



Молекулы, секретируемые висцеральными адипоцитами у пациентов с коронарным атеросклерозом и инсулинорезистентностью

Ледовских С. Р.¹, Гарбузова Е. В.¹, Шрамко В. С.¹, Каштанова Е. В.¹, Полонская Я. В.¹, Стахнева Е. М.¹, Кургузов А. В.², Чернявский А. М.², Рагино Ю. И.¹

Цель. Изучение ассоциации уровней адипоцитокинов с инсулинорезистентностью (ИР) и наличием стабильных/нестабильных атеросклеротических бляшек (АСБ) у пациентов с коронарным атеросклерозом.

Материал и методы. Одномоментное обсервационное исследование. В исследование были включены 109 мужчин в возрасте 38–79 лет со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса, без острого коронарного синдрома, с верифицированным с помощью коронароангиографии атеросклерозом коронарных артерий. Биохимические исследования проводили в Лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН энзиматическим методом на анализаторе Konelab 30i. Всем пациентам также проводилось антропометрическое исследование.

Результаты. У пациентов с коронарным атеросклерозом и с ИР были выше уровни глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (GIP) в 1,4 раза ($p=0,005$), глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) в 1,7 раза ($p=0,032$), интерлейкина (ИЛ)-6 в 3,2 раза ($p=0,017$), лептина в 2,3 раза ($p=0,001$) и панкреатического полипептида (PP) в 1,9 раза ($p=0,006$). У пациентов со стабильными АСБ и ИР лептин был выше в 2 раза, а PP выше в 1,7 раза, по сравнению с пациентами без ИР. Также было установлено, что уровень лептина у пациентов с нестабильными АСБ и ИР выше в 5,1 раза, уровень PP выше в 1,7 раза, по сравнению с группой пациентов без ИР. У пациентов с ИР и стабильными АСБ пептид YY был выше в 1,5 раза, нежели у пациентов с ИР и нестабильными АСБ, а уровень адипонектина выше в 1,9 раза. Логистический регрессионный анализ продемонстрировал, что PP ассоциирован с ИР у пациентов с нестабильными АСБ.

Заключение. У пациентов с коронарным атеросклерозом и ИР были выше уровни GIP, GLP-1, ИЛ-6, лептина и PP. Уровень лептина и PP выше у пациентов и со стабильными, и с нестабильными АСБ и ИР, а уровень пептида YY и адипонектина выше у пациентов со стабильными АСБ и ИР, по сравнению с пациентами без ИР. PP ассоциирован с ИР у пациентов с нестабильными АСБ.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, индекс HOMA, стабильные бляшки, нестабильные бляшки, адипоцитокины.

Отношения и деятельность. Исследование финансировалось из средств Гранта РНФ 24-25-00079.

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Ледовских С. Р.* — ординатор, н.с. лаборатории клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-7345-0473, Гарбузова Е. В. — к.м.н., н.с. лаборатории клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-5316-4664, Шрамко В. С. — к.м.н., н.с. лаборатории клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-0436-2549, Каштанова Е. В. — д.б.н., доцент, зав. лабораторией клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-2268-4186, Полонская Я. В. — д.б.н., с.н.с. лаборатории клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-3538-0280, Стахнева Е. М. — к.б.н., с.н.с. лаборатории клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-0484-6540, Кургузов А. В. — н.с. центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, ORCID: 0000-0003-1345-2199, Чернявский А. М. — д.м.н., профессор, руководитель центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, ORCID: 0000-0001-9818-8678, Рагино Ю. И. — д.м.н., член-корр. РАН, профессор, руководитель учреждения, ORCID: 0000-0002-4936-8362.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

ledovskikh.sofiya@mail.ru

АД — артериальное давление, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИМ — инфаркт миокарда, ИР — инсулинорезистентность, КШ — коронарное шунтирование, ОТ — окружность талии, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, GIP — глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид, GLP-1 — глюкагоноподобный пептид-1, PYY — пептид YY, PP — панкреатический полипептид.

Рукопись получена 05.02.2024

Рецензия получена 23.04.2024

Принята к публикации 02.05.2024



Для цитирования: Ледовских С. Р., Гарбузова Е. В., Шрамко В. С., Каштанова Е. В., Полонская Я. В., Стахнева Е. М., Кургузов А. В., Чернявский А. М., Рагино Ю. И. Молекулы, секретируемые висцеральными адипоцитами у пациентов с коронарным атеросклерозом и инсулинорезистентностью. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(8):5788. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5788. EDN RHDKKI

Molecules secreted by visceral adipocytes in patients with coronary atherosclerosis and insulin resistance

Ledovskikh S. R.¹, Garbuzova E. V.¹, Shramko V. S.¹, Kashtanova E. V.¹, Polonskaya Y. V.¹, Stakhneva E. M.¹, Kurguzov A. V.², Chernyavsky A. M.², Ragino Yu. I.¹

Aim. To study the association of adipocytokine levels with insulin resistance (IR) and stable/unstable plaques in patients with coronary atherosclerosis.

Material and methods. This cross-sectional observational study included 109 men aged 38–79 years with class II–III stable angina pectoris without acute coronary syndrome (ACS), with coronary atherosclerosis verified by coronary angiography. Biochemical tests were carried out using the enzymatic method

on a Konelab 30i analyzer at the Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of Internal Diseases of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics. All patients also underwent anthropometric examination.

Results. Patients with coronary atherosclerosis and IR had higher levels of GIP by 1.4 times ($p=0,005$), GLP-1 by 1.7 times ($p=0,032$), IL-6 by 3.2 times

($p=0,017$), leptin by 2,3 times ($p=0,001$) and pancreatic polypeptide (PP) by 1,9 times ($p=0,006$). In patients with stable plaques and IR, leptin was 2 times higher, and PP was 1,7 times higher, compared to patients without IR. In patients with unstable plaques and IR, leptin and PP levels are 5,1 and 1,7 times higher, respectively, compared to the group of patients without IR. In patients with IR and stable plaques, PYY was 1,5 times higher than in patients with IR and unstable plaques, while the adiponectin level was 1,9 times higher. Logistic regression analysis demonstrated that PP is associated with IR in patients with unstable plaques.

Conclusion. Patients with coronary atherosclerosis and IR had higher levels of GIP, GLP-1, IL-6, leptin and PP. Leptin and PP levels are higher in patients with both stable and unstable plaques and IR, and PYY and adiponectin levels are higher in patients with stable plaques and IR compared with patients without IR. PP is associated with IR in patients with unstable plaques.

Keywords: insulin resistance, HOMA index, stable plaques, unstable plaques, adipocytokines.

Relationships and Activities. This research was funded by the Russian Science Foundation Grant 24-25-00079.

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk; ²Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia.

Ledovskikh S.R.* ORCID: 0000-0001-7345-0473, Garbuzova E.V. ORCID: 0000-0001-5316-4664, Shramko V.S. ORCID: 0000-0002-0436-2549, Kashtanova E.V. ORCID: 0000-0003-2268-4186, Polonskaya Y.V. ORCID: 0000-0002-3538-0280, Stakhneva E.M. ORCID: 0000-0003-0484-6540, Kurguzov A.V. ORCID: 0000-0003-1345-2199, Chernyavsky A.M. ORCID: 0000-0001-9818-8678, Ragino Yu. I. ORCID: 0000-0002-4936-8362.

*Corresponding author: ledovskikh.sofiya@mail.ru

Received: 05.02.2024 **Revision Received:** 23.04.2024 **Accepted:** 02.05.2024

For citation: Ledovskikh S.R., Garbuzova E.V., Shramko V.S., Kashtanova E.V., Polonskaya Y.V., Stakhneva E.M., Kurguzov A.V., Chernyavsky A.M., Ragino Yu. I. Molecules secreted by visceral adipocytes in patients with coronary atherosclerosis and insulin resistance. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8):5788. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5788. EDN RHDKKI

Ключевые моменты

- У пациентов с коронарным атеросклерозом и с инсулинорезистентностью (ИР) выше уровни GIP, GLP-1, ИЛ-6, лептина и панкреатического полипептида (РР).
- У пациентов со стабильными атеросклеротическими бляшками (АСБ) и с ИР уровни лептина и РР выше, по сравнению с пациентами без ИР.
- У пациентов с ИР и стабильными АСБ пептид YY выше, по сравнению с пациентами с ИР и нестабильными АСБ.
- РР ассоциирован с ИР у пациентов с нестабильными АСБ.

Key messages

- Patients with coronary atherosclerosis and insulin resistance (IR) have higher levels of GIP, GLP-1, IL-6, leptin and pancreatic polypeptide (PP).
- Patients with stable plaques and IR have higher levels of leptin and PP compared to patients without IR.
- Patients with IR and stable plaques have higher PYY compared to patients with IR and unstable plaques.
- PP is associated with IR in patients with unstable plaques.

Под сахарным диабетом (СД) 2 типа подразумевается заболевание, связанное с нарушением обмена углеводов. Термин "инсулинорезистентность" (ИР) был введен в середине XXв, он заключал в себя каскад метаболических изменений, происходящих не только с углеводами, но и с белками и жирами. Данное понятие стало использоваться для обозначения самого раннего нарушения влияния инсулина на ткани-мишени, в частности, на подкожную жировую клетчатку. Таким образом, ИР начинает формироваться на стадии избыточного веса человека [1, 2].

При избыточной массе тела и ожирении, которые преимущественно сопровождают заболевание СД 2 типа, адипоцитами синтезируется большое количество провоспалительных цитокинов: интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли-альфа, глюкозозависимый инсулинопотный полипептид (GIP),

глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), глюкагон, лептин, адипонектин, адипсин, липокалин, резистин, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, пептид YY (PYY), секретин, PAF-1. Они инициируют хронический воспалительный процесс [3], который оказывает влияние на все этапы формирования атеросклеротической бляшки (АСБ). При этом в ответ на секрецию клетками внеклеточного матрикса ИЛ-6 гепатоцитами начинают синтезироваться и секретироваться в кровь белки острой фазы: фибриноген, С-реактивный белок (СРБ), гаптоглобин, сывороточный амилоид А, альфа-1 ингибитор протеаз, липопротеин(а). В ответ на каскад реакций воспаления происходит инфильтрация сосудистой стенки активированными макрофагами. Местное воспаление усиливается с накоплением липидов, очаг атерогенеза растёт. При этом структура сосудистой стенки становится менее плотной, а на эндотелии формируется фиброзная пластинка, выступающая в про-

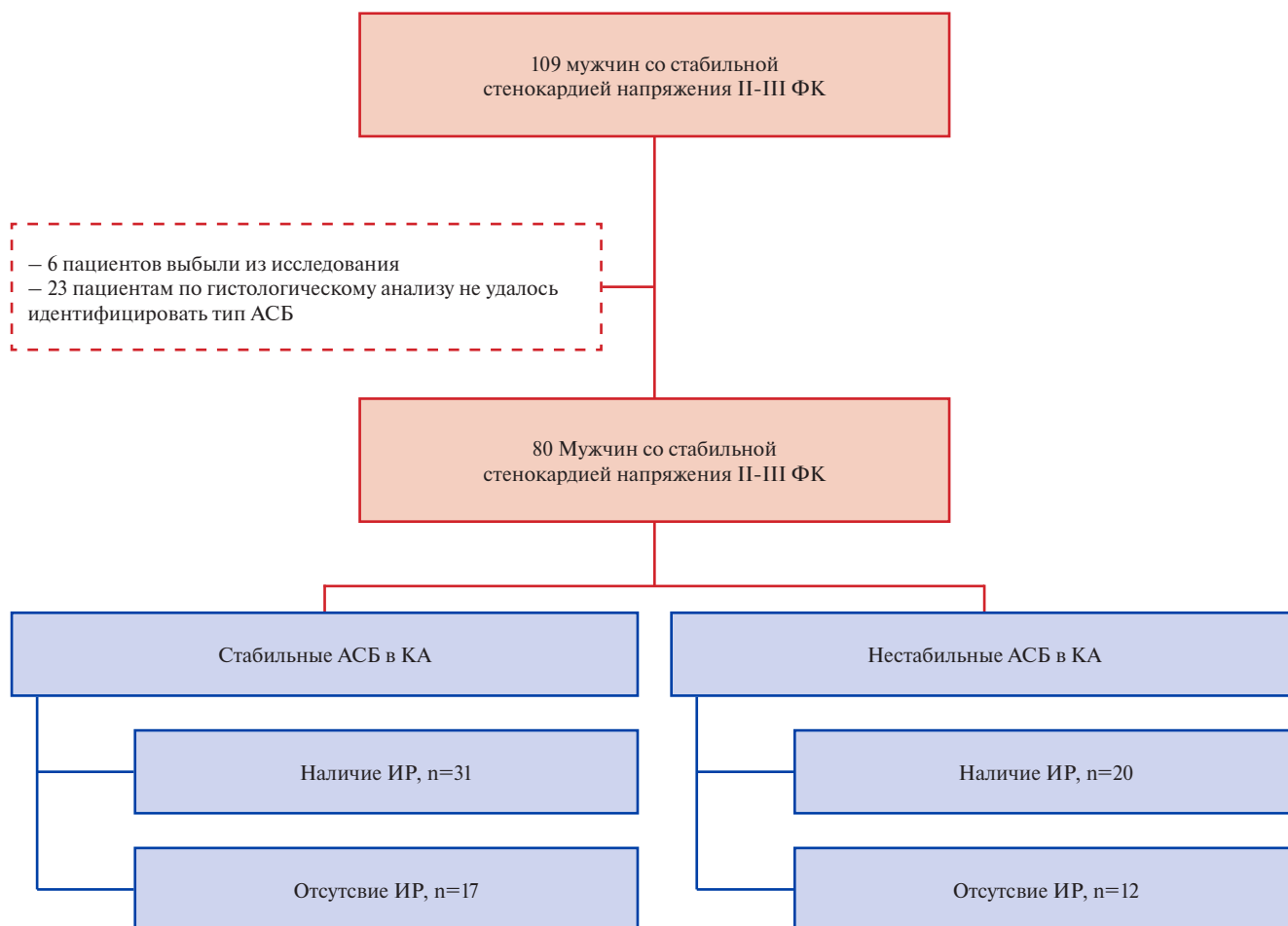


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИР — инсулинорезистентность, КА — коронарные артерии, ФК — функциональный класс.

свет сосуда [4]. Дальнейшая миграция макрофагов и Т-лимфоцитов приводит к дестабилизации АСБ, что может повлечь за собой её разрыв и тромбоз [5].

Таким образом, понятия "инсулинорезистентность", "ожирение" и "хроническое воспаление" тесно связаны между собой каскадом патофизиологических реакций. Целью нашего исследования было изучение уровней адипоцитокинов (GIP, GLP-1, глюкагона, инсулина, лептина, адипонектина, адипсина, липокалина, резистина), а также их ассоциаций со стабильными и нестабильными АСБ у пациентов с ИР.

Материал и методы

Дизайн: одномоментное обсервационное исследование. Исследование проводилось в рамках совместных научных исследований НИИТПМ — филиала ИЦГ СО РАН и ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. Е. Н. Мешалкина" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Образцы и данные были собраны после получения письменного информированного добро-

вольного согласия от всех участников. Исследование было одобрено локальными этическими комитетами обоих учреждений (протокол № 2, от 05.06.2011). Данное исследование финансировалось из средств Гранта РНФ 24-25-00079.

В исследование были включены 109 мужчин в возрасте 38-79 лет (средний возраст $62,28 \pm 8,19$) со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса, без острого коронарного синдрома, с верифицированным с помощью коронароангиографии атеросклерозом коронарных артерий со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса, госпитализированных в клинику ФГБУ НМИЦ им. Е. Н. Мешалкина Минздрава России в период с 2011 по 2022гг на операцию коронарного шунтирования (КШ) (рис. 1).

На этапе предварительного отбора пациентов критериями включения были: мужской пол, эпизоды стабильной стенокардии напряжения или наличие перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе, подтвержденных клинической картиной, резуль-

татами электрокардиограммы и показателями биохимического анализа крови, диагноз ишемической болезни сердца (ИБС), который верифицирован по результатам коронароангиографии.

Критериями исключения были: женский пол, острый коронарный синдром давностью <6 мес. до поступления (ИМ или нестабильная стенокардия), сопутствующая патология, являющаяся клинически значимой, в острой стадии (дыхательная, печеночная, почечная недостаточность, хронические инфекционно-воспалительные заболевания), а также онкологические процессы в активной стадии.

Во время операции КШ, согласно интраоперационным показаниям, хирурги проводили эндартерэктомию из коронарной(-ых) артерии(-ий). Далее проводились гистологические исследования полученного материала в патоморфологической лаборатории ФГБУ "НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России". Материал, полученный с помощью эндартерэктомии, содержал комплекс интимамедиа коронарных артерий и был разделен (продольно и поперечно) на 3-5 фрагментов для возможности проведения и биохимических, и гистологических исследований. Полученные образцы изучались и описывались макроскопически (насколько распространена АСБ, наличие кровоизлияния в строму АСБ, существующая степень сужения просвета сосуда, наличие в структуре АСБ участков обызвествления) и после окраски гематоксилин-эозином изучали микропрепараты по Ван Гизону с помощью бинокулярного микроскопа Axiostar Plus.

Таким образом, после микроскопического исследования фрагментов интима-медиа, определялся тип АСБ: стабильная или нестабильная. Нестабильность АСБ определялась по критериям: инфильтрация Т-лимфоцитами и макрофагами >25 клеток в поле зрения 0,3 мм, фиброзная покрышка имеет толщину <65 мкм и наличие крупного липидного ядра (>40%) [6].

После КШ 6 пациентов покинули исследование по следующим причинам: развились осложнения, не удалось связаться с пациентом, а также был подписан добровольный отказ от участия. У 23 пациентов по результатам гистологического исследования не удалось определить тип АСБ. Итак, в итоговый анализ вошли 80 пациентов. Из исследуемой группы 48 мужчин в коронарных артериях имели стабильные АСБ, 60% (из них 31 человек характеризовались наличием ИР и 17 — отсутствием), а 32 — нестабильные, 40% (из них у 20 наличие ИР и у 12 — отсутствие).

Перед проведением КШ у пациентов производили забор крови для биохимических исследований холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности и липопротеинов низкой плотности, которые проводили в Лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований

терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН энзиматическим методом на анализаторе Konelab 30i (Thermo, Финляндия). На точном флуориметре Luminex MAGPIX при помощи мультиплексного анализа и панели Human Metabolic Hormone V3 (MILLIPLEX, Германия) были определены уровни С-пептида, GIP, GLP-1, ИЛ-6, лептина, МСР-1, панкреатического полипептида (PP), РYY, фактор некроза опухоли-альфа, ингибитор активатора плазминогена-1.

При проведении исследования учитывались особенности демографии, анамнез заболевания, наличие артериальной гипертензии, перенесенного ИМ, СД 2 типа, острого нарушения мозгового кровообращения и других неспецифических неинфекционных заболеваний. Пациентам проводилось антропометрическое исследование, которое включало измерение массы тела, роста, окружности бедер и талии (ОТ). Также определялся индекс массы тела с помощью формулы: масса тела (кг)/рост (м²). Измерение ОТ проводилось в положении стоя, между нижним краем грудины и гребнем подвздошной кости (на середине расстояния) по средней подмышечной линии. Наличие абдоминального ожирения диагностировалось при ОТ >94 см [7]. Наличие ИР у пациентов устанавливалось по индексу HOMA-IR из расчета по формуле: HOMA-IR = глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (мкЕд/мл) / 22,5. HOMA-ir >2,5 [8]. ИР была определена у 63,75% пациентов, 36,25% не имели ИР.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программного пакета SPSS 13.0. При оценке характера распределения признаков применялся тест Колмогорова-Смирнова. В виде средней арифметической величины (М) и стандартного отклонения (SD) представлены переменный с нормальным распределением. При непараметрическом распределении использовалась Медиана, 25 и 75 квартили. С помощью t-критерия Стьюдента проводилось сравнительное исследование переменных при нормальном распределении. При непараметрическом распределении применялся U-критерий Манна-Уитни (для двух независимых групп) и критерий Крускала-Уоллиса. Ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r_s) был применен в анализе зависимости количественных признаков выборочных данных из совокупностей. В порядковой и номинальных шкалах данных применялись перекрестные таблицы данных и критерий χ^2 Пирсона с поправкой на вероятность (для расчета ORs). Уровень значимости был принят как $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов. В таблице 1 представлены данные пациентов в зависимости от наличия ИР и типа АСБ — стабильная или нестабильная.

Таблица 1

**Характеристика групп пациентов в зависимости от типа АСБ (стабильная/нестабильная)
и наличия абдоминального ожирения**

Параметр	Пациенты со стабильными АСБ с ИР (Ме [Q25; Q75]), n=31	Пациенты с нестабильными АСБ с ИР (Ме [Q25; Q75]), n=20	p	Пациенты со стабильными АСБ без ИР (Ме [Q25; Q75]), n=17	Пациенты с нестабильными АСБ без ИР (Ме [Q25; Q75]), n=12	p
Средний возраст	62 [55; 66]	59 [54,22; 62,75]	0,254	66 [60,5; 70,5]	63 [54,75; 74,00]	0,579
ИМТ, кг/м ²	28,73 [25,88; 31,35]	30,86 [28,91; 33,65]	0,330	28,92 [24,70; 32,79]	25,98 [22,11; 30,36]	0,194
ОТ ≥94 см	15 (62,5%)	9 (37,5%)	0,813	9 (64,3%)	5 (35,7%)	0,445
ОТ, см	92,00 [84,00; 100,00]	92,00 [86,00; 100,00]	0,815	96,00 [86,00; 98,00]	92,00 [85,00; 98,00]	0,453
САД, мм рт.ст.	132,00 [126,67; 140,00]	127,00 [120,00; 143,00]	0,742	135,00 [114,75; 142,67]	133,50 [125,50; 139,58]	0,889
ДАД, мм рт.ст.	80,00 [80,00; 90,00]	80,00 [78,50; 86,42]	0,577	80,00 [70,42; 89,17]	80,00 [74,33; 85,50]	0,926
Статус курения (absolute in %)	21 (72,4%)	15 (75%)	0,840	9 (69,2%)	11 (91,7%)	0,548
СД 2 типа (absolute in %)	5 (17,2%)	8 (40%)	0,076	2 (15,4%)	3 (25%)	0,548
Холестерин (ммоль/л)	4,19 [3,38; 4,87]	4,15 [3,19; 5,08]	0,938	4,04 [3,04; 4,52]	3,89 [3,30; 4,61]	0,756
Триглицериды (ммоль/л)	1,01 [0,74; 1,10]	0,71 [0,52; 0,69]	0,010	0,91 [0,68; 1,10]	0,86 [0,62; 1,17]	0,825
ХС-ЛВП (ммоль/л)	0,61 [0,47; 0,72]	0,61 [0,53; 0,69]	0,855	0,60 [0,57; 0,82]	0,86 [0,39; 0,96]	0,232
ХС-ЛНП (ммоль/л)	3,12 [2,57; 3,75]	3,09 [2,27; 3,72]	0,862	2,87 [2,00; 3,30]	2,37 [2,08; 3,56]	0,894
Глюкоза (ммоль/л)	6,20 [5,30; 8,00]	6,5 [5,83; 7,85]	0,629	5,40 [4,85; 5,80]	5,25 [4,73; 6,25]	0,947

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИР — инсулинорезистентность, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Таблица 2

Содержание адипоцитокинов в зависимости от ИР, Ме (25-75%)

Параметр	Пациенты с ИР (Ме [Q25; Q75]), n=48	Пациенты без ИР (Ме [Q25; Q75]), n=32	p
С-пептид (нг/мл)	1,34 [0,37; 2,28]	0,75 [0,44; 1,64]	0,069
GIP (пг/мл)	33,51 [18,38; 49,70]	23,60 [12,56; 29,53]	0,005
GLP-1 (пг/мл)	417,11 [223,40; 736,01]	250,38 [165,99; 459,50]	0,032
ИЛ-6 (пг/мл)	9,16 [3,50; 20,54]	2,86 [1,91; 8,04]	0,017
Лептин (пг/мл)	6742,07 [3724,79; 12240,95]	2977,39 [972,92; 5145,83]	0,001
МСР-1 (пг/мл)	215,00 [147,12; 303,54]	261,52 [196,60; 336,45]	0,137
PP (пг/мл)	126,71 [58,68; 189,35]	67,99 [33,77; 108,07]	0,006
PYY (пг/мл)	43,50 [31,53; 61,29]	36,01 [15,40; 62,02]	0,236
TNF-α (пг/мл)	6,16 [3,78; 7,88]	5,04 [3,25; 6,99]	0,120
PAI-1 (нг/мл)	21,46 [15,12; 35,94]	24,59 [14,10; 38,58]	0,802
Липокалин (нг/мл)	444,98 [207,16; 805,85]	466,78 [218,08; 640,07]	0,931
Грелин (пг/мл)	17,29 [9,23; 24,33]	15,91 [9,23; 22,73]	0,426
Глюкагон (пг/мл)	9,91 [4,20; 23,28]	9,50 [4,79; 23,44]	0,963
Адипонектин (мкг/мл)	20,49 [14,00; 38,35]	27,86 [10,89; 51,16]	0,670

Сокращения: ИР — инсулинорезистентность, ИЛ-6 — интерлейкин-6, GIP — глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид, GLP-1 — глюкагоноподобный пептид-1, МСР-1 — моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена, PP — панкреатический полипептид, PYY — пептид тирозин-тирозин, TNF-α — фактор некроза опухоли-α.

Группы мужчин с ИР и без неё были сопоставимы по уровню диастолического артериального давления (АД), систолического АД, возрасту, диагнозу СД 2 типа, статусу курения независимо от типа АСБ. Все пациенты имели установленный диагноз гипертонической болезни и получали антигипертензивную терапию для достижения целевых значений АД.

Состояние дислипидемии у пациентов обеих групп определялось повышением уровня липопротеинов и липидов выше оптимального значения [9]. Пациенты, включенные в исследование, имели очень высокий сердечно-сосудистый риск, поэтому дислипидемия определялась на уровне липопротеинов низкой плотности >55 мг/дл и при уровне триглице-

Таблица 3

Содержание адипоцитокинов в зависимости от ИР и типа АСБ, Ме (25-75%)

Параметр	Пациенты со стабильными АСБ с ИР (Ме [Q25; Q75]), n=31	Пациенты с нестабильными АСБ с ИР (Ме [Q25; Q75]), n=20	p	Пациенты со стабильными АСБ без ИР (Ме [Q25; Q75]), n=17	Пациенты с нестабильными АСБ без ИР (Ме [Q25; Q75]), n=12	p
С-пептид (нг/мл)	1,33 [0,35; 2,51]	1,38 [0,62; 2,14]	0,893	0,87 [0,45; 1,64]	0,67 [0,38; 1,52]	0,595
GIP (пг/мл)	35,22 [20,27; 57,83]	31,33 [16,91; 43,45]	0,227	24,96 [15,70; 27,74]	16,02 [9,65; 31,69]	0,352
GLP-1 (пг/мл)	313,21 [210,99; 701,01]	469,18 [230,92; 1121,55]	0,362	250,38 [171,83; 555,54]	251,78 [160,85; 442,13]	0,757
ИЛ-6 (пг/мл)	9,16 [2,81; 20,54]	8,98 [3,97; 24,78]	0,977	2,86 [2,03; 5,54]	2,86 [1,75; 14,10]	0,834
Инсулин (пг/мл)	473,75 [382,50; 695,33]	556,76 [429,78; 662,01]	0,671	272,95 [205,02; 330,84]	205,47 [139,36; 264,87]	0,129
Лептин (пг/мл)	6236,87 [3799,86; 8509,36]	8042,07 [3499,59; 13673,01]	0,294	3112,89 [1452,20; 5318,58]	1585,81 [790,27; 4970,16]	0,364
MCP-1 (пг/мл)	239,67 [130,19; 312,83]	209,27 [180,67; 286,50]	0,817	304,60 [214,43; 370,96]	246,38 [175,25; 313,66]	0,308
PP (пг/мл)	128,87 [66,55; 189,35]	110,57 [51,88; 195,21]	0,370	75,12 [43,07; 137,46]	63,91 [30,20; 98,19]	0,308
PYY (пг/мл)	50,58 [35,26; 65,35]	33,45 [29,46; 50,58]	0,040	39,34 [19,12; 76,91]	28,12 [15,40; 61,03]	0,459
TNF-α (пг/мл)	6,01 [3,69; 7,59]	6,23 [4,63; 7,92]	0,700	4,58 [2,55; 6,99]	5,20 [3,41; 6,90]	0,763
PAI-1 (нг/мл)	25,90 [15,07; 33,75]	21,04 [15,16; 44,56]	0,969	24,59 [13,96; 38,58]	23,96 [14,18; 43,59]	0,929
Липокалин (нг/мл)	506,60 [250,80; 805,85]	319,11 [163,01; 756,16]	0,298	462,63 [240,38; 637,51]	502,89 [207,16; 643,79]	0,832
Грелин (пг/мл)	17,29 [9,23; 29,12]	13,06 [9,23; 17,29]	0,153	17,29 [14,24; 23,62]	9,23 [9,23; 17,89]	0,053
Глюкагон (пг/мл)	12,77 [5,55; 23,65]	7,80 [3,56; 16,78]	0,122	11,32 [5,08; 30,62]	7,10 [3,88; 27,37]	0,480
Адипонектин (мкг/мл)	26,55 [15,40; 41,20]	14,20 [11,04; 28,58]	0,015	19,43 [8,63; 47,75]	28,73 [22,79; 57,95]	0,436
Адипсин (мкг/мл)	10,21 [8,12; 15,60]	11,86 [8,72; 13,68]	0,937	9,23 [4,45; 12,71]	9,75 [7,67; 11,22]	0,612

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИР — инсулинорезистентность, GIP — глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид, GLP-1 — глюкагоноподобный пептид-1, MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена, PP — панкреатический полипептид, PYY — пептид тирозин-тирозин, TNF-α — фактор некроза опухоли-α.

Таблица 4

Логистический регрессионный анализ ассоциаций ИР и адипоцитокинов у пациентов с нестабильными АСБ

Параметр	Модель
Лептин на 1 пг/мл	1,000 (0,999-1,001), p=0,056
PP на 1 пг/мл	1,017 (1,001-1,033), p=0,038

Сокращение: PP — панкреатический полипептид.

Таблица 5

Логистический регрессионный анализ ассоциаций нестабильности АСБ и адипоцитокинов у пациентов с ИР

Параметр	Модель
Адипонектин на 1 мкг/мл	0,947 (0,893-1,005), p=0,074
PYY на 1 пг/мл	0,973 (0,943-1,004), p=0,087

Сокращение: PYY — пептид тирозин-тирозин.

ридов >150 мг/дл. Все пациенты, страдающие ИБС, получали терапию статинами в максимально переносимых дозировках (аторвастатин 40-80 мг, розувастатин 20-40 мг) независимо от наличия дислипидемии. В данном исследовании обращает на себя внимание повышение уровня триглицеридов у пациентов с ИР и стабильными АСБ (p=0,010).

Таблица 2 содержит информацию об уровнях адипоцитокинов в зависимости от наличия ИР у пациентов со стабильными и нестабильными АСБ.

При первичном анализе установили, что у пациентов с атеросклерозом и с ИР были выше уровни GIP в 1,4 раза (p=0,005), GLP-1 в 1,7 раза (p=0,032), ИЛ-6 в 3,2 раза (p=0,017), лептина в 2,3 раза (p=0,001) и PP в 1,9 раза (p=0,006).

Адипоцитокины в крови пациентов с ИР и коронарным атеросклерозом. Далее был проведен более детальный анализ с разделением пациентов на подгруппы в зависимости от наличия ИР и типа АСБ (табл. 3).

При сравнении в подгруппах пациентов с разными типами АСБ и наличием ИР были получены следующие данные: у пациентов со стабильными АСБ и ИР лептин был выше в 2 раза (6236,87 [3799,86; 8509,36] vs 3112,89 [1452,20; 5318,58], p=0,018), а PP выше в 1,7 раза (128,87 [66,55; 189,35] vs 75,12 [43,07; 137,46], p=0,051) по сравнению с пациентами без ИР. Также было установлено, что уровень лептина у пациентов с нестабильными АСБ и ИР выше в 5,1 раза (8042,07 [3499,59; 13673,01] vs 1585,81 [790,27; 4970,16], p=0,019), уровень PP выше в 1,7 раза (110,57 [51,88; 195,21] vs 63,91 [30,20; 98,19], p=0,043), по сравнению с группой пациентов без ИР. Также было установлено, что уровень лептина у пациентов с нестабильными АСБ и ИР выше в 5,1 раз (8042,07 [3499,59; 13673,01] vs 1585,81 [790,27; 4970,16], p=0,019), уровень PP выше в 1,7 раза (110,57 [51,88; 195,21] vs 63,91 [30,20; 98,19], p=0,043), по сравнению с группой пациентов без ИР.

У пациентов с ИР и стабильными АСБ РҮҮ был выше в 1,5 раза (50,58 [35,26; 65,35] vs 33,45 [29,46; 50,58], $p=0,040$), нежели у пациентов с ИР и нестабильными АСБ, а уровень адипонектина выше в 1,9 раза (26,55 [15,40; 41,20] vs 14,20 [11,04; 28,58], $p=0,015$).

Следующий этап заключал в себе проведение логистического регрессионного анализа ассоциации ИР и адипоцитокинов (в частности, лептина, РР, адипонектина и РҮҮ) у пациентов со стабильными и нестабильными АСБ (табл. 4, 5).

Таким образом, логистический регрессионный анализ продемонстрировал, что РР ассоциирован с ИР у пациентов с нестабильными АСБ.

Обсуждение

Известно, что висцеральная жировая ткань, к которой относится эпикардальная жировая ткань, жировая прослойка вокруг сосудов и т.д. — это эндокринный орган, активно секретирующий различные факторы (в частности, лептин, фактор некроза опухоли, свободные жирные кислоты, интерлейкины 1, 6, усиливающие воспаление эндотелия сосудистой стенки и способствующие развитию и усугублению течения атеросклероза). Адипокины, гормоны жировой ткани, в исследованиях последнего десятилетия играют важную роль в метаболизме липидов, глюкозы, передаче сигнальных цитокинов. Соответственно, их уровни — значимые предвестники кардиометаболических осложнений [10].

Лептин является полипептидным гормоном, участвующим в регуляции многих метаболических, нейроэндокринных и энергетических процессов организма. Лептин регулирует пищевое поведение, через стимуляцию рецепторов гипоталамуса, энергетический обмен и в последние годы показано его влияние практически на все системы организма. Достаточно изучено его воздействие на сердечно-сосудистую систему, а также транскрипцию гена инсулина [11]. Таким образом, у пациентов, страдающих СД, сопровождаемым повышенным уровнем висцеральной жировой ткани, риск осложнений (включая ИМ, стенокардию и сердечную недостаточность) возрастает в 2-4 раза, что обуславливает повышенную смертность среди этих лиц [12]. Доказано атерогенное влияние данного гормона, это обусловлено ускоренным синтезом провоспалительных цитокинов на фоне усиленной агрегации моноцитов и появления пенстых клеток при непосредственном участии лептина [13]. Помимо описанных эффектов, лептин участвует в усиленной агрегации тромбоцитов и увеличении холестерина в клетках-макрофагах, что оказывает отрицательное воздействие на стенки сосудов [14]. Интересное наблюдение сделали ученые Katsiki N, et al.: устойчивость к лептину связана с развитием ИР [15]. В нашем исследовании уровень лептина был вы-

ше у пациентов с коронарным атеросклерозом и ИР, по сравнению с пациентами без ИР, однако при проведении логистического регрессионного анализа статистическая значимость по уровню лептина не была достигнута.

Однако существуют адипокины, улучшающие течение сердечно-сосудистых заболеваний путем регуляции углеводного и липидного обменов, а также уменьшения воспаления и снижения окислительного стресса. К таким адипокинам относится адипонектин, который имеет отрицательную корреляцию с маркерами воспаления (СРБ, фактором некроза опухоли альфа, ИЛ-6) и снижает эндотелиальную дисфункцию, что положительно сказывается на течении атеросклероза [16]. Адипонектин через гомологичный домен плекстрина увеличивает синтез и секрецию инсулина путем усиления активности протеинкиназы в тканях, имеющих инсулиновые рецепторы. Также данный адипокин обладает антиатеросклеротическим действием [17], играет ключевую роль в улучшении течения гипертонической болезни [18] и гипертрофии миокарда [19]. Marso SP, et al. было доказано, что низкий уровень циркулирующего адипонектина ассоциирован с утолщением интимы сосудов, нарушением липидного обмена и ухудшением течения атеросклероза [20]. Также была установлена обратная корреляция между уровнем адипонектина у пациентов с ожирением и толщиной интима-медиа сосудов, увеличение которой считается маркером бессимптомного течения атеросклероза [21]. Таким образом, адипонектин снижает окислительный стресс, улучшает эндотелиальную дисфункцию, регулирует липидный обмен, обуславливая улучшение течения атеросклероза. Нами были получены следующие данные: у пациентов с ИР и стабильными АСБ уровень адипонектина был выше, однако при проведении логистического регрессионного анализа нестабильность АСБ у пациентов с ИР не была ассоциирована с уровнем адипонектина.

Благоприятные эффекты на метаболизм также оказывает гормон кишечного происхождения РҮҮ, синтезируемый энтероэндокринными L-клетками. Известно, что уровень данного пептида ниже у людей с ожирением. Его секреция способствует адекватному метаболизму глюкозы, снижает аппетит и увеличивает всасывание электролитов и воды в толстом кишечнике [22]. На сегодняшний день практически не представлено информации о связи РҮҮ с атеросклерозом и нестабильностью АСБ. Однако была установлена корреляция пептида с СРБ (параметром воспалительной реакции), что может говорить о воспалительной регуляции секреции РҮҮ или о результате комплексного воздействия различных факторов хронической воспалительной среды. Также установлено опосредованное влияние РҮҮ на атеросклеротическое поражение через сигналы Y1 и Y2 рецепторов,

которые изменяют сократимость миокарда и способствуют вазоконстрикции [23]. В метаболизме углеводов действие РҮҮ направлено на нормализацию секреции инсулина, что является благоприятным фактором в восстановлении островков поджелудочной железы [24]. В нашем исследовании у пациентов с ИР и стабильными АСБ РҮҮ был выше, нежели у пациентов с ИР и нестабильными АСБ, в то же время логистический регрессионный анализ показал, что нестабильность АСБ у пациентов с ИР не ассоциирована с уровнем РҮҮ.

РР представляет собой пептидный гормон, выделяемый поджелудочной железой и регулируемый эфферентными волокнами блуждающего нерва. РР оказывает ингибирующее действие на секрецию инсулина [25], а также сообщается, что он ингибирует высвобождение как глюкагона [26], так и соматостатина [27]. Тошачовый РР связан с висцеральным ожирением и значительно увеличивается у людей с СД 2 типа, но не с нарушением уровня глюкозы натощак или нарушением толерантности к глюкозе, которые не так сильно ассоциированы с ИБС [28]. Потенциальная роль РР как маркера макрососудистых заболеваний ранее практически не изучалась. Sam AH, et al¹. изучили данные 1332 взрослых участников с нормальной толерантностью к глюкозе (n=231), предиабетом (n=175) или СД 2 типа (n=926). С поправкой на расчетную скорость клубочковой фильтрации РР достоверно коррелировал с десятилетним Фрамингемским риском ($R^2=0,39$, $p<0,0001$). У участников мужского пола с СД 2 типа РР был независимым предиктором конечной точки ИБС в логистической регрессии (отношение шансов 5,954 (1,554–22,813, $p<0,01$)) с поправкой на возраст, индекс массы тела, продолжительность диабета, гликированного гемоглобина, использование инсулина, количество пероральных гипогликемических препаратов, систолическое АД, количество антигипертензивных средств, соотношение липидов. Один только РР имел умеренную прогностическую ценность для

конечной точки ИБС (позитивная предсказательная ценность 0,17, негативная предсказательная ценность 0,92, AUC ROC 0,657), однако данные еще не были опубликованы. В нашем исследовании РР был выше как у пациентов со стабильными, так и пациентов с нестабильными АСБ и также был ассоциирован с ИР у пациентов с нестабильными АСБ, что может являться основой для дальнейшего изучения данного маркера в контексте атеросклеротических событий.

Также при наличии ИР у пациентов с атеросклерозом в крови были выше уровни GIP, GLP, ИЛ-6, лептина и РР. Известно, что ИР является фактором риска сердечно-сосудистых событий [28], однако до настоящего времени не ясно, насколько адипоцитокиновый профиль пациентов с ИР ассоциирован именно с нестабильностью АСБ, а не с атеросклерозом в целом, что планируется изучать в дальнейшем.

Преимуществами исследования является гистологический материал для исследования, современные биохимические методы исследования. Ограничением исследования является локальный забор материала для изучения АСБ, набор только лиц мужского пола.

Заключение

Таким образом, при исследовании уровней адипоцитокинов у пациентов с коронарным атеросклерозом было установлено, что среди пациентов с ИР и коронарным атеросклерозом вне зависимости от стабильности АСБ коронарных сосудов были выше уровни GIP, GLP-1, ИЛ-6, лептина и РР. Уровень лептина и РР выше у пациентов и со стабильными, и с нестабильными АСБ и ИР, а уровень РҮҮ и адипонектина выше у пациентов со стабильными АСБ и ИР, по сравнению с пациентами без ИР. Шанс наличия ИР у пациентов с нестабильными АСБ повышен на 1,7% при увеличении РР на 1 пг/мл.

Полученные данные служат основой для более детального исследования уровней РР и лептина у пациентов с атеросклеротической болезнью как маркеров нестабильности АСБ.

Отношения и деятельность. Исследование финансировалось из средств Гранта РНФ 24-25-00079.

Литература/References

¹ Sam AH, Buckley A, Meeran K, et al. Fasting pancreatic polypeptide: a novel marker of cardiovascular risk and coronary artery disease in men with type 2 diabetes mellitus. Presented at: ENDO 2017: the 99th Annual Meeting & Expo; April 1-4, 2017; Orlando, FL. Abstract 587.

1. Sizova EE. Insulin resistance — a role in the pathogenesis of metabolic syndrome. *Endocrinology: news, opinions, training*. 2020;9(4):98-100. (In Russ.) Сизова Е. Е. Инсулинорезистентность — роль в патогенезе метаболического синдрома. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2020;9(4):98-100. doi:10.33029/2304-9529-2020-9-4-98-100.
2. Kashtanova EV, Polonskaya YaV, Shcherbakova LV, et al. Associations of adipocytokine and metabolic hormone level in young people aged 25-44 years with type 2 diabetes mellitus and abdominal obesity. *Obesity and metabolism*. 2024;21(1):14-23. (In Russ.) Каштанова Е. В., Полонская Я. В., Щербакова Л. В. и др. Ассоциации уровней адипоцитокинов и метаболических гормонов у молодых людей 25-44 лет с сахарным диабетом 2 типа и абдоминальным ожирением. *Ожирение и метаболизм*. 2024;21(1):14-23. doi:10.14341/omet12974.
3. Kazakova MI, Vysotskaya EA, Mitkovskaya NP. The role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*. 2022;6(2):1707-13. (In Russ.) Казакова М. И., Высоцкая Е. А., Митковская Н. П. Роль воспаления в патогенезе атеросклероза. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. 2022;6(2):1707-13. doi:10.51922/2616-633X.2022.6.2.1707.
4. Libby P, Ridker PM, Hansson GK; Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2129-38. doi:10.1016/j.jacc.2009.09.009.
5. Waksman Ron; Patrick W. Serruys; Schaer, J. *Handbook of the Vulnerable Plaque*; 2nd ed.; CRC Press: London, 2007; ISBN: 978-1841846217.
6. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with

- representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European heart journal*. 2021;42(34):3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehac458.
7. Gutch M, Kumar S, Razi SM, et al. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(1):160-4. doi:10.4103/2230-8210.146874.
8. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
9. Mustafina IA, Ionin VA, Dolganov AA, et al. Role of epicardial adipose tissue in the development of cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1S):4872. (In Russ.) Мустафина И.А., Ионин В.А., Долганов А.А. и др. Роль эпикардиальной жировой ткани в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(1S):4872. doi:10.15829/1560-4071-2022-4872.
10. Mechanick JL, Zhao S, Garvey WT. Leptin, an adipokine with central importance in the global obesity problem. *Glob Heart*. 2018;13:113-27. doi:10.1016/j.gheart.2017.10.003.
11. Raman P, Khanal S. Leptin in Atherosclerosis: Focus on Macrophages, Endothelial and Smooth Muscle Cells. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5446. doi:10.3390/ijms22115446.
12. Georgakis MK, Malik R, Richardson TG, et al. Associations of genetically predicted IL-6 signaling with cardiovascular disease risk across population subgroups. *BMC Med*. 2022;20:245. doi:10.1186/s12916-022-02446-6.
13. Konstantinides S, Schäfer K, Koschnick S, et al. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. *Journal of Clinical Investigation*. 2001;108(10):1533-40. doi:10.1172/JCI113143.
14. Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Acta Pharmacol. Sin*. 2018;(39):1176-88. doi:10.1038/aps.2018.40.
15. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: A link between obesity and cardiovascular disease. *J. Cardiol*. 2013;63:250-9. doi:10.1016/j.jjcc.2013.11.006.
16. Liu L, Shi Z, Ji X, et al. Adipokines, adiposity, and atherosclerosis. *Cell. Mol. Life Sci*. 2022;79:272. doi:10.1007/s00018-022-04286-2.
17. Yan C.-J., Li S.-M., Xiao Q, et al. Influence of serum adiponectin level and SNP +45 polymorphism of adiponectin gene on myocardial fibrosis. *J. Zhejiang Univ. Sci. B*. 2013;14:721-8. doi:10.1631/jzus.BQIC0707.
18. Park M, Sweeney G. Direct effects of adipokines on the heart: Focus on adiponectin. *Heart Fail. Rev*. 2012;18:631-44. doi:10.1007/s10741-012-9337-8.
19. Marso SP, Mehta SK, Frutkin A, et al. Low adiponectin levels are associated with atherogenic dyslipidemia and lipid-rich plaque in nondiabetic coronary arteries. *Diabetes Care*. 2008;31:989-94. doi:10.2337/dc07-2024.
20. Csongrádi É, Káplár M, Nagy Jr B, et al. Adipokines as atherothrombotic risk factors in obese subjects: Associations with haemostatic markers and common carotid wall thickness. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2017;27:571-80. doi:10.1016/j.numecd.2017.02.007.
21. Khavkin AI, Gurina OP, Dementieva EA, et al. Modern possibilities of laboratory diagnosis of disorders of the gastrointestinal tract. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(6):173-85. (In Russ.) Хавкин А.И., Гурина О.П., Деметиева Е.А. и др. Современные возможности лабораторной диагностики нарушений функций желудочно-кишечного тракта. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(6):173-85. doi:10.31146/1682-8658-ecg-178-6-173-185.
22. Haj-Yehia E, Mer tens RW, Kahles F, et al. Peptide YY (PYY) Is Associated with Cardiovascular Risk in Patients with Acute Myocardial Infarction. *J Clin Med*. 2020;9(12):3952. doi:10.3390/jcm9123952.
23. Ramracheya RD, McCulloch LJ, Clark A, et al. PYY-Dependent Restoration of Impaired Insulin and Glucagon Secretion in Type 2 Diabetes following Roux-En-Y Gastric Bypass Surgery. *Cell Rep*. 2016;15(5):944-50. doi:10.1016/j.celrep.2016.03.091.
24. Khan DS, Vasu RC, Moffett N, et al. Flatt Influence of neuropeptide Y and pancreatic polypeptide on islet function and beta-cell survival *Biochim. Et. Biophys. Acta Gen. Subj*. 2017;1861(4):749-58. doi:10.1016/j.bbagen.2017.01.005.
25. Aragón F, Karaca M, Novials A, et al. Rubí Pancreatic polypeptide regulates glucagon release through PPYR1 receptors expressed in mouse and human alpha-cells *Biochim. Biophys. Acta BBA Gen. Subj*. 2015;1850:343-51. doi:10.1016/j.bbagen.2014.11.005.
26. Kim W, Fiori JL, Shin Y-K, et al. Egan Pancreatic polypeptide inhibits somatostatin secretion *FEBS Lett*. 2014;588:3233-9. doi:10.1016/j.febslet.2014.07.005.
27. Zhu W, Tanday N, Flatt PR, et al. Pancreatic polypeptide revisited: Potential therapeutic effects in obesity-diabetes. *Peptides*. 2023;160:170923. doi:10.1016/j.peptides.2022.170923.
28. Bays HE, Jones PH, Orringer CE, et al. National Lipid Association Annual Summary of Clinical Lipidology 2016. *J Clin Lipidol*. 2016;10(1 Suppl):S1-43. doi:10.1016/j.jacl.2015.08.002.