

*Н.П. Митьковская, Е.А. Григоренко, Л.В. Картун*

## **Секреторная активность жировой ткани при поражении коронарных артерий у лиц с метаболическим синдромом**

*Белорусский государственный медицинский университет*

Одновременное наступление эры двух эпидемий: неинфекционной (прежде всего, сахарного диабета 2 типа, атеросклероза, гормонозависимых новообразований) и социальной (ожирения, курения, алкоголизма) делает изучение секреторной функции жировой ткани центром научных интересов врачей различных специальностей. Актуальность обсуждаемой темы определяется появлением все большего числа доказательств влияния адипокинов на развитие ИБС и СД 2 типа, существования причинно-следственной связи между избыточной массой тела и коронарным атеросклерозом.

Ключевые слова: метаболический синдром, скрининг коронарного кальция, висцеральное ожирение, лептин, адипонектин.

Распространенность ожирения среди населения экономически развитых стран в настоящее время представляет собой не только социальную, но и медицинскую проблему. Одним из ключевых моментов в развитии обменных нарушений и независимым фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС) является абдоминальный тип ожирения (Schunkert H., 2002). Результаты популяционных и клинических исследований выявили строгую взаимосвязь между топографией жировых отложений и компонентами метаболического синдрома (МС). Nurses Health Study продемонстрировало существование причинно-следственной связи между избыточной массой тела и прогрессированием атеросклероза: прирост риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) отмечался на каждый дополнительный килограмм массы тела и составлял 3,1%, начиная с восемнадцатилетнего возраста; риск смерти от сердечно-сосудистых причин при наличии ожирения увеличивался в 2 раза. Honolulu Heart Program, Paris Prospective Study позволили установить, что при любом значении индекса массы тела (ИМТ) риск ИБС у лиц с ожирением повышается двукратно, была установлена обратная корреляция между возрастом, в котором развивается ожирение, и вероятностью ишемической болезни сердца. С другой стороны, по результатам Charleston Heart Study с длительностью наблюдения до 25 лет, ни показатель ИМТ, ни тип распределения жировой ткани (ЖТ) в организме не влияли на смертность от ИБС (Alpert M.A., 2001).

ЖТ абдоминальной области содержит рецепторы значительного числа гормонов, и в то же время сама продуцирует адипоцитокнины, обладая ауто-, пара- и эндокринной функцией [Francischetti E.A. et al., 2007]. Наряду с динамикой взглядов на жировую ткань за исторически короткое время иногда диаметрально противоположным образом менялись и представления о функциональном предназначении секретируемых ею факторов: факторе некроза опухолей (ФНО- $\alpha$ ), лептине, интерлейкине-6 (ИЛ-6), ингибиторе тканевого активатора плазминогена-1 (ПАИ-1), адипонектине.

Открытие в 1994 г. лептина (продукта гена ожирения - *ob gene*), казалось, изменило взгляд на проблему ожирения. Продукция лептина клетками жировой

ткани находится под гормональным контролем. Важную роль играют половые стероиды, что может объяснить четкую половую разницу его сывороточного уровня: у мужчин 1,2-9,5 нг/мл; у женщин 4,1-25 нг/мл. Установлено влияние лептина на иммунную систему, синтез инсулина, инсулинчувствительность печени и мышечной ткани [Francischetti E.A. et al., 2007]. Активация симпатoadреналовой системы под воздействием лептина вызывает рост частоты сердечных сокращений и задержку жидкости, приводит к увеличению сердечного выброса, артериального давления и развитию АГ. Таким образом, многие из патологических проявлений МС имеют непосредственную связь с широким спектром гормонального воздействия лептина.

Ведущей функцией лептина является защита периферических тканей от накопления свободных жирных кислот путем регуляции пищевого поведения через гипоталамус, ствол мозга и лимбическую систему. Лептин снижает потребность в пище, подавляет аппетит и увеличивает расход энергии, активируя симпатический отдел вегетативной нервной системы. Прием пищи повышает секрецию лептина, во время голодания и при активной физической нагрузке уровень лептина в крови снижается [2]. Однако при МС лептин не выполняет свою основную биологическую функцию - обеспечение баланса между жировыми запасами, их расходом и потреблением пищи. У подавляющего большинства тучных людей уровень лептина повышен. На сегодняшний день эту ситуацию понять нетрудно. У больных сахарным диабетом (СД) 2 типа уровень инсулина также повышен (инсулинорезистентность (ИР)), но при этом чувствительность к инсулину снижена. Аналогичная ситуация создается и по отношению к лептину. Существует несколько гипотез относительно лептинорезистентности. Одна из них - последний плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. Поскольку лептин циркулирует в связанном с транспортным белком состоянии, резистентность к нему объясняют дефектами в структуре связывающего белка. Возможной причиной являются аномалии гипоталамических рецепторов. У лиц с МС лептин не модулирует пищевое поведение, не стимулирует «сжигание» жиров в энергообмене. Феномен лептинорезистентности вносит существенный вклад в формирование и прогрессирование ожирения, АГ, дислипидемии. Не вызывает сомнений вклад нейромедиаторных симпато-адреналовых дисфункций и аномальных концентраций лептина в потенцирование центральных механизмов ИР, формирование метаболических нарушений, всего спектра дезадаптационных поломок, возраст-ассоциированных нейроэндокринных и метаболических синдромов, дисрегуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [1, 4, 6, 7].

Адипонектин в отличие от лептина, ИЛ-6, ПАИ-1, ФНО-а выполняет протективную роль, потенцируя влияние инсулина на эндотелиальную функцию, тонус сосудистой стенки, агрегацию тромбоцитов. Обсуждается возможное антиатерогенное действие адипонектина. Его низкий уровень рассматривается как индикатор ИР и высокого риска развития клинико-лабораторных проявлений МС и ИБС. Продукцию адипонектина у человека увеличивают агонисты нуклеарных пероксисом пролифератор-активированных рецепторов- $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ). Рассматриваемое семейство нуклеарных рецепторов выполняет плеотропные

биологические функции, включающие регуляцию метаболизма липидов, параметров энергетического обмена. Активность PRAR-у зависит от уровня экспрессии адипонектина [3, 5].

Таким образом, эффекты адипокинов, реализующиеся местно и на расстоянии, нередко превращают жировую ткань в «джина из бутылки», как только преодолевается верхняя или нижняя граница нормальных показателей. На сегодняшний день сохраняется интерес к проблеме изучения эндокринной дисфункции жировой ткани, влияния адипокинов на развитие ССЗ и СД 2 типа, ведется поиск новых лекарственных средств, способных модулировать секреторную активность ЖТ.

Целью исследования стало изучение секреторной активности жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца и МС, оценка влияния лептина и адипонектина на развитие коронарного атеросклероза при неблагоприятном сочетании факторов риска ИБС.

Материалы и методы исследования

Участниками исследования стали 147 человек в возрасте от 30 до 52 лет. В основную группу исследования были включены 59 пациентов с ИБС и метаболическим синдромом. Группу сравнения составили 58 пациентов с ИБС, не имеющие МС. Контрольная группа была сформирована из 30 соматически здоровых лиц, у которых отсутствовали анамнестические и клинические признаки ИБС, АГ и диагностические критерии МС.

Диагноз ИБС был верифицирован на догоспитальном этапе и подтвержден в процессе исследования в результате изучения анамнеза, амбулаторной медицинской документации, клинических, инструментальных (ЭКГ, ВЭП, ЭхоКГ) и лабораторных данных. Исследование кальциноза коронарных артерий при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) проводилось в сочетании с проспективной ЭКГ-синхронизацией на рентгеновском компьютерном томографе «LightSpeed Pro 16» 2005 г.в. фирмы GE Medical Systems (США). Для выявления МС использовались диагностические критерии, предложенные в 2005 году Международной Диабетической Федерацией.

Результаты и обсуждение

В основную группу исследования были включены 59 больных с МС, впервые госпитализированных в инфарктное отделение УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска с диагнозом «прогрессирующая стенокардия».

Сравнительная характеристика обследованных лиц представлена в таблице 1. Средний возраст пациентов основной группы составил  $46,42 \pm 4,54$  лет, давность существования ИБС по результатам анализа амбулаторных карт -  $2,25 \pm 0,73$  года. Артериальная гипертензия была выявлена у 56 (94,92%) пациентов, что соответствовало частоте встречаемости АГ в группе сравнения. Достоверные различия цифр АД при первичном осмотре между группой ИБС+МС и пациентами, не имеющими МС, отсутствовали. Диагностически значимое увеличение окружности талии, величины ИМТ, отягощенный семейный анамнез ранней ИБС и СД 2 типа встречались у пациентов с МС чаще, чем в группе ИБС и у здоровых лиц.

Таблица 1

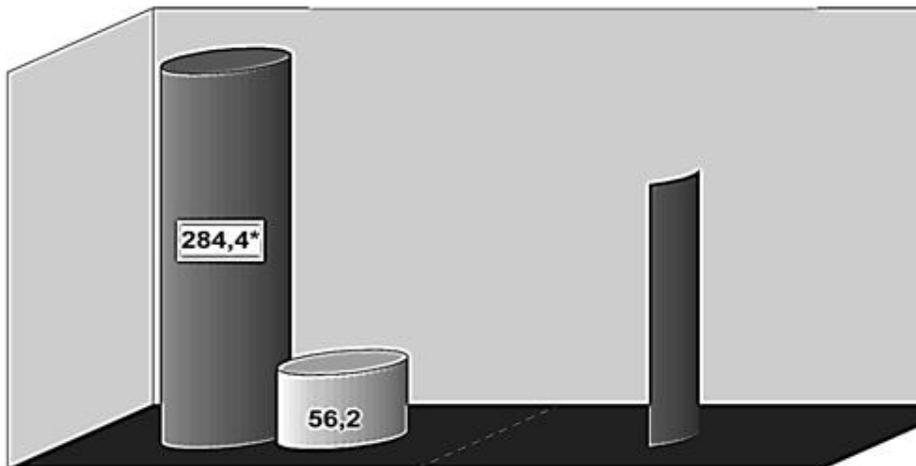
Клиническая характеристика обследуемых лиц

Показатель (M±m)	Группа ИБС+МС(n=59)		Группа ИБС(n=58)		Группа контроля (n=30)	
Возраст <sup>§</sup> , лет	46,42±4,54		45,31±5,46		43,34±2,39	
Давность ИБС <sup>§</sup> , лет	2,25±0,73		1,91±0,63		-	
ЧСС <sup>§</sup> , мин <sup>-1</sup>	82,34±1,14		78,45±2,06		80,65±3,19	
Систолическое АД, мм рт.ст. при первичном осмотре	159,85±1,32**		157,12±2,75**		128,56±2,19	
Диастолическое АД, мм рт.ст. при первичном осмотре	98,96±2,54**		100,23±3,65**		75,70±1,46	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	36,98±3,89***		27,94±1,89		25,87±1,74	
Признак (P± m)	Абс.	На 100 обсл.	Абс.	На 100 обсл.	Абс.	На 100 обсл.
Семейный анамнез ранней ИБС	36	61,02±6,35***	19	32,76±6,16	10	33,34±6,19
Семейный анамнез СД 2 типа	42	71,19±5,89***	8	13,79±4,53	2	6,67±4,56
Курение <sup>§</sup>	22	37,29±6,29	21	36,21±6,31	11	36,67±8,79
Абдоминальное ожирение (объем талии 80 см у женщин, 94 см у мужчин)	41	69,49±5,99***	15	25,86±5,75	4	13,34±6,21

Изменения ЭКГ покоя <sup>§</sup> :	56	94,91±2,86	52	89,66±3,99	3	10,00±5,48
• нарушения сердечного ритма	5	8,47±3,62	7	12,07±4,28	2	6,67±4,56
• нарушения проводимости	2	3,39±2,36	1	1,72±1,71	1	3,34±3,28
• признаки гипертрофии миокарда ЛЖ	48	81,36±5,07	46	79,31±5,32	0	0-10
• изменения конечной части желудочкового комплекса	52	88,14±4,21	48	82,76±4,96	0	0-10

Примечание - § - достоверные различия не установлены, \* - достоверность различия показателей при сравнении с группой ИБС при  $p < 0,05$ , \*\*\* - при  $p < 0,001$ , • - достоверность различия показателей при сравнении с группой контроля при  $p < 0,05$ , \*\* - при  $p < 0,001$ .

Скрининговое исследование кальциноза коронарных артерий выполнено у 42 пациентов. Средний показатель КИ, рассчитанный по методике A.S. Agatston (AJ-130) и Volume-130, оказался достоверно выше в основной группе исследования (рис. 1).



Показатель	Группа ИБС+МС (n=22)	Группа ИБС (n=20)
КИ, AJ-130, ед.	198,47±15,39	32,95±8,54
КИ, Volume-130, мм <sup>2</sup>	284,39±26,51	56,18±14,32

Рисунок 1. Скрининговые значения кальциевого индекса у больных ишемической болезнью сердца

Сывороточная концентрация лептина у больных ИБС, имеющих МС, составила  $41,37 \pm 6,29$  нг/мл, что достоверно превышало принятые нормативные показатели,

а также средние значения секреции в группах сравнения ( $15,24 \pm 3,58$ ,  $p < 0,01$ ) и контроля ( $10,25 \pm 2,41$ ,  $p < 0,001$ ). Средний уровень лептина у обследованных женщин основной группы был выше, чем у мужчин с МС, пациентов, вошедших в группу сравнения и здоровых женщин из контрольной группы. Однако доля лиц, имеющих повышенное содержание лептина в крови, оказалась достоверно больше среди мужчин основной группы исследования (табл. 2).

Таблица 2

Сывороточная концентрация лептина у больных ишемической болезнью сердца и здоровых лиц

Показатель ( $M \pm m$ )	Группа ИБС+МС				Группа ИБС				Группа контроля			
	Мужчины (n=25)		Женщины (n=23)		Мужчины (n=22)		Женщины (n=23)		Мужчины (n=15)		Женщины (n=12)	
Лептин, нг/мл	$29,53 \pm 7,21$ *		$63,12 \pm 10,48$		$9,65 \pm 2,17$		$16,34 \pm 3,08$		$7,91 \pm 2,23$		$12,43 \pm 3,54$	
Признак ( $P \pm m$ )	Абс.	На 100 обсл.	Абс.	На 100 обсл.	Абс.	На 100 обсл.	Абс.	На 100 обсл.	Абс.	На 100 обсл.	Абс.	На 100 обсл.
Повышение уровня лептина в крови	21	$84,0 \pm 7,32$	12	$52,17 \pm 10,41$ §*	7	$31,82 \pm 9,93$	5	$21,74 \pm 8,60$	2	$13,34 \pm 8,78$	1	$8,34 \pm 7,98$

Примечание - \* - достоверность различия показателей при сравнении с группой ИБС при  $p < 0,05$ , ♥ - при  $p < 0,001$ , ♦ - достоверность различия показателей при сравнении с группой контроля при  $p < 0,05$ , § - при  $p < 0,01$ , ■ - при  $p < 0,001$ , ■ - достоверность различия показателей при сравнении внутри группы при  $p < 0,05$ .

Диагностически значимое увеличение окружности талии и величины ИМТ встречалось у пациентов с метаболическим синдромом чаще, чем в группе ИБС и у здоровых лиц, однако сравнительный анализ средних показателей концентрации лептина в группах исследования, при котором учитывалось наличие абдоминального ожирения, выявил увеличение секреции лептина у лиц с МС независимо от наличия и локализации жировых отложений (табл. 3).

Таблица 3

Распространенность гиперлептинемии среди пациентов с ишемической болезнью сердца и здоровых лиц с учетом наличия и типа ожирения

Признак ( $P \pm m$ )	Группа ИБС+МС (n=47)		Группа ИБС (n=40)		Группа контроля (n=27)	
	Абс.	На 100 обсл.	Абс.	На 100 обсл.	Абс.	На 100 обсл.
Лица с ИМТ < 30 кг/м <sup>2</sup>	8	$16,67 \pm 5,37$	36	$80,0 \pm 5,96$	24	$88,89 \pm 6,05$
Гиперлептинемия у лиц с ИМТ < 30 кг/м <sup>2</sup>	8	$16,67 \pm 5,37$	1	$2,23 \pm 2,01$	0	0-10
Лица без абдоминального ожирения	10	$20,83 \pm 5,86$	43	$95,56 \pm 3,07$	25	$92,59 \pm 5,04$
Гиперлептинемия у лиц без абдоминального ожирения	9	$18,75 \pm 5,63$	1	$2,23 \pm 2,01$	0	0-10
Лица с ИМТ 30 кг/м <sup>2</sup>	40	$83,34 \pm 5,37$	9	$20,0 \pm 5,96$	3	$11,12 \pm 6,05$
Гиперлептинемия у лиц с ИМТ 30 кг/м <sup>2</sup>	37	$77,08 \pm 6,07$	4	$8,89 \pm 4,24$	1	$3,70 \pm 3,63$
Лица с абдоминальным ожирением	38	$79,17 \pm 5,86$	2	$4,45 \pm 3,07$	2	$7,41 \pm 5,04$
Гиперлептинемия у лиц с абдоминальным ожирением	38	$79,17 \pm 5,86$	1	$2,23 \pm 2,01$	1	$3,70 \pm 3,63$

Примечание - ■ - достоверность различия показателей при сравнении с группой ИБС при  $p < 0,05$ , ♦ - при  $p < 0,001$ , ● - достоверность различия показателей при сравнении с группой контроля при  $p < 0,001$ .

Средний уровень адипонектина у больных ИБС с метаболическим синдромом был достоверно ниже, чем в группе сравнения ( $6,32 \pm 1,29$  мкг/мл,  $17,64 \pm 2,38$  мкг/мл) и у здоровых лиц ( $25,19 \pm 4,47$  мкг/мл).

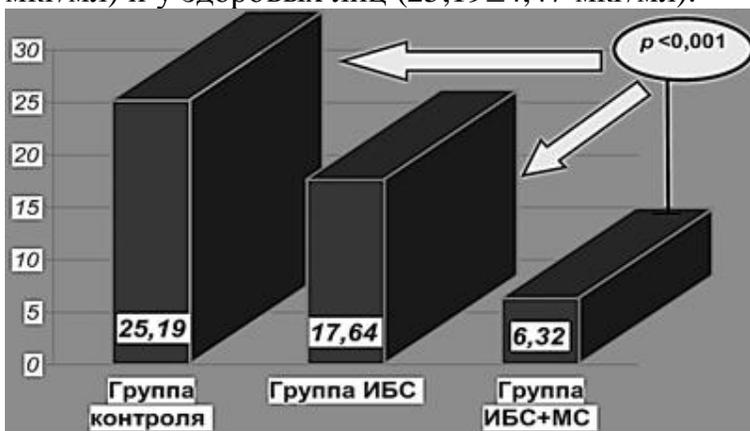


Рисунок 2. Показатели сывороточной концентрации адипонектина у пациентов с ишемической болезнью сердца и лиц контрольной группы

При оценке соотношения адипонектин : лептин отмечено снижение индекса А/Л в основной группе исследования ( $0,392 \pm 0,057$ ) по сравнению с больными ИБС без метаболического синдрома ( $3,64 \pm 1,12$ ,  $p < 0,05$ ) и здоровыми лицами ( $7,49 \pm 2,31$ ,  $p < 0,01$ ). При проведении корреляционного анализа установлено, что снижение секреции адипонектина ( $r = -0,51$ ;  $p < 0,01$ ;  $n = 22$ ), уменьшение соотношения адипонектин : лептин ( $r = -0,56$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 22$ ) при МС ассоциируется с увеличением кальциноза коронарных артерий.

#### Выводы

Кальциноз при метаболическом синдроме выявляется на ранних стадиях ишемической болезни сердца и сопровождается высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений при наличии гемодинамически незначимых стенозов коронарных артерий.

У больных с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом отмечается повышение секреции лептина независимо от наличия и локализации жировых отложений, снижение сывороточной концентрации адипонектина, индекса отношения адипонектин : лептин, что, по-видимому, создает дополнительные трудности в снижении массы тела и способствует быстрому развитию атеросклероза у этой категории пациентов.

#### Литература

1. Казека, Г. З. Метаболический синдром / Г. З. Казека. Новосибирск, 2002. 112 с.
2. Терещенко, И. В. Эндокринная функция жировой ткани: проблемы лечения ожирения / И. В. Терещенко // Клин. мед. 2002. № 7. С. 9-14.
3. Barbier, O. Pleiotropic actions of peroxisome proliferators-activated receptors in lipid metabolism and arteriosclerosis / O. Barbier, I. Pineda, T. Duguay // Arterioscleros. Thromb. Vasc. Biol. 2002. № 22. P. 700-717.
4. Cooke, J.P. Does leptin cause vascular disease / J.P. Cooke, R.K. Oka // Circulation. 2002. Vol. 106. № 3. P. 45-190.
5. Funahashi, T. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia / T. Funahashi // J. Clin Endocrinol.

Metab. 2001. Vol. 86. № 9. P. 257-263.

6. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West of Scotland  
Coronary Prevention Study (WOSCOPS) / A.M. Wallace [et al.] // Circulation. 2001.  
Vol. 104. № 1. P. 62-305.

7. The fat-free mass compartment influences leptin in men / R. Fernandez [et al.] //  
Eur. J. Endocrinol. 2000. Vol. 142. № 6. P. 25-29.