,69±0,09	0,73±0,12
Загальний ХС, ммоль/л	5,42±0,44	5,26±0,25
ТГ, ммоль/л	2,02±0,19	1,78±0,19
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,27±0,06	1,31±0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,22±0,40	3,13±0,21
Товщина КІМ, мм	1,08±0,08	1,13±0,04
ЕЗВД, %	9,58±0,01	10,52±0,02*
НЬА1с, %	8,31±0,39	5,37±0,20*

Примітка. * – різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів підгрупи А1а (P<0,01).

лельне зростання зазначених показників. У цій підгрупі також спостерігали пряму зв'язок між рівнями адипонектину і ХС ЛПВЩ (r=0,48, P<0,001), показником ЕЗВД (r=0,35, P<0,01) та негативний кореляційний зв'язок з відношенням ОТ/ОС (r=-0,83, P<0,001), рівнем ТГ (r=-0,53, P<0,001). Індекс Л/А у чоловіків з ГХ, ІХС та ПТГ позитивно корелює з ІМТ (r=0,47, P<0,001) та рівнем ХС (r=0,49, P<0,05), що свідчить про маніфестацію атерогенезу в досліджуваній когорті хворих.

У чоловіків підгрупи А3 (з ГХ та ІХС без порушень вуглеводного обміну) показник лептину також позитивно корелював з індексом НОМА (r=0,49, P<0,001), рівнем ТГ (r=0,76, P<0,001), що свідчить про паралелізм між зростанням рівня лептину в плазмі крові хворих та прогресуванням ІР. Встановлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем адипонектину та рівнями загального ХС (r=-0,63, P<0,001), ХС ЛПНЩ (r=-0,81, P<0,001), товщиною КІМ (r=-0,59, P<0,001) та позитивний зв'язок з ХС ЛПВЩ (r=0,80, P<0,001) і показником ЕЗВД (r=0,51, P<0,01), що свідчить про паралельне зменшення у хворих з ГХ, МС та ІХС (навіть без порушень вуглеводного обміну) рівнів адипонектину та антиатерогенного ХС ЛПВЩ і показника ЕЗВД. Індекс Л/А корелював з рівнями атерогенного

Таблиця 4

Рівні лептину, адипонектину, їх відношення, показники ліпідного обміну та сурогатні маркери атеросклерозу в пацієнтів без клінічно вираженої ІХС залежно від наявності інсулінорезистентності

Показник	Величина показника (M±m) у підгрупах	
	B1 (n=23)	B2 (n=20)
Вік, роки	47,57±3,61	53,29±4,78
ІМТ, кг/м ²	39,12±3,33	30,19±1,73
ОТ/ОС	1,01±0,01	0,95±0,02
Глюкоза, ммоль/л	6,59±0,95	4,60±0,19
Інсулін, мкОд/мл	40,14±14,61	9,96±0,83
Індекс НОМА	10,79±3,65	2,04±0,20
Лептин, нг/мл	20,37±6,72	10,41±2,99
Адипонектин, нг/мл	11,85±0,82	13,99±1,07
Л/А	1,61±0,44	0,80±0,25
Загальний ХС, ммоль/л	5,81±0,47	5,69±0,44
ТГ, ммоль/л	2,85±0,24	1,54±0,37
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,08±0,08	1,36±0,10
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,45±0,45	3,56±0,43
Товщина КІМ, мм	1,04±0,06	0,96±0,07
ЕЗВД, %	8,59±0,02	15,21±0,05*

Примітка. * – різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів підгрупи B1a (P<0,01).

загального ХС, ТГ та індексом НОМА, що свідчить про наявність зв'язку, навіть у пацієнтів без клінічно виражених порушень вуглеводного обміну, між атерогенним відношенням Л/А та ІР.

Досліджувані параметри проаналізовано у підгрупах з компенсованою та декомпенсованою формою ЦД, достовірно (P<0,01) різницю виявлено лише щодо показника ЕЗВД (табл. 3). Обстежені підгрупи з декомпенсованим порушенням вуглеводного обміну мали вищі рівні атерогенних фракцій ліпідного профілю, більшу товщину КІМ та менший показник ЕЗВД. Отже, поєднання таких патологічних станів, як ІХС та декомпенсований ЦД, більш значуще впливає, як на посилення проатерогенного потенціалу ліпідного обміну, так і на функцію ендотелію, що призводить до погіршення ЕЗВД у таких хворих.

У підгрупі А1а встановлено кореляційний зв'язок між вмістом лептину та ІМТ (r=0,62, P<0,05), індексом НОМА (r=0,32, P<0,05) та показником ЕЗВД (r=0,23, P<0,05); між рівнями адипонектину та ТГ (r=-0,29, P<0,05), ХС ЛПВЩ (r=0,53, P<0,01); між індексом Л/А та ІМТ (r=0,47, P<0,05), індексом НОМА (r=0,48, P<0,05), рівнем ХС ЛПВЩ (r=-0,49, P<0,01). Виявлено кореляцію між товщиною КІМ та рівнями загального ХС (r=0,58, P<0,01), ХС ЛПНЩ (r=0,65, P<0,01); між

показником ЕЗВД та рівнями загального ХС ($r=-0,25$, $P<0,05$), ХС ЛПНЩ ($r=-0,21$, $P<0,01$) і HbA_{1c} ($r=-0,25$, $P<0,01$).

У підгрупі А16 виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем лептину та ІМТ ($r=0,41$, $P<0,05$), індексом НОМА ($r=0,55$, $P<0,01$), рівнем загального ХС ($r=0,31$, $P<0,05$); негативний – між рівнем лептину та показником ЕЗВД ($r=-0,23$, $P<0,05$), а також між індексом Л/А та ІМТ, індексом НОМА, рівнями загального ХС, ТГ та HbA_{1c} . Товщина КІМ корелювала з рівнем загального ХС ($r=0,29$, $P<0,01$), ХС ЛПНЩ ($r=0,36$, $P<0,01$), показник ЕЗВД позитивно корелював з рівнем ХС ЛПВЩ ($r=0,31$, $P<0,01$) та негативно – з ТГ ($r=-0,28$, $P<0,05$). Це свідчить про те, що у пацієнтів як з компенсованою, так і з декомпенсованою формою ЦД рівень лептину та індекс Л/А корелюють з масою тіла, атерогенними фракціями ліпідограми та мають тісний зв'язок з проатерогенним потовщенням КІМ загальної сонної артерії.

Групу Б проаналізували залежно від значення у пацієнтів індексу НОМА (табл. 4).

У хворих підгрупи Б1 виявлено достовірно ($P<0,01$) нижчий показник ЕЗВД порівняно з підгрупою пацієнтів без ІР. У підгрупі обстежених з ІР спостерігали більші значення ІМТ, вмісту інсуліну, індексу НОМА, лептину, індексу Л/А, відношення ОТ/ОС, рівнів загального ХС, ТГ та товщини КІМ загальної сонної артерії. Встановлено, що у пацієнтів з ГХ без ІХС, навіть без клінічно вираженого ЦД, але з ІР наявні дисфункція ендотелію, потовщення КІМ загальної сонної артерії, що дає підстави відносити цю когорту хворих до групи високого ризику.

Результати кореляційного аналізу зв'язку між ІМТ та рівнями адипокінів і сурогатними маркерами атеросклеротичного процесу у хворих на

ГХ без ІХС залежно від наявності ІР представлено на рис. 2 і 3.

Також у цих пацієнтів проаналізували зв'язок між іншими показниками. У підгрупі без ІР реєстрували кореляційний зв'язок між вмістом лептину та індексом НОМА ($r=0,75$, $P<0,01$), товщиною КІМ ($r=0,49$, $P<0,01$) і показником ЕЗВД ($r=-0,22$, $P<0,01$); між рівнем адипонектину та відношенням ОТ/ОС ($r=-0,48$, $P<0,01$), рівнями ТГ ($r=-0,35$, $P<0,01$), ХС ЛПВЩ ($r=0,49$, $P<0,01$); між індексом Л/А та індексом НОМА ($r=0,71$, $P<0,01$), товщиною КІМ ($r=0,48$, $P<0,05$) та показником ЕЗВД ($r=-0,33$, $P<0,01$). Показник ЕЗВД корелював з відношенням ОТ/ОС ($r=-0,32$, $P<0,01$), ТГ ($r=-0,61$, $P<0,01$), ХС ЛПВЩ ($r=0,43$, $P<0,01$) та товщиною КІМ ($r=-0,36$, $P<0,01$), що свідчить про наявність зв'язку між атерогенним індексом Л/А та товщиною КІМ і функцією ендотелію.

У підгрупі пацієнтів з ІР рівень лептину корелював з відношенням ОТ/ОС ($r=0,79$, $P<0,01$), рівнем ТГ ($r=0,24$, $P<0,01$), ХС ЛПВЩ ($r=-0,43$, $P<0,01$) та показником ЕЗВД ($r=-0,46$, $P<0,01$); рівень адипонектину корелював з рівнем ТГ ($r=-0,75$, $P<0,01$), ХС ЛПВЩ ($r=0,85$, $P<0,01$); індекс Л/А – з відношенням ОТ/ОС ($r=0,81$, $P<0,01$), ТГ ($r=0,61$, $P<0,01$), ХС ЛПВЩ ($r=-0,75$, $P<0,01$) та показником ЕЗВД ($r=-0,37$, $P<0,01$). Встановлено, що у хворих на ГХ з МС за наявності ІР існує кореляційний зв'язок індексу Л/А з показниками ліпідного профілю.

Таким чином, характерною особливістю хворих на ГХ з МС, як у поєднанні з верифікованою ІХС, так і без неї, є підвищення індексу Л/А, яке асоціюється з ІР та сурогатними маркерами атеросклеротичного процесу. Цей показник у пацієнтів групи Б (з ГХ без ІХС та ЦД) був вищим, ніж у хворих групи А (з ГХ та ІХС), за рахунок достовірного підвищення рівня проатерогенного ади-

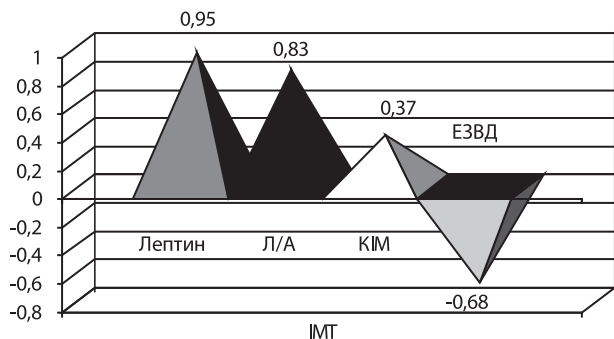


Рис. 2. Кореляційна залежність між ІМТ та рівнями адипокінів і сурогатними маркерами атеросклеротичного процесу у хворих на ГХ без ІХС та з інсулінорезистентністю.

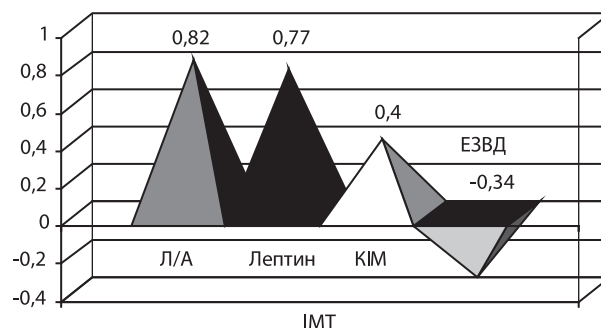


Рис. 3. Кореляційна залежність між ІМТ та рівнями адипокінів і сурогатними маркерами атеросклеротичного процесу у хворих на ГХ без ІХС та без інсулінорезистентності.

Таблиця 5

Відношення лептин/адипонектин у пацієнтів досліджуваних груп залежно від індексу маси тіла

Індекс маси тіла	Величина Л/А (М±m) у групах	
	А (n=44)	Б (n=43)
18,5–24,9 кг/м ² (нормальна маса тіла)	0,48±0,06	0,35±0,14
24,9–29,9 кг/м ² (надлишкова маса тіла)	0,57±0,11	0,14±0,11
29,9–34,9 кг/м ² (ожиріння 1-го ступеня)	0,79±0,09	1,13±0,28
34,9–39,9 кг/м ² (ожиріння 2-го ступеня)	1,43±0,31	1,29±0,21
> 39,9 кг/м ² (ожиріння 3-го ступеня)	1,04±0,07	1,98±0,53

покіну жирової тканини – лептину, що може бути зумовлено ожирінням у цій когорті. Зростання індексу Л/А в обох групах асоціювалося зі збільшенням товщини КІМ – показником, який достовірно не відрізнявся у групах, але був вищим за нормативні величини. Пацієнти обох груп мали виражені прояви ІР за даними індексу НОМА та односпрямовані зміни ліпідного профілю – зростання рівнів загального ХС і ХС ЛПНЩ вище цільових значень.

При додатковому аналізі підгруп з ІХС (А1, А2) з урахуванням стану вуглеводного обміну, на тлі очікуваного підвищення показників глюкози, інсуліну, індексу НОМА порівняно з підгрупою А3, за іншими показниками не було виявлено достовірних змін, що можна пояснити неоднорідністю (компенсований/декомпенсований ЦД) хворих із ЦД, які увійшли в підгрупу А1.

Аналізуючи підгрупи пацієнтів без ІХС (Б1, Б2), у чоловіків з ІР (Б1) реєстрували достовірно вищі ІМТ, рівні лептину, Л/А та показники ЕЗВД порівняно з обстеженими, які не мали ІР (Б2), що свідчить про високий проатерогенний потенціал когорти хворих без клінічно вираженої ІХС, але з наявністю ожиріння та ІР.

Аналіз груп А та Б із врахуванням ІМТ свідчить про те, що навіть пацієнти з нормальною масою тіла, але з наявною ІХС мають вищий індекс Л/А, ніж хворі без ІХС (табл. 5). Також встановлено тенденцію до зростання індексу Л/А відповідно до збільшення показника ІМТ у пацієнтів обох груп.

Аналізуючи групу пацієнтів з ГХ, МС та ІХС, виявили зв'язок між кількістю уражених вінцевих артерій, масою тіла та індексом Л/А (табл. 6). У хворих з багатосудинним ураженням вінцевих артерій залежно від ІМТ прогресує зростання

Таблиця 6

Відношення лептин/адипонектин у пацієнтів групи А залежно від індексу маси тіла та кількості уражених вінцевих судин

Стан ураження судин	Величина Л/А (М±m) у пацієнтів		
	з ІМТ 18,5–24,9 кг/м ²	з ІМТ 24,9–29,9 кг/м ²	з ІМТ > 29,9 кг/м ²
Інтактні судини	–	–	0,74±0,23 (n=5)
Односудинне ураження	0,39±0,01 (n=4)	0,12±0,02 (n=4)	0,89±0,11 (n=5)
Багатосудинне ураження	0,52±0,06 (n=5)	0,69±0,16 (n=10)	1,10±0,15 (n=11)

індексу Л/А. У когорті чоловіків з ожирінням спостерігали кореляційну залежність між індексом Л/А та збільшенням кількості уражених вінцевих судин.

Таким чином, у осіб без клінічно вираженої ІХС, проте з множинними ФР сурогатні маркери атеросклерозу (потовщення КІМ, пригнічення ендотеліальної функції) зіставні з такими у групі з верифікованою ІХС, що може свідчити про наявність високого серцево-судинного ризику і потребує подальшої верифікації пацієнтів із безсимптомним перебігом ІХС шляхом проведення ангіографії, а також радикальної модифікації ФР з метою поліпшення прогнозу.

Висновки

1. Адипозна тканина є активним ендокринним органом, адипокіни беруть участь у формуванні як атерогенного потенціалу, так і у забезпеченні антиатерогенного захисту. Порівняльний аналіз проатерогенних ефектів лептину та антиатерогенної дії адипонектину дає підстави вираховувати відношення лептин/адипонектин, що корелює з індексом маси тіла, характеристиками інсулінорезистентності та сурогатними маркерами атеросклеротичного процесу.

2. Встановлено, що при зіставних характеристиках індексу маси тіла, ліпідного та вуглеводного обмінів у хворих з ішемічною хворобою серця, гіпертонічною хворобою, метаболічним синдромом спостерігали тенденцію до більш значного зростання рівня проатерогенного адипокіну – лептину та індексу лептин/адипонектин, ніж у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, метаболічним синдромом.

3. Поряд з односпрямованістю змін товщини комплексу інтима – медіа у всіх підгрупах

пацієнтів з ішемічною хворобою серця, гіпертонічною хворобою, метаболічним синдромом, що прогресують паралельно зі зростанням ступеня порушень вуглеводного обміну, відзначено тенденцію до максимального потовщення комплексу інтима – медіа у когорті чоловіків з ішемічною хворобою серця та клінічно вираженим цукровим діабетом.

4. Встановлено, що індекс лептин/адипонектин може бути додатковим сурогатним маркером атеросклеротичного ураження, збільшення якого реєструють, навіть за нормальної маси тіла, у пацієнтів з атеросклерозом вінцевих судин та який корелює з кількістю атеросклеротично уражених вінцевих артерій і показником індексу маси тіла.

5. Виявлено, що пацієнти з гіпертонічною хворобою, метаболічним синдромом без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця, але з множинними факторами ризику мають зіставний глобальний серцево-судинний ризик порівняно з хворими зі встановленою ішемічною хворобою серця та вимагають аналогічного жорсткого контролю факторів ризику для запобігання серцево-судинним ускладненням.

Література

1. Аметов А.С. Ожирение – эпидемия XXI века // Тер. архив. – 2002. – № 10. – С. 5–7.
2. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.Л. Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания // Тер. архив. – 2001. – № 8. – С. 69–72.
3. Дворяшина И.В. Ожирение и метаболический инсулинорезистентный синдром при ишемической болезни сердца. –

- Автореф. ...дисс. докт. мед. наук. – Архангельск, 2001. – 46 с.
4. Мельниченко Г.А., Пышкина Е.А. Ожирение и инсулинорезистентность – факторы риска и составная часть метаболического синдрома // Тер. архив. – 2001. – № 12. – С. 5–8.
 5. Халтаева Е.Д., Халтаев Н.Г. Избыточная масса тела как фактор риска ишемической болезни сердца // Бюлл. ВКНЦ АМН СССР. – 1983. – № 1. – С. 66–69.
 6. Betteridge D.J. How does obesity increase cardiovascular risk? // Obesity and cardiovascular disease. – London, 1998. – С. 15–17.
 7. Eskel R.H., Krauss R.M. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 2099–2100.
 8. Finucane F.M., Luan J., Wareham N.J. et al. Correlation of the leptin:adiponectin ratio with measures of insulin resistance in non-diabetic individuals // Diabetologia. – 2009. – Vol. 52 (11). – P. 2345–2349.
 9. Garrison R.J., Higgins M.W., Kannel W.B. Obesity and coronary heart disease // Curr. Opin. Lipidol. – 1996. – Vol. 7. – P. 199–202.
 10. Labruna G., Pasanisi F., Nardelli C. et al. High leptin/adiponectin ratio and serum triglycerides are associated with an «at-risk» phenotype in young severely obese patients // Obesity (Silver Spring). – 2010 – Vol. 23 (6). – P. 43–49.
 11. National Task Force on Obesity. Overweight, obesity, and health risk // Arch. Intern. Med. – 2000. – Vol. 160. – P. 898–904.
 12. Obesity – prevention and managing the global epidemic. – WHO Report, 1998.
 13. Rao S.V., Donahue M., Pi-Sunyer F.X., Fuster V. Obesity as a risk factor in coronary artery disease // Amer. Heart J. – 2001. – Vol. 142. – P. 1002–1007.
 14. Ribero A.B., Zanella M.T. Ожирение как фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений // Международные направления в исследовании артериальной гипертензии. – 1999. – № 9. – С. 7–9.
 15. Sharma A.M. Ожирение и риск сердечно-сосудистых заболеваний // Ожирение. Актуальные вопросы. – 2001. – № 5. – С. 4–6.
 16. Stern M. Epidemiology of obesity and its link to heart disease // Metabolism. – 1995. – Vol. 44, 9 (Suppl. 3). – P. 1–3.
 17. Stevens J., Cai J., Pamuk E.R. et al. The effect of age on the association between body-mass index and mortality // New Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 338. – P. 1–7.
 18. Van Gaal L.F., Zhang A., Steijaert M.M. et al. Human obesity: from lipid abnormalities to lipid oxidation // Int. J. Obesity. – 1995. – Vol. 19. – P. 521–526.

Надійшла 28.12.2011 р.

Leptin adiponectin index as a new additional surrogate marker of atherosclerotic lesions

O.I. Mitchenko, V.Yu. Romanov, K.O. Yanovska, M.M. Gelmedova, L.V. Yakushko, T.V. Beliayeva, I.V. Chulayevska

The aim of work was to explore the features of adypokins of adipose tissue and surrogate markers of atherosclerosis in patients with ischemic heart disease (IHD), hypertension and metabolic syndrome. We examined 87 men with hypertension with or without IHD. We determined body mass index, glucose, insulin, HOMA index, leptin, adiponectin, the ratio leptin/adiponectin (L/A), blood lipids, intima – media thickness (IMT) in the common carotid artery, endothelium-dependent vasodilation. Significant increase of proatherogenic adypokin – leptin and values of L/A index was revealed in patients with hypertension, metabolic syndrome and concomitant IHD. Increase of IMT was most important in men with IHD and diabetes mellitus. L/A index may serve as an additional surrogate marker of atherosclerotic lesions. It correlates with the number of affected atherosclerotic coronary arteries and body mass index.