

Дисфункція адипоцитокінів та зміни ліпідного профілю у хворих на стабільну стенокардію та ожиріння

Т.Н.Габісонія

Харківський національний медичний університет
Харків, Україна

Стаття присвячена вивченню впливу адипоцитокінів на розвиток атеросклерозу у хворих на стабільну стенокардію із супутнім ожирінням. Встановлено, що дисфункція адипокинового обміну сприяє розвитку гіперліпідемії та, як наслідок цього прогресування, атеросклерозу у хворих на стабільну стенокардію та ожиріння шляхом виснаження антиатерогенних можливостей адипонектину на фоні активації вісфатином ліпідних порушень, що підтверджується отриманими кореляційними зв'язками.

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

ВСТУП

В Україні у структурі загальної смертності на долю кардіоваскулярних захворювань припадає 65,5% [7]. Найпоширенішими серед усіх серцево-судинних захворювань є ішемічна хвороба серця (ІХС), що зустрічається у 58% хворих. Не дивлячись на значний прогрес у лікуванні, розповсюдженість стабільної стенокардії підвищується і досягає 20% у популяції [3].

Надлишкова маса тіла є важливим чинником ризику розвитку ІХС. Серцево-судинні ураження у хворих з ожирінням (ОЖ) зустрічаються у вигляді системного атеросклерозу, міокардіодистрофії, артеріальної гіпертензії.

Результатом новітніх досліджень в ендокринології стало відомо про наявність гормональної активності жирової тканини та її опосередкований і безпосередній вплив на організм у цілому та серцево-судинну систему зокрема [3]. До найбільш значущих активних речовин,

які синтезуються в адипоцитах, відносяться: лептин, адипонектин, вісфатин, фактор некрозу пухлин- α , інтерлейкін-6, інтерлейкін-8 та інші [2, 4, 5].

Ведеться активний науковий пошук патогенетичних механізмів біосинтезу гормонів жирової тканини та їх ролі в розвитку ОЖ та кардіоваскулярних захворювань. Було доведено, що рівень адипонектину знижений у людей з ожирінням [9]. М. Kumada зі співавт. виявили зниження плазмової концентрації цього білка у хворих на ІХС. Вони передбачили, що гіпоадипонектинемія може стати новим важливим чинником розвитку ризику атеросклерозу та його ускладнень [9].

Активно вивчається вісфатин — адипокін, що продукується вісцеральними адипоцитами. Введення рекомбінантного вісфатину діє на інсуліновий рецептор аналогічно інсуліну. Рівень вісфатину зростає пропорційно ступеню ОЖ [1, 6]. За даними Г.В.Косигіної, при ОЖ рівень вісфатину сироватки статистично значимо вище, ніж без нього, та корелюється з показниками загального холестерину (ЗХС) і холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) [6]. Можливо, ця молекула стане ключем до вирішення проблеми лікування порушень ліпідного обміну, що виникають у хворих на ОЖ [8, 10].

Дана область медичних досліджень є перспективною й актуальною, оскільки отримані дані досить суперечливі і вимагають подальшого вивчення з отриманням нових достовірних фактів, які можуть лягти в основу нових діагностичних і терапевтичних стратегій при метаболічних порушеннях у хворих із серцево-судинною патологією.

Метою дослідження було визначити дисбаланс адипоцитокінів (адипонектину та вісфатину) та зміни ліпідограми у хворих на стабільну стенокардію із супутнім ожирінням.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами було обстежено 110 хворих на стабільну стенокардію II-IIIФК. Усі хворі на стабільну стенокардію були розподілені на дві групи: 1 групу склали хворі на стабільну стенокардію із супутнім ОЖ (n=80); 2 групу склали хворі на стабільну стенокардію без ОЖ (n=30). Середній вік хворих на стабільну стенокардію із супутнім ОЖ склав 66,45±1,08 року, а 2 групи – 65,87±1,98 року. Було обстежено 66 (60,95%) чоловіків та 44 (39,05%) жінки. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. У дослідження не включалися хворі на стабільну стенокардію з гострими або хронічними запальними захворюваннями, нирковою недостатністю, онкологічними захворюваннями й інсулінозалежним ЦД.

Усім пацієнтам було проведено комплексне обстеження згідно з наказом №436 МОЗ України «Протоколи надання медичної допомоги хворим із ІХС – стабільною стенокардією».

Антропометричні вимірювання включали визначення зросту, маси тіла, окружності талії (ОТ) та стегон (ОС). Для характеристики ОЖ використовувався індекс маси тіла (ІМТ), розрахунок якого проводився за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла у кг} / \text{на зріст у м}^2$.

Було визначено наявність ОЖ за класифікацією IDF. Для встановлення типу розподілу жирової тканини було розраховано показник співвідношення ОТ/ОС. ОТ вимірювали як найменший об'єм нижче грудної клітини над пупком, ОС – як найбільший об'єм на рівні стегна.

Значення ОТ >102 см для чоловіків, >89 см для жінок (за АТР III – 2001) й значення індексу ОТ/ОС >0,90 для чоловіків, >0,85 для жінок є ознакою АО.

Визначення рівня ЗХС й ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) проводили пероксидазним методом з використанням набору реактивів

«Cholesterol Liquicolor» (фірма «Human», Німеччина) у сироватці крові, стабілізованою гепарином й ЕДТА. Принцип методу міститься в тому, що ЗХС визначається після його ферментативного гідролізу та окислення. Індикаторною речовиною ЗХС є хілонімін, що утворюється з перекису водню й 4-амінофеназону в присутності фенолу й пероксидази. Хіломікрони ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ЛПНЩ осаджували додаванням фосфорномолібденової кислоти й хлориду магнію. Після центрифугування в супернатанті залишалися ЛПВЩ, які встановлювали за допомогою набору «Cholesterol Liquicolor». Рівень ЛПВЩ <0,9 ммоль/л у чоловіків й <1,0 ммоль/л у жінок є критерієм гіпоальфахолестеринемії. Рівень тригліцеридів (ТГ) визначали ферментативним колориметричним методом з використанням набору реактивів «Triglycerides GPO» («Human», Німеччина). Принцип методу міститься в тому, що концентрація ТГ встановлювалася після ферментативного гідролізу під дією ліпази. У результаті реакції утворювався індикатор хілоніми з перекису водня, 4-аміноантипірину й 4-хлорфенолу при каталітичному впливі пероксидази. Рівень ТГ ≥1,7 ммоль/л у сироватці вважали ознакою гіпертригліцеридемії.

Проводили розрахунок коефіцієнта атерогенності (КА) за формулою: $КА = (ЗХ - ЛПВЩ) / ЛПВЩ$ (ммоль/л); рівень ЛПДНЩ = $ТГ / 2,2 \times 0,45$ (ммоль/л); рівень ЛПНЩ (ммоль/л) = $ЗХ - (ЛПДНЩ + ЛПВЩ)$.

Рівень адипокінів визначали імуноферментними методиками на імуноферментном уаналізаторі «LabLine-90» (Австрія). Концентрацію адипонектину визначали з використанням набору фірми «ElisaKit» США). Концентрацію вісфатину встановлювали з використанням набору фірми «VisfatinEIAKIT» (США).

Статистична обробка результатів проведена за допомогою програмного пакета «Statistica» («StaSoftInc», США). Розраховувалися: серед-

ТАБЛИЦЯ 1

Показники адипоцитокінового обміну у хворих на стабільну стенокардію в залежності від наявності ожиріння (M±m)

Показники	Стабільна стенокардія + ОЖ (n=80)	Стабільна стенокардія без ОЖ (n=30)	Контрольна група (n=20)	P
Адипонектин, нг/мл	4,79±0,09	6,71±0,24	12,45±0,15	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,05 P ₂₋₃ <0,05
Вісфатин, нг/мл	29,6±2,0	27,6±1,7	19,3±1,3	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,05 P ₂₋₃ <0,05

не значення (M), дисперсія, стандартне відхилення, медіана (m), вірогідність й рівень значущості (p). Використовували стандартну програму кореляційного аналізу з розрахунком середніх арифметичних величин: $M \pm m$, σ , вірогідності й рівню достовірності (p). Для оцінки ступеня між вибірками використовували коефіцієнт кореляції Пірсона (r).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами дослідження було встановлено, що у хворих 1 групи статистично значуще підвищувався рівень вісфатину у порівнянні з пацієнтами 2 та контрольної груп. Привертає увагу достовірне зниження адипонектину в осіб 1 групи в порівнянні з 2 та контрольною групами. Що свідчить про те, що гіпоадипонектинемія та гіпервісфатинемія асоціюються з розвитком ОЖ у хворих на стабільну стенокардію (табл. 1).

При вивченні ліпідного профілю у хворих на стабільну стенокардію були отримані наступні дані (рис. 1): у всіх хворих із супутнім ОЖ відзначалось достовірне підвищення рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ та КА порівняно з хворими контрольної групи, тоді як рівень ХС ЛПВЩ, навпаки, був вищий у контрольній групі. У хворих зі стабільною стенокардією та ОЖ рівень ТГ був вищий, ніж у пацієнтів без ОЖ, на 13%. Рівень ХС ЛПДНЩ склав $0,81 \pm 0,17$ ммоль/л у хворих з ОЖ, що на 17% перевищує значення цього показника у пацієнтів зі стабільною стенокардією без ОЖ ($0,67 \pm 0,04$ ммоль/л). У свою чергу показники ЛПВЩ у хворих 1 групи були достовірно нижчі, ніж у хворих 2 групи. Між показниками ЗХС та ЛПНЩ у 1 та 2 групах достовірних відмінностей виявлено не було. Тоді як КА на $0,41 \pm 0,07$ ммоль/л був вищий у хворих із супутнім ОЖ, ніж без нього. Ці результати вказують на те, що атерогенна перебудова ліпідного спектра більш активно відбу-

вається у хворих на стабільну стенокардію із супутнім ОЖ, ніж у хворих з нормальною масою тіла, про що свідчить більш виражена гіперліпідемія у хворих 1 групи.

Враховуючи те, що хворі мали різну масу тіла, то, на наш погляд, цікавим було вивчення дисбалансу адипоцитокінів та ліпідограми в залежності від ІМТ. У зв'язку із цими пацієнти були розподілені на підгрупи: 1 підгрупа ($n=16$) – хворі зі стабільною стенокардією з підвищеною масою тіла (ПМТ) ($ІМТ=28,2 \pm 2,1$ кг/м²), 2 підгрупа ($n=34$) – хворі на стабільну стенокардію з ОЖ I ступеня ($ІМТ=30,1 \pm 1,0$ кг/м²); 3 підгрупа ($n=16$) – хворі на стабільну стенокардію з ОЖ II ступеня ($ІМТ=35,7 \pm 1,9$ кг/м²); 4 група ($n=14$) – хворі на стабільну стенокардію з ОЖ III ступеня ($ІМТ=40,3 \pm 2,1$ кг/м²).

Нами спостерігалось вірогідне погіршення адипокінового обміну на тлі підвищення маси тіла у хворих на стабільну стенокардію, що характеризувалось достовірним зниження риня адипонектину у хворих 1, 2, 3 та 4 підгруп порівняно з контролем. У свою чергу рівні вісфатину у 1, 2, 3 та 4 підгрупах достовірно перевищували рівні цього показника в контрольній групі. Аналізуючи показники ліпідного обміну в підгрупах, нами виявлено, що по мірі наростання ступеня ОЖ відбувалось достовірне підвищення ТГ, ЛПДНЩ, КА та зниження ЛПВЩ. Стосовно показників ЗХС та ЛПНЩ достовірних відмінностей у підгрупах виявлено не було. Враховуючи вищенаведене, можна сказати, що подібна дисфункція адипокінового обміну сприяє розвитку гіперліпідемії та, як наслідок цього, прогресуванню атеросклерозу у хворих на стабільну стенокардію шляхом виснаження антиатерогенних можливостей адипонектину на фоні активації вісфатином ліпідних порушень у хворих із супутнім ожирінням.

Результати кореляційного аналізу показали, що майже між усіма показниками ліпідного та адипокінового обміну існують статистично значущі зв'язки. Так, у хворих виявлені прямі кореляційні зв'язки між вісфатином та ІМТ ($r=0,46$; $P<0,05$); вісфатином та КА ($r=0,58$; $P<0,05$); ЛПДНЩ та вісфатином ($r=0,53$; $P<0,05$); ЛПНЩ та вісфатином ($r=0,61$; $P<0,05$); ТГ та вісфатином ($r=0,48$; $P<0,05$). Зворотний кореляційний зв'язок встановлено між вісфатином та ЛПВЩ ($r=-0,54$; $P<0,05$), що свідчить про те, що у хворих на стабільну стенокардію із супутнім ОЖ по мірі підвищення ІМТ спостерігалось підвищення рівня вісфатину, внаслідок чого відбувались зміни ліпідного профілю атеро-

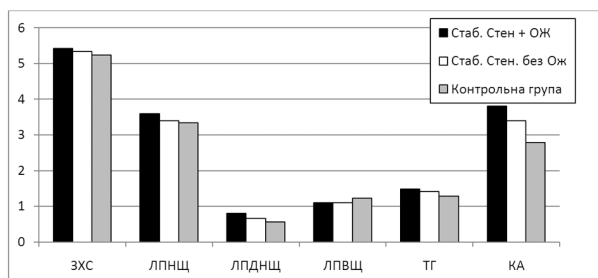


Рис. 1. Показники ліпідного обміну в досліджуваних групах.

ТАБЛИЦЯ 2

Показники адипоцитокінового та ліпідного обміну в залежності від ступеня ожиріння (M±m)

Показники	ПВТ (n=16)	ОЖІ ст. (n=34)	ОЖІІ ст. (n=16)	ОЖІІІ ст. (n=14)	Контрольна група (n=20)
Адипонектин, нг/мл	5,15±0,17*	5,11±0,22*	5,09±0,38*	4,74±0,28*	12,4±0,21*
Вісфатин, нг/мл	25,1±2,1*	29,7±1,2*	30,0±2,0*	33,6±2,4*	19,3±1,7*
ЗХС	5,39±0,06**	5,42±0,07**	5,44±0,12**	5,45±0,11**	5,24±0,12**
ЛПВЩ	1,15±0,02*	1,12±0,07*	1,09±0,02*	1,05±0,02*	1,23±0,02*
ЛПНЩ	3,68±0,08**	3,69±0,07**	3,65±0,11**	3,69±0,12**	3,34±0,12**
ЛПДНЩ	0,77±0,04*	0,79±0,03*	0,81±0,07*	0,87±0,04*	0,57±0,04*
ТГ	1,28±0,10*	1,47±0,08*	1,48±0,15*	1,57±0,09*	1,29±0,10*
КА	3,65±0,09*	3,73±0,10*	3,73±0,15*	3,85±0,15*	2,79±0,12*

Примітка: * – P<0,05; ** – P>0,05.

генного характеру. Також зворотні кореляційні зв'язки були встановлені між адипонектином та ІМТ (r=-0,44; P<0,05); адипонектином та ЛПНЩ (r=-0,56; P<0,05); адипонектином та ЛПДНЩ (r=-0,44; P<0,05); адипонектином та ТГ (r=-0,41; P<0,05); адипонектином та ЗХС (r=-0,48; P<0,05); адипонектином та КА (r=-0,36; P<0,05). У свою чергу, між ЛПВЩ та адипонектином спостерігався прямий кореляційний зв'язок (r=0,38; P<0,05). Продемонстроване зростання рівня вісфатину та зниження рівня адипонектину, асоційовані зі збільшенням кількості вісцерального жиру і вираженістю ступеня ожиріння. Отримані нами дані узгоджуються із загальноприйнятими уявленнями про атерогенні властивості вісфатину та його здатність посилювати наростання обмінних розладів, зокрема ліпідного обміну.

ВИСНОВКИ

1. За результатами даного дослідження у хворих на стабільну стенокардію та ожиріння знизився рівень адипонектину на 17% та підвищився рівень вісфатину на 9,3% у порівнянні із хворими без ожиріння.
2. Система адипоцінового та ліпідного обмінів у хворих на стабільну стенокардію без ознак надлишкової ваги тіла та ожиріння функціонувала в режимі компенсації.
3. Дисфункція адипоцінового обміну сприяє розвитку гіперліпідемії та, як наслідок цього, прогресуванню атеросклерозу у хворих на стабільну стенокардію та ожиріння шляхом виснаження антиатерогенних можливостей адипонектину на фоні активації вісфатином ліпідних порушень, що підтверджується отриманими кореляційними зв'язками.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабак О.Я. Физиологическая и патофизиологическая роль адипонектина в комплексном регулировании обмена веществ и развитии сердечно-сосудистых заболеваний / О.Я.Бабак, Н.Н.Клименко // Укр. терапевт. журнал. – 2010. – №2. – С. 94-100.
2. Визир В.А. Иммунопатология атеросклероза. Значение биологических маркеров в оценке сердечно-сосудистого риска / В.А.Визир, А.Е.Березин // Укр. мед. часопис. – 2010. – №2. – С. 23-36.
3. Горбась І.М. Фактори ризику серцево-судинних захворювань: поширеність і контроль / І.М.Горбась // Здоров'я України. – 2007. – №21/1 (додатковий). – С. 62-63.
4. Ковальова О.М. Адипонектин та лептин як інсулінорезистайзери / О.М.Ковальова, Т.В.Ащеулова, Т.М.Амбросова // Практична ангіологія. – 2009. – №9-10. – С. 12-16.
5. Колберг Б. Жировая ткань как эндокринный орган / Б.Колберг // Проблеми ендокринної патології. – 2009. – №1. – С. 38-44.
6. Косыгина А.В. Гормоны жировой ткани – адипонектин и висфатин и экспрессия контролируемых их генов при ожирении: автореф. на присвоение ученой степени к.мед.н.: спец. 14.01.02 «Внутренние болезни» / А.В.Косыгин. – М., 2011. – 20 с.
7. Маркеры функции эндотелию і запалення у хворих на ішемічну хворобу серця / [П.Г.Кравчун, О.М.Шелест, Ю.О.Ковальова, Б.О.Шелест, Д.В.Ольховський] // Медицина сьогодні і завтра. – 2012. – №1 – 11 с.
8. Anghel S.I. Fat poetry: a kingdom for PPAR / S.I.Anghel, W.Wahli // Research. – 2007. – Vol. 17. – P. 486-511.
9. Association of hypo adiponectinemia with coronary artery disease in men / M.Kumada, S.Kihara, S.Sumitsuji [et al.] // Arterioscler. Thromb.Vasc.Biol. – 2003. – Vol. 23. – P. 85-89.
10. Fonseca Alaniz M.H. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice / Fonseca Alaniz M.H., M.I.Takada, Cardoso Alons Vale J., F.B.Lima // J. Pediatr (Rio J). – 2007. – Vol. 83, suppl. 5. – P. 192-203.

Т.Н.Габисонія. Дисфункція адипоцитокінов і змінення ліпидного профіля у больних со стабільної стенокардією і ожиренням. Харків, Україна.

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

Стаття посвящена изучению влияния адипокинов на развитие атеросклероза у больных со стабільной стенокардією і супутствующим ожирением. Установлено, что дисфункція адипокинового обмена способствует развитию гиперлипидемии и, как следствие этого, прогрессированию атеросклероза у больних со стабільной стенокардією і ожирением путем истощения антиатерогенных возможностей адипонектина на фоне активации висфатином липидных нарушений, что подтверждается полученными корреляционными связями.

T.Gabisoniia. Dysfunction of adipocytokines and changes of the lipid profile in patients with stable angina and obesity. Kharkiv, Ukraine.

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

The article studied the effects of adipokines in the development of atherosclerosis in patients with stable angina and concomitant obesity. Established that dysfunction adipokinocytes exchange promotes hyperlipidemia and consequently the progression of atherosclerosis in patients with stable angina, and obesity by wasting opportunities antiatherogenic adiponectin against visfatin activation of lipid disorders, which is confirmed by correlations.

Надійшла до редакції 08.11.2012 р.