

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОЖИРЕНИЯ И АДИПОКИНОВ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА ЧЕРЕЗ ГОД ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Груздева О. В.^{1,3}, Акбашева О. Е.², Бородкина Д. А.³, Каретникова В. Н.^{1,3}, Дылева Ю. А.¹, Коков А. Н.¹, Федорова Т. С.², Барбараш О. Л.

Цель. Изучить маркеры инсулинорезистентности и адипокинового статуса у пациентов с висцеральным ожирением в динамике госпитального периода инфаркта миокарда и оценить нарушения углеводного обмена через год после перенесенного заболевания.

Материал и методы. Обследовано 94 пациента с инфарктом миокарда (ИМ), тип ожирения определяли по индексу массы тела (ИМТ), объему талии (ОТ) и площади висцеральной жировой ткани (ВЖТ). На 1-е и 12-е сутки госпитализации определяли содержание глюкозы, инсулина, адипонектина, лептина и индекс инсулинорезистентности (ИР). В течение года после перенесенного заболевания оценивали новые случаи манифестации сахарного диабета второго типа (СД).

Результаты. По данным компьютерной томографии 69% пациентов с ИМ имеют висцеральное ожирение (ВО). В отличие от таких показателей ожирения как ИМТ и ОТ, площадь ВЖТ наиболее тесно связана с риском развития СД 2 типа. Показано, что если у пациента площадь ВЖТ составляет более 130 см², то вероятность развития СД 2 типа повышается в 3,6 раза. Наличие ИР и гиперлептинемии у пациентов с ВО увеличивает риск развития СД в отдаленном постинфарктном периоде, соответственно, в 3,5 и 3,7 раза, по сравнению с пациентами без ВО.

Заключение. Висцеральное ожирение связано с ИР, увеличением содержания лептина в 5,7 раза и высоким риском развития СД 2 типа через год после перенесенного ИМ.

Российский кардиологический журнал 2015, 4 (120): 59–67
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-59-67

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет, инсулинорезистентность, адипокины, инфаркт миокарда.

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет МЗ РФ, Томск; ³ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия МЗ РФ, Кемерово, Россия.

Груздева О. В.* — к.м.н., заведующая лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, Акбашева О. Е. — д.м.н., профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии, Бородкина Д. А. — аспирант кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии, Каретникова В. Н. — д.м.н., заведующая лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Дылева Ю. А. — м.н.с., лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, Коков А. Н. — к.м.н., заведующий лабораторией рентгеновской и томографической диагностики, Федорова Т. С. — д.м.н., профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, директор НИИ, заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
o_gruzdeva@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ВО — висцеральное ожирение, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОБ — объем бедер, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОТ — объем талии, ОШ — отношение шансов, ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест, ПЖ — правый желудочек, ПЖТ — подкожная жировая ткань, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 14.01.2015
Рецензия получена 26.01.2015
Принята к публикации 02.02.2015

RELATIONSHIP OF OBESITY PARAMETERS AND ADIPOKINES WITH THE RISK OF 2ND TYPE DIABETES DEVELOPMENT IN A YEAR AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

Gruzdeva O. V.¹, Akbasheva O. E.², Borodkina D. A.³, Karetnikova V. N.^{1,3}, Dyleva Yu. A.¹, Kokov A. N.¹, Fedorova T. S.², Barbarash O. L.^{1,3}

Aim. To study markers of insulin resistance and adipokine status in patients with visceral obesity in dynamics of hospital period of myocardial infarction and to evaluate carbohydrate metabolism changes in a year after the disease.

Material and methods. Totally 94 patients studied with myocardial infarction (MI). Type of obesity was defined with the body mass index (BMI), waist circumference (WC), area of visceral adipose tissue (VAT). At 1st and 12th day of hospitalization the glucose level, insulin, adiponectin, leptin were measured and the insulin resistance index (IR). During one-year follow-up we registered all novel cases of 2nd type diabetes (DM) onset.

Results. According to computed tomography (CT) data 69% of patients with MI have visceral obesity (VO). In contrast with such obesity parameters as BMI and WT, area of VAT is the most relevant index of the risk of DM development. It is shown that if the area of VAT in a patient is more than 130 cm² then the risk of DM is 3,6 times higher. Also IR and hyperleptinemia in patients with VO lead to increased risk of DM

onset in long-term post infarction period, resp., 3,5 and 3,7 times, comparing to the patients without VO.

Conclusion. Visceral obesity is related to IR, increased level of leptin 5,7 times and higher risk of DM onset during a year after MI.

Russ J Cardiol 2015, 4 (120): 59–67
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-59-67

Key words: obesity, diabetes mellitus, insulin resistance, adipokines, myocardial infarction.

¹FSBSI Scientific-Research Institute of Complex Problems in Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ²SBEI HPE Siberian State Medical University of HM, Tomsk; ³SBEI HPE Kemerovo State Medical Academy of HM, Kemerovo, Russia.

В настоящее время ожирение признано одним из ключевых звеньев патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) [1]. Наиболее опасным считается висцеральная форма ожирения (ВО) [2].

Известно, что ВО является независимым фактором риска развития инфаркта миокарда (ИМ) у лиц пожилого и старческого возраста [3]. Также существует взаимосвязь между избыточным накоплением жира в висцеральном депо и прогрессированием сердечной недостаточности (СН) у пациентов, перенесших ИМ [4].

Традиционным показателем ожирения принято считать индекс массы тела (ИМТ). Однако ИМТ может быть в норме, несмотря на то, что у пациента имеется избыток жировой ткани в абдоминальной области и существует риск развития ИМ. Показателем абдоминального ожирения является объем талии (ОТ). Но и этот критерий не продемонстрировал достаточно высокой точности и связи с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний СД 2 типа [5]. С внедрением в медицинскую практику компьютерной томографии появилась возможность определять площадь висцерального жира, что особенно актуально, так как именно ВО является самой опасной с точки зрения развития кардиоваскулярной патологии и СД [6]. Возможно, это обусловлено тем, что висцеральная жировая ткань служит не только местом для накопления и хранения энергетических субстратов, но и отвечает за синтез гормоноподобных веществ — адипокинов [7]. Адипокины играют разностороннюю роль в регуляции метаболизма — от приема пищи до утилизации нутриентов на молекулярном уровне [4]. Предполагается, что ВО сопровождается переизбытком адипокинов, которые могут способствовать развитию инсулинорезистентности (ИР) [3], что на фоне катехоламинового стресса при ИМ может привести к манифестации сахарного диабета.

Цель исследования — изучить маркеры инсулинорезистентности и адипокинового статуса у пациентов с висцеральным ожирением в динамике госпитального периода инфаркта миокарда и оценить нарушения углеводного обмена через год после перенесенного заболевания.

Материал и методы

В исследование были включены 94 мужчины с диагнозом ИМ, верифицированного согласно критериям РКО: наличие типичного болевого синдрома продолжительностью более 15 минут, изменений ЭКГ (подъем ST как минимум в двух последовательных отведениях) и лабораторных показателей (повышение уровней КФК, КФК-MB, тропонина Т).

В исследование не вошли пациенты моложе 50 и старше 80 лет, с наличием СД 2 типа и выраженной

почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин) в анамнезе.

У всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом учреждения.

Средний возраст пациентов составил 58,7 (52,2;69,9) лет.

Схема обследования пациентов включала в себя сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр, регистрацию ЭКГ, определение массы тела (кг), роста (м), ОТ (см) и объема бедер (ОБ) (см), расчета ИМТ (кг/м²) и отношение ОТ/ОБ. Для количественной оценки жировой ткани в абдоминальной области всем пациентам была выполнена мультиспиральная компьютерная томография на компьютерном томографе LightspeedVCT 64 (GeneralElectric, США). Сканирование проводили на уровне тел позвонков L_{IV}-L_V на задержке дыхания, в положении пациента лежа на спине с поднятыми вверх руками. Для уменьшения эффекта суммации плотностных характеристик смежных тканей использовали срезы реконструкции толщиной 1 мм. Измеряли площадь висцеральной жировой ткани (ВЖТ), подкожной жировой ткани (ПЖТ) и соотношения этих показателей. Для диагностики висцерального ожирения (ВО) использовались два диагностических критерия: площадь ВЖТ >130 см² и коэффициент ВЖТ/ПЖТ >0,4 [8].

По результатам мультиспиральной компьютерной томографии, пациенты были поделены на две группы: в первую группу вошли 64 пациента с ВО, во вторую группу — 30 человек без ВО (площадь ВЖТ менее 130 см² ВЖТ/ПЖТ ≤0,39).

Клинико-анамнестическая характеристика групп представлена в таблице 1.

Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, наличию факторов риска ишемической болезни сердца — таких, как артериальная гипертензия (АГ) и курение, клиника стенокардии до развития ИМ, застойная хроническая сердечная недостаточность (СН) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) (p>0,05). У всех пациентов в качестве реперфузионной терапии применяли первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) инфаркт-зависимой артерии. На всем протяжении периода наблюдения в стационаре (в среднем 12 дней) применяли с одинаковой частотой у пациентов данных групп β-адреноблокаторы, иАПФ, блокаторы Са²⁺-каналов, диуретики, нитраты, аспирин, гепарин, клопидогрел и статины.

На 1-е и 12-е сутки ИМ производили определение показателей углеводного обмена, адипокинового статуса в сыворотке крови. На 12-е сутки ИМ оценены постпрандиальные значения гликемии, инсулина и С-пептида.

Определение уровня глюкозы проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i

Таблица 1

**Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с инфарктом миокарда
в зависимости от наличия висцерального типа ожирения, n (%), Me (Q1;Q3)**

Характеристики	Пациенты с висцеральным ожирением, n=64	Пациенты без висцерального ожирения, n=30	p
Возраст, лет	58 (54;69)	59 (50;67)	0,92
Факторы риска ИБС			
АГ в анамнезе	64 (100,0)	25 (83,3)	0,05
Курение в анамнезе	36 (56,6)	16 (53,3)	0,46
Отягощенная наследственность по:			
– ИБС	42 (65,6)	10 (30,0)	0,04
– СД	14 (21,8)	3 (10,0)	0,04
Особенности анамнеза			
Клиника стенокардии до развития инфаркта миокарда	34 (53,1)	20 (66,6)	0,65
ИМ в анамнезе	12 (18,8)	5 (16,6)	0,04
Хроническая СН по NYHA	6 (9,3)	3 (10,0%)	0,75
ОНМК в анамнезе	0	1 (3,3%)	1,0
Характеристики ИМ			
ИМ:			
– Q-образующий	51 (79,6)	24 (80,0)	0,59
– не Q-образующий	13 (20,4)	6 (20,0)	0,67
Локализация ИМ:			
– задняя стенка левого желудочка	42 (65,6)	16 (53,3)	0,62
– задняя стенка левого желудочка с захватом правого желудочка	7 (10,9)	4 (13,3)	0,68
– передняя стенка левого желудочка	12 (18,8)	8 (26,6)	0,54
– циркулярный	3 (4,7)	2 (6,6)	0,73
Осложнения ИМ (в госпитальном периоде)			
Острая СН (Killip):			
I	44 (68,7)	20 (66,6)	0,67
II	13 (20,3)	7 (23,3)	0,55
III	6 (9,3)	3 (10,0)	0,69
IV	1 (6,4)	0	1,00
Нарушения ритма	17 (26,6)	8 (26,6)	0,85
Ранняя постинфарктная стенокардия	12 (18,7)	6 (20,0)	0,74
Рецидив ИМ	3 (4,6)	1 (3,3)	0,89
Биохимические маркеры ИМ			
Креатинфосфокиназа, Ед/л	340,2 (213,1;738,4)	253 (115,7;534,1)	0,02
Креатинфосфокиназа МБ, Ед/л	83 (37;178)	67 (36;144)	0,04
Тропонин Т, нг/мл	1,1 (0,88;3,1)	0,71 (0,17;1,2)	0,00
Функциональная активность ЛЖ			
Фракция выброса ЛЖ, %	51 (43;58)	54 (43;57)	0,627
Особенности коронарного русла			
Количество пораженных коронарных артерий:			
1 коронарная артерия	10 (15,6)	6 (20)	0,79
2 коронарные артерии	6 (9,4)	10 (33,3)	0,03
3 и более коронарных артерий	48 (75,0)	14 (46,6)	0,04
Стратегия лечения/группы препаратов			
Стентирование инфарктсвязанной артерии	64 (100)	30 (100)	0,79
Системная тромболитическая терапия	5 (7,8)	3 (10,0)	0,76
β -адреноблокаторы	63 (98,4)	30 (100)	0,82
иАПФ	58 (90,6)	26 (86,7)	0,68
Блокаторы Са ²⁺ -каналов	53 (82,8)	24 (82,8)	0,98
Диуретики	22 (34,3)	11 (36,6)	0,83
Нитраты	9 (14,0)	4 (13,3)	0,77
Аспирин	64 (100)	29 (96,6)	0,92
Гепарин	64 (100)	30 (100)	0,98
Клопидогрел	57 (89,0)	27 (90,0)	0,83
Статины	64 (100,0)	30 (100,0)	0,98

Примечание: p — статистический уровень значимости.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПЖ — правый желудочек, СД — сахарный диабет 2-го типа, СН — сердечная недостаточность.

Таблица 2

Антропометрические показатели ожирения у пациентов с инфарктом миокарда Me [(Q1;Q3)], n (%)

Характеристики	Пациенты с висцеральным ожирением, n=64	Пациенты без висцерального ожирения, n=30	p
ИМТ, кг/м ²	26,7 (19,0;42,0)	29,4 (25,1;39,2)	0,02
Нормальная масса тела	24 (37,5)	6 (20)	0,02
Избыточная масса тела	20 (31,5)	14 (46,6)	0,2
I ст. ожирения	15 (23,4)	2 (6,7)	0,01
II ст. ожирения	3 (4,7)	2 (6,7)	0,23
III ст. ожирения	2 (3,1)	6 (20)	0,03
ОТ, см	103,8 (84,0;124,0)	96,8 (78,0;123,0)	0,04
ОБ, см	97,7 (90,0;120,0)	101,2 (84,0;140,0)	0,04
ОТ/ОБ	1,0 (0,9;1,2)	1,0 (0,7;1,1)	0,23
Площадь ВЖТ, см ²	162,2 (130,3;196,4)	119,0 (102,1;129,2)	0,00
Площадь ПЖТ, см ²	382,2 (236,4;435,0)	411,0 (334;470)	0,00
ВЖТ/ПЖТ	0,44 (0,38;0,62)	0,31 (0,18;0,55)	0,00

Примечание: p — статистический уровень значимости.

Сокращения: ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — объем бедер, ОТ — объем талии, ПЖТ — подкожная жировая ткань.

фирмы “Thermo Fisher Scientific” (Финляндия) с использованием стандартных тест-систем этой же фирмы. Уровень инсулина и С-пептида в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы “Monobind Insulin ELISA” (США).

Чувствительность тканей к инсулину определяли с использованием количественного контрольного индекса чувствительности к инсулину: индекс НОМА, рассчитываемого по формуле:

НОМА-R=[Инсулин натощак (мкМЕ/мл)×глюкоза натощак (ммоль/л)]/22,5.

ИР фиксировали при значениях индекса НОМА-R>2,77.

С целью верификации диагноза СД 2 типа проводили пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД: определяли гликемию натощак (после голодания в течение 8-14 часов) и через 2 часа после пероральной нагрузки, которая составляла 75 г безводной глюкозы, растворенной в 300 мл воды. В течение 3 дней, предшествующих тесту, пациент находился на произвольной (неограниченной) диете и сохранял должную физическую активность согласно наличию осложнений; последний вечерний прием пищи содержал 30-50г углеводов. В процессе ПГТТ не разрешалось курение.

При уровне гликемии натощак >7,8 ммоль/л проводили определение постприандиальной гликемии (через 2 часа после приема пищи в количестве 20-24 г углеводов, 6-9 г белка и 8-11 г жира). СД 2 типа диагностировали на основании диагностических критериев СД (ВОЗ, 1999-2006): если уровень глюкозы венозной плазмы натощак >7,0 ммоль/л или через 2 часа после ПГТТ/постприандиально >11,1 ммоль/л. Также в качестве диагностического критерия СД использовали уровень HbA_{1c} >6,5%. Адипонектин и лептин определяли методом иммуноферментного

анализа в сыворотке крови с использованием тест-системы “BioVendor Human Adiponectin ELISA” (Чехия).

В контрольную группу были включены 30 мужчин без выявленных заболеваний сердечно-сосудистой системы, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами, вошедшими в исследование. Средний возраст лиц контрольной группы составил 58,42 (52,2;61,1) лет. По данным антропометрических исследований, ИМТ составил 24,3 (21,8;24,9), величина ОТ не превышала гендерную норму 92 (79;93) см и отношение ОТ/ОБ было ниже 1,0. По данным КТ ВО не зарегистрировано ни у одного из обследованных: площадь ВЖТ составила 110,0 (104,0;128,0) см², ВЖТ/ПЖТ — 0,35 (0,2;0,39).

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ “STATISTICA 6.1” и “SPSS 17.0 for Windows”. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тест Колмогорова — Смирнова. Результаты представлены в виде медианы (Me) и значений 25-го и 75-го квартилей (Me: Q1;Q3). Для сравнения независимых групп с отличным от нормального распределения признаков использовали U критерий Манна-Уитни. Анализ различия частот в двух независимых группах проводили при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью. Выявление наиболее информативных показателей в оценке развития ВО с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) выполняли методом пошагового логистического регрессионного анализа и построением характеристической ROC-кривой (receiver operating characteristic) с определением ее площади (AUC). Различия считали статистически значимыми при p≤0,05.

Таблица 3

Базальные и постприандиальные показатели углеводного обмена и индекса НОМА у пациентов с инфарктом миокарда в динамике госпитального периода [Me (Q1;Q3)]

Показатели	Контрольная группа, n=30		Пациенты с висцеральным ожирением, n=64			Пациенты без висцерального ожирения, n=30		
			1-е сутки	12-е сутки		1-е сутки	12-е сутки	
	Б	П		Б	П		Б	П
	1	2	3	4	5	6	7	8
Глюкоза, ммоль/л	5,05 (4,9;5,4)	5,35 (5,1;5,7)	7,8 (4,3;9,9) $p_{1-3}=0,01$	7,1 (5,7;10,8) $p_{1-4}=0,02$	7,85 (5,9;9,7) $p_{2-5}=0,05$	7,5 (5,4;8,7) $p_{1-6}=0,01$	5,7 (5,2;7,6) $p_{4-7}=0,02$ $p_{6-7}=0,02$	6,0 (4,9;7,2) $p_{2-8}=0,04$ $p_{5-8}=0,04$
Инсулин, мМЕ/мл	9,62 (7,6;12,2)	16,5 (14,2;18,9)	14,7 (9,6;23,2) $p_{1-3}=0,003$	11,6 (5,7;19,5) $p_{3-4}=0,02$ $p_{1-4}=0,02$	46,88 (10,55;56,63) $p_{2-5}=0,02$	10,3 (7,8;13,0) $p_{1-6}=0,04$ $p_{3-6}=0,02$	8,9 (4,5;14,5) $p_{4-7}=0,02$ $p_{6-7}=0,04$	23,09 (4,36;47,61) $p_{2-8}=0,04$ $p_{5-8}=0,00$
С-пептид, нг/мл	1,7 (1,41;2,3)	3,2 (2,9;3,3)	2,3 (1,1;2,7) $p_{1-3}=0,02$	1,9 (0,9;2,5) $p_{2-3}=0,02$ $p_{1-4}=0,03$	5,1 (1,5;5,7) $p_{2-5}=0,00$	1,8 (0,4;1,9) $p_{3-6}=0,01$	1,6 (0,7;1,8) $p_{4-7}=0,04$	3,5 (2,8;6,1) $p_{2-8}=0,03$ $p_{5-8}=0,03$

Примечания: Б — базальный уровень глюкозы, П — постприандиальный уровень глюкозы, р — статистический уровень значимости.

Результаты

Результаты антропометрических исследований свидетельствуют, что у 69% пациентов с ИМ имеется ВО. Среди пациентов с ВО в одинаковых пропорциях присутствовали лица как с нормальной, так и с избыточной массой тела (табл. 2). При этом ИМТ при ВО был ниже, по сравнению с пациентами без ВО. В группе больных без ВО ИМТ был, напротив, выше, что сопровождалось избыточной массой тела и присутствием лиц с 3 степенью ожирения.

Абдоминальное ожирение (ОТ более 94 см) регистрировалось чаще также в группе пациентов без ВО, что, по-видимому, было обусловлено увеличением площади ПЖТ, а не ВЖТ.

С учетом тесной патогенетической связи ожирения и инсулинорезистентности на 1-е и 12-е сутки ИМ были проанализированы маркеры ИР (базальный и постприандиальный уровень глюкозы, инсулина, С-пептида и индекс НОМА). Результаты определения показателей углеводного обмена представлены в таблице 3.

На 1-е сутки ИМ у пациентов обеих групп регистрировалось повышение уровня гликемии по сравнению с группой контроля (табл. 3). При этом у пациентов с ВО повышение уровня глюкозы отмечено в течение всего периода наблюдения, в то время как у пациентов без ВО уровень гликемии снижался и на 12-е сутки достигал значений лиц контрольной группы ($p \geq 0,05$).

При ВО высокий уровень глюкозы сопровождался увеличением концентрации инсулина, С-пептида и возрастанием индекса НОМА по сравнению с больными без ВО. Так на 1-е сутки ИМ у пациентов с ВО базальный уровень инсулина и С-пептида, значения индекса НОМА превышали показатели группы лиц без ВО в 1,42 раза, 1,28 и 1,6 раза, соответственно (табл. 3, рис. 1).

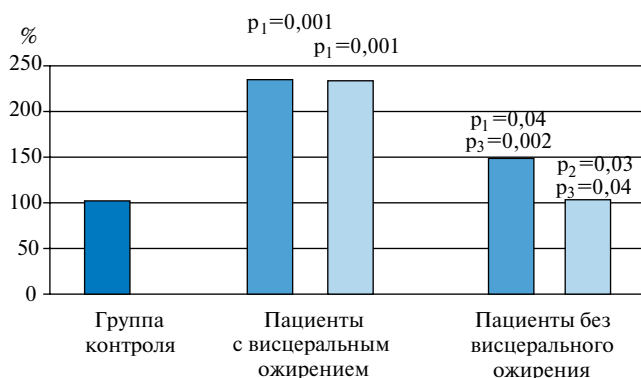


Рис. 1. Индекс НОМА у больных ИМ в динамике госпитального периода.

Примечание: p_1 — с группой контроля, p_2 — между 1-ми и 12-ми сутками, p_3 — между группами.

На 12-е сутки наблюдалось снижение концентрации инсулина и С-пептида в обеих группах, однако у пациентов с ВО уровень инсулина превышал показатели пациентов без ВО в 1,34 раза по сравнению с пациентами без ВО. К 12-му дню у лиц с ВО индекс НОМА не претерпевал существенных изменений, в то время как у лиц без ВО индекс снижался и достигал значений лиц контрольной группы.

На фоне течения ИМ регистрировалось повышение не только базального, но и постприандиального уровня глюкозы, инсулина и С-пептида. Причем наиболее ярко нарушения были выражены у пациентов с ВО. Так постприандиальные концентрации глюкозы, инсулина и С-пептида в 1-й группе были выше в 1,31, 2 и 1,45 раза, чем у пациентов без ВО и в 2,8 и 1,6 раза группы контроля, соответственно, ($p < 0,05$).

Важную роль в регуляции углеводного метаболизма имеют адипокины. Для всех больных ИМ характерен дисбаланс данных показателей, особенно выражен-

Таблица 4

Показатели адипокинового статуса у пациентов с инфарктом миокарда
с наличием и отсутствием ВО в динамике госпитального периода [Ме (Q1;Q3)]

Показатели	Контрольная группа, n=30	Пациенты с висцеральным ожирением, n=64		Пациенты без висцерального ожирения, n=30	
		1-е сутки	12-е сутки	1-е сутки	12-е сутки
	1	2	3	4	5
Лептин, нг/мл	5,1 (4,6;5,3)	29,3 (15,0;41,4) $p_{1-2}=0,01$	20,07 (14,4;30,1) $p_{1-3}=0,00$ $p_{2-3}=0,00$	14,6 (9,1;22,0) $p_{1-4}=0,00$ $p_{2-4}=0,00$	9,7 (5,8;10,7) $p_{1-5}=0,00$ $p_{3-5}=0,00$ $p_{4-5}=0,00$
Адипонектин, мг/мл	13,3 (9,4;14,5)	7,7 (5,4;10,6) $p_{1-2}=0,01$	8,3 (5,3;11,2) $p_{1-3}=0,02$ $p_{2-4}=0,04$	9,7 (8,5;13,0) $p_{1-4}=0,02$	12,3 (8,7;16,3) $p_{1-5}=0,04$ $p_{3-5}=0,02$ $p_{4-5}=0,04$

Примечание: p — статистический уровень значимости.

Таблица 5

Нарушения углеводного обмена через год после перенесенного ИМ, n (%)

Показатели	Пациенты с висцеральным ожирением, n=64	Пациенты без висцерального ожирения, n=30
НГН	6 (9,3)	0
НТГ	11 (17,2)	0
Дебют СД 2 типа	11 (17,2)	0

ный в группе пациентов с ВО (табл. 4). На 1-е сутки ИМ у пациентов 1 группы концентрация лептина оказалась в 2 раза выше, чем у пациентов без ВО и в 5,7 раз выше, чем в контрольной группе. На 12-е сутки у пациентов с ВО концентрация лептина снижалась в 1,4 раза, но превышала значения пациентов без ВО и контрольной группы в 2 и 4 раза, соответственно.

В отличие от лептина, концентрация адипонектина на 1-е сутки ИМ у пациентов с ВО снижалась в 1,7 раза по сравнению со здоровыми лицами и в 1,3 раза по сравнению с пациентами без ВО. К 12-м суткам ИМ концентрация адипонектина в группе с ВО оставалась сниженной, в то время как у больных без ВО наблюдалось увеличение уровня адипонектина, который приближался к контрольным значениям.

Нарушения углеводного и адипокинового баланса у пациентов с ВО сопровождалось манифестацией СД 2 типа через год после перенесенного ИМ (табл. 5). У 11 человек в группе больных с ВО был диагностирован СД, у 11 человек — выявлено нарушение толерантности к глюкозе, еще у 6 человек — нарушение гликемии натощак. Среди пациентов без ВО подобные изменения не регистрировались.

С целью определения прогностического значения данных антропометрии, инструментальных методов исследования и биомаркеров в отношении риска развития СД через год после ИМ использован метод однофакторной логистической регрессии и ROC-анализа (табл. 6). Результаты проведенного исследования показали, что среди антропометрических параметров наибольшей прогностической значимостью

обладала величина площади ВЖТ, при ее значении более 130 см² вероятность развития СД 2 типа повышается в 3,6 раза (AUC-0,91, $p=0,00$). ИМТ не обладал высокой диагностической значимостью. Среди маркеров углеводного обмена и адипокинового статуса высокой диагностической ценностью обладал индекс НОМА и уровень лептина как на 1-е, так и на 12-е сутки.

Таким образом, выявлено неблагоприятное течение ИМ у пациентов с ВО, что проявляется манифестацией СД 2 типа в отдаленном постинфарктном периоде. Биохимической основой патологического процесса является наличие базальной и постпрандиальной гипергликемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, а также адипокинового дисбаланса в остром периоде ИМ, максимально выраженное у пациентов с ВО.

Среди больных с ВО значительно чаще регистрировалась отягощенная наследственность по СД 2 типа и ИБС, а также ИМ в анамнезе, по сравнению с больными без ВО. Полученные результаты указывали на преобладание Q-образующего ИМ передней стенки левого желудочка (ЛЖ) в обеих группах. Группы пациентов значимо не различались по частоте осложнений госпитального периода ИМ, величине фракции выброса ЛЖ ($p>0,05$). В обеих исследуемых группах регистрировалось многососудистое поражение коронарного русла. Однако, при ВО атеросклеротическое поражение коронарного бассейна было выражено в большей степени (чаще выявлялось поражение 3-х и более коронарных артерий).

Таблица 6

**Отношение шансов развития СД в зависимости от антрометрических
и биохимических показателей через год после ИМ**

Тестовые переменные	ОШ	95%-й ДИ	AUC	p
Антропометрические данные				
ИМТ	1,3	1,0-1,1	0,55	0,07
ОТ	1,7	1,4-1,9	0,76	0,01
ОБ	1,6	1,4-1,8	0,72	0,01
ОТ/ОБ	1,9	1,8-2,3	0,84	0,01
Площадь ВЖТ, см ²	3,6	2,2-4,2	0,91	0,00
Площадь ПЖТ, см ²	1,1	0,9-1,2	0,55	0,09
ВЖТ/ПЖТ	1,6	1,4-1,8	0,72	0,01
Показатели углеводного обмена				
Базальный уровень глюкозы, 1-е сутки, ммоль/л	1,2	1,1-1,4	0,72	0,01
Базальный уровень глюкозы, 12-е сутки, ммоль/л	1,3	1,1-1,5	0,74	0,03
Поспрандиальный уровень глюкозы, 12-е сутки, ммоль/л	1,9	1,6-2,1	0,82	0,00
Базальный уровень инсулин, 1-е сутки, мкМЕд/мл	1,2	1,1-1,4	0,72	0,02
Базальный уровень инсулин, 12-е сутки, мкМЕд/мл	1,3	1,1-1,5	0,77	0,04
Постпрандиальный уровень инсулина, 12-е сутки, мкМЕд/мл	1,6	1,2-1,8	0,79	0,01
Базальный уровень С-пептида, 1-е сутки, нг/мл	1,2	1,2-1,6	0,72	0,03
Базальный уровень С-пептида, 12-е сутки, нг/мл	1,5	1,1-1,5	0,76	0,03
Постпрандиальный уровень С-пептида, 12-е сутки, нг/мл	1,7	1,5-1,9	0,80	0,01
Индекс НОМА, 1-е сутки	1,8	2,9-4,1	0,75	0,00
Индекс НОМА, 12-е сутки	3,5	2,8-3,9	0,93	0,00
Показатели адипокинового статуса				
Адипонектин, 1-е сутки, мг/мл	0,7	0,6-0,8	0,74	0,00
Адипонектин, 12-е сутки, мг/мл	0,6	0,5-0,8	0,76	0,02
Лептин, 1-е сутки, нг/мл	3,7	2,9-4,0	0,96	0,00
Лептин, 12-е сутки, нг/мл	3,1	2,8-3,6	0,90	0,00

Примечание: p — статистический уровень значимости.

Сокращения: ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — объем бедер, ОТ — объем талии, ПЖТ — подкожная жировая ткань.

Обсуждение

Известно, что ожирение является общепризнанным фактором риска СД 2 типа [1]. В то же время, в практической медицине отсутствуют информативные показатели оценки риска развития СД 2 типа у пациентов с избыточной массой тела на фоне перенесенного ИМ.

Как правило, для оценки избыточной массы тела используются ИМТ и ОТ, которые коррелируют с риском развития ишемической болезни сердца и СД. Из них ОТ наиболее тесно связан с вероятностью появления новых случаев СД, так как отражает локализацию жира в абдоминальной части, наиболее неблагоприятной в отношении риска развития кардиометаболических осложнений. Однако в нашем исследовании ИМТ имел низкую информативность для развития СД 2 типа: при увеличении этого показателя риск манифестации СД возрастал в 1,3 раза. Более информативным был ОТ, при его увеличении риск повышался в 1,7 раза, а отношение ОТ/ОБ — в 1,9 раза (табл. 6). Наиболее информативным показателем ожирения, связанным с риском развития СД 2 типа, является площадь ВЖТ: риск возрастает в 3,6

раза (табл. 6). Низкая информативность ИМТ и ОТ, вероятно, связана в том, что эти параметры не учитывают соотношение мышечной, костной, жировой массы и характер распределения жировой ткани. В отличие от ИМТ и ОТ, ВЖТ отражает площадь висцерального жира в абдоминальном компартменте, наиболее опасном для развития ССЗ и СД 2 типа.

Так, согласно данным компьютерной томографии, позволяющей оценить площадь ВЖТ, более половины пациентов с ИМ имели ВО. Причем ИМТ у пациентов с ВО был достоверно ниже, чем у пациентов без ВО. Похожие результаты были получены Ogeoropoulos et al. В своей работе они показали, что ИМТ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью неправильно отражает количество жировой ткани у 41% обследованных больных. В когорте пациентов среднего возраста (62-66 лет) с нормальным, избыточным весом и ожирением, ИМТ точнее отражал состояние мышечной массы, чем жировой ткани [9].

Избыточное накопление висцерального жира представляет собой хорошо известный предвестник связанных с ожирением кардиометаболических изме-

нений [5]. Так, в нашем исследовании ВО ассоциировалось с многосудистым поражением коронарного русла и с большей степенью повреждения кардиомиоцитов при ИМ, о чем свидетельствуют более высокие максимальные значения общей креатинфосфокиназы и ее сердечной фракции МВ у лиц с ВО (табл. 1).

Избыток жировой ткани в висцеральной области связан с более высоким уровнем метаболической активности адипоцитов по сравнению с подкожным жиром. Известно, что в адипоцитах ВЖТ более интенсивно идут процессы синтеза жиров, биологически активных и гормоноподобных веществ. В отличие от адипоцитов подкожной клетчатки, висцеральные жировые клетки менее чувствительны к антилипидическим эффектам инсулина и более восприимчивы к действию катехоламинов, стимулирующих липолиз, что особенно актуально при катехоламиновом стрессе, характерном для ИМ [10]. Интенсивный липолиз в висцеральных адипоцитах приводит к избыточному поступлению свободных жирных кислот по портальному кровотоку в печень, снижая чувствительность рецепторов к инсулину на гепатоцитах. В результате нарушается метаболический клиренс инсулина в печени, что способствует развитию системной гиперинсулинемии.

Гиперинсулинемия, в свою очередь, через нарушение ауторегуляции инсулиновых рецепторов в мышцах, усиливает ИР. Так на протяжении госпитального периода у пациентов с ВО выявлено повышение более чем в 1,5 раза индекса НОМА и других традиционных маркеров ИР (инсулина, С-пептида и глюкозы) относительно не только здоровых добровольцев, но и больных ИМ без ВО. Наиболее информативными параметрами в отношении оценки риска манифестации СД 2 типа являлись индекс НОМА и уровни постпрандиальной гликемии и инсулинемии.

При ИМ ведущую роль в развитии и прогрессировании ИР и ее различных проявлений могут играть адипокины, обладающие различными локальными, периферическими и центральными эффектами, влияющими на потребление пищи, метаболические процессы, формирование оксидативного стресса, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы [11].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о наличии адипокинового дисбаланса у пациентов с ВО. Так, у больных с ВО наблюдалось повышение концентрации лептина и снижение содержания адипонектина в сыворотке крови в госпитальном периоде ИМ по сравнению с группой здоровых лиц и пациентов без ВО ($p < 0,05$). Высокий уровень лептина ассоциировался с более чем 3-х кратным увеличением риска развития СД 2 типа в постинфарктном периоде (табл. 6). У пациентов без ВО дисбаланс адипокинов был выявлен лишь на 1-е сутки ИМ,

а к 12-м суткам ИМ произошла нормализация данных показателей.

Ранее установлено, что для пациентов с ИМ характерен более высокий уровень лептина в сыворотке крови в отличие от здоровых лиц, причем независимо от массы тела [12, 13]. Возможно, это обусловлено активацией альтернативных источников лептина при ИМ. Известно, что кардиомиоциты способны экспрессировать указанный адипокин, который, по-видимому, может участвовать в регуляции метаболизма, нарушенного ишемией миокарда. Согласно экспериментальным данным, концентрация лептина в культуре кардиомиоцитов увеличивается при добавлении эндотелина-1 и ангиотензина II [14]. Обнаруженная нами высокая концентрация лептина в остром периоде ИМ, вероятно, свидетельствует в пользу индуцирующего влияния ишемии на продукцию лептина как адипоцитами, так и кардиомиоцитами. Наличие высокоактивной жировой ткани висцеральной локализации вносит существенный вклад в общее количество лептина. По-видимому, лептин может способствовать ограничению зоны некроза и регенерации миокарда в острый и ранний восстановительный период заболевания.

В то же время, известно, что повышение концентрации лептина в крови тесно связано с развитием ИР, являющейся не только характерным проявлением СД 2 типа, но и метаболическим фактором риска развития атеросклероза и ИМ [11]. Согласно данным Wallander M., высокий уровень лептина в сыворотке крови являлся предиктором не только повторных сердечно-сосудистых катастроф, но и достоверно предсказывал развитие нарушения толерантности к углеводам у пациентов с ИМ [15]. Одним из предполагаемых патофизиологических механизмов данного феномена является способность лептина модулировать клеточную сигнализацию инсулина, углеводный, липидный метаболизм и энергетический обмен, что, в конечном итоге, усиливает повреждение миокарда при ишемии [11].

В отличие от лептина, концентрация адипонектина, напротив, снижается при ИМ. В норме содержание адипонектина определяется размером и количеством висцеральных адипоцитов, которые производят больше адипонектина, чем подкожные адипоциты. Однако при ожирении наблюдается парадоксальное снижение концентрации адипонектина в кровотоке, что, по-видимому, обусловлено уменьшением его секреции [16]. Уменьшение продукции адипонектина при ожирении может быть связано с ингибированием транскрипции гена адипонектина воспалительными и ангиогенными факторами, которые выделяются гипертрофированными адипоцитами. Согласно полученным нами результатам, на 12-е сутки ИМ уровень адипонектина у пациентов без ВО приближался к таковому у здоровых лиц, тогда как у пациентов с ВО

оставался значимо пониженным. Дефицит адипонектина в госпитальном периоде ИМ увеличивает риск развития СД на 30%.

Заключение

Таким образом, ВО у пациентов с ИМ ассоциируется с более выраженной ИР, дисбалансом содержания лептина и адипонектина, развитием осложнения нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) и СД 2 типа после перенесенного ИМ. Диагностические показатели ожирения имеют разную информативность в отношении риска развития СД 2 типа: наибо-

лее высокую диагностическую способность демонстрирует площадь ВЖТ, наименьшую — ИМТ. Полученные результаты указывают на необходимость дифференцированного подхода в диагностике ожирения, с учетом характера распределения жировой ткани. Оценка распределения жировой ткани по данным КТ может иметь большее прогностическое значение, чем ИМТ. Сведения о наличии более высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений и СД 2 типа позволяют своевременно провести адекватные терапевтические и профилактические мероприятия у больных с ВО.

Литература

1. Alexopoulos N, Katritsis D, Raggi P. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2014; 233 (1): 104-12.
2. Bergman RN, Kim SP, Catalano KJ, et al. Why visceral fat is bad: mechanisms of the metabolic syndrome. *Obesity* 2006; 14: 16-9.
3. Nicklas BJ, Penninx BW, Cesari M, et al. Association of Visceral Adipose Tissue with Incident Myocardial Infarction in Older Men and Women. *Am J Epidemiol* 2004; 160 (8): 741-9.
4. Fontes-Carvalho R, Fontes-Oliveira M, Sampaio F, et al. Influence of epicardial and visceral fat on left ventricular diastolic and systolic functions in patients after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2014; 114 (11): 1663-8.
5. Oreopoulos A, Ezekowitz JA, McAlister FA, et al. Association between direct measures of body composition and prognostic factors in chronic heart failure. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 609-17.
6. Dedov II, Shestakova MV. Algorithms for specialized medical care to patients with diabetes. М.; 2013. Russian (И.И. Дедов, М.В. Шестакова. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М.; 2013).
7. Chumakova GA, Veselovskaya NG, Kozarenko AA, et al. The morphology, structure and function of the heart in obese. *Russ J Cardiol* 2012; 4 (96): 93-9. Russian (Г.А. Чумакова, Н.Г. Веселовская, А.А. Козаренко и др. Особенности морфологии, структуры и функции сердца при ожирении. *Российский кардиологический журнал* 2012; 4 (96): 93-9).
8. Bessesen DH. Update on Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2027-34.
9. Oreopoulos A, Padwal R, Norris CM, et al. Effect of obesity on short-and long-term mortality postcoronary revascularization: a meta-analysis. *Obesity (silver spring)* 2008; 16: 442-50.
10. Kalantar-Zadeh K, Streja E, Molnar MZ, et al. Mortality prediction by surrogates of body composition: an examination of the obesity paradox in hemodialysis patients using composite ranking score analysis. *Am J Epidemiol* 2012; 175: 793-803.
11. Gruzdeva OV, Barbarash OL, Akbasheva OE, et al. The detection of leptin and metabolic markers of insulin resistance in patients with cardiac infarction. *Klin Lab Diagn* 2013; 2: 12-6. (О.В. Груздева, О.Л. Барбараш, О.Е. Акбашева и др. Определение лептина и метаболических маркеров инсулинорезистентности у пациентов с инфарктом миокарда. *Клиническая лабораторная диагностика* 2013; 2:12-6).
12. Khafaji HA, Bener AB, Rizk N, et al. Elevated serum leptin levels in patients with acute myocardial infarction; correlation with coronary angiographic and echocardiographic findings. *BMC Res Notes* 2012; 29 (5): 262.
13. Soodini GR, Hamdy O. Adiponectin and leptin in relation to insulin sensitivity. *Metab Syndr Relat Disord* 2004; 2: 114-23.
14. Rajapurohitam V, Javadov S. An autocrine role for leptin in mediating the cardiomyocyte hypertrophic effects of angiotensin II and endothelin-1. *J Mol Cell Cardiol* 2006; 41 (2): 265-74.
15. Wallander M, Soderberg 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): 949-55.
16. Lessard J, Laforest S, Pelletier M, et al. Low abdominal subcutaneous preadipocyte adipogenesis is associated with visceral obesity, visceral adipocyte hypertrophy, and a dysmetabolic state. *Adipocyte* 2014; 3: 197-205.