"ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ І БІОХІМІЯ"
"EXPERIMENTAL AND CLINICAL PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY"
Науково-практичний журнал/Scientific-practical journal

Наукові статті / Research article
ECSPB 2018, 3(83): 102–107. <https://doi.org/>

УДК 616.12–005.4–008.9–07:616.153.915–07

Адипокіновий і метаболічний профіль у пацієнтів з ішемічною хворобою серця залежно від досягнення цільових рівнів ліпопротеїдів низької щільності

Т.А. МАКСИМЕЦЬ, Є.Я. СКЛЯРОВ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
Львів, Україна

E-mail: maksymets.t@gmail.com

Ішемічна хвороба серця (ІХС) переважає серед причин смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ), незважаючи на вдосконалення її діагностики та лікування [1].

Підвищений рівень атерогенних ліпопротеїдів, а саме – ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), є основним етіологічним чинником ІХС. Препаратами вибору в цьому випадку є статини [2]. Навіть у разі дотримання рекомендацій щодо інтенсивної терапії статинами значна частка пацієнтів із високим і дуже високим ризиком серцево-судинних подій не досягає цільових рівнів ЛПНЩ. Причинами цього є спадковість (наявність сімейної гіперхолестеринемії) та субоптимальне дозування (вторинний вибір лікаря або погана переносимість оптимальної дози статинів, низький комплаєнс чи неадекватна відповідь на лікування) [3].

Як відомо, серцево-судинний ризик знижується не лише опосередковано через модифікацію рівня ЛПНЩ, а й завдяки зменшенню впливу інших неліпідних факторів – паління, артеріальної гіпертензії, ожиріння, гіперглікемії. Активно вивчається також роль «нетрадиційних» біохімічних факторів ризику, таких як концентрація С-реактивного протеїну, аполіпопротеїну-А, сечової кислоти, інсуліну, фібриногену, гомоцистеїну, адипокінів у крові [4].

Адипокіни – цитокіни, які синтезує жирова тканина. У осіб з нормальним метаболічним статусом наявний баланс про- і протизапальних адипокінів, який змінюється при ожирінні в бік останніх унаслідок збільшення об'єму вісцеральної жирової тканини та змін її метаболізму. Такими протизапальними/антиатерогенними молекулами є адипонектин і оментин-1.

Оментин-1 – адипокін, який продукують стромальні клітини вісцеральної жирової тканини, здатний регулювати інсулінорезистентність (ІР). Його рівень у сироватці крові знижується у людей із ожирінням, негативно корелює з ІМТ, обводом талії, інсулінорезистентністю та ІХС, позитивно – з адипонектином і ЛПВЩ. Нижчі рівні оментину-1 спостерігаються у людей із коронарним атеросклерозом і важкими проявами серцевої недостатності [5].

Адипонектин вважається антиатеросклеротичним фактором, що пригнічує проліферацію і міграцію гладеньком'язових клітин і перетворення макрофагів на піністі клітини, знижує вільнорадикальне окиснення, посилює синтез оксиду азоту. Рівень адипонектину позитивно корелює з ЛПВЩ, негативно з тригліцеридами, знижується у осіб із ожирінням. Роль адипонектину, як предиктора ССЗ, вимагає уточнення, оскільки більшість

досліджень його впливу на серцево-судинну систему проводили ретроспективно й отримано суперечливі результати. Це явище можна пояснити різними ефектами окремих ізоформ адипонектину [6].

Стан інсулінорезистентності з або без гіперглікемії, що часто асоціюється з абдомінальним ожирінням, є незалежним чинником ризику ІХС та погіршує її перебіг. Водночас статини здатні посилювати ІР і провокувати цукровий діабет 2-го типу. Фіксують і плейотропні ефекти від їх уживання, а саме – протизапальний, антипроліферативний, помірний вазодилатативний. Також є дані досліджень, які підтверджують позитивний вплив статинотерапії на рівень адипонектину та оментину [7,8].

Мета дослідження – порівняти адипокіновий і метаболічний профіль хворих на ІХС, яким вдалося і не вдалося досягнути цільових показників ЛПНЩ під час лікування аторвастатином, вивчити кореляційні зв'язки адипокінів з іншими чинниками ризику ССЗ.

Матеріали й методи дослідження. Обстежено 46 хворих на ішемічну хворобу серця, які не мали цукрового діабету та важкої серцевої, ниркової, печінкової недостатності. Вік хворих коливався у діапазоні 37–79 років, серед них 34 особи чоловічої та 12 – жіночої статі.

Пацієнти з ІХС отримували лікування за уніфікованим клінічним протоколом «Стабільна ішемічна хвороба серця», затвердженим наказом Міністерства охорони здоров'я України № 152 від 02.03.2016 (зі змінами 23.09.2016 № 994), яке включало аторвастатин.

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства з вивчення атеросклерозу (2016), у пацієнтів із дуже високим серцево-судинним ризиком рівень ЛПНЩ, як первинна мета терапії, становить $<1,8$ ммоль/л. Отже, групи сформовано залежно від досягнення цільових показників ЛПНЩ: 1-ша група – 16 пацієнтів (35 %), яким вдалося досягти мети, 2-га група – 30 пацієнтів (65 %), які не досягли цільового рівня ЛПНЩ.

Ліпідний спектр, біохімічні показники (АЛТ, АСТ, сечова кислота, глюкоза) та глікований гемоглобін (HbA_{1c}) досліджували за загальноприйнятими методиками на аналізаторі BioSystems (Іспанія), застосовуючи оригінальні набори реагентів.

Концентрацію інсуліну визначали на імунохемілюмінесцентному аналізаторі Immulite 2000 (Siemens, Німеччина) з використанням відповідного реагента (Immulite 2000Insilin, США).

Індекс інсулінорезистентності обчислювали за формулою: $\text{НОМА-IR} = \text{інсулін натще (мкМО/мл)} * \text{глюкоза натще (ммоль/л)} / 22,5$.

Рівень адипонектину визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів Mediagnost (Німеччина), концентрацію оментину-1 – за допомогою ІФА-набору виробництва RayBiotech (США).

Статистичний аналіз проводили за допомогою бібліотеки SciPy, мови програмування Python. Результати величин наведені як середньоарифметичне зі статистичною похибкою. Порівняння груп змінних здійснювали за допомогою U-критерію Манна–Вітні. Для зв'язків між показниками використовували рангову кореляцію Спірмена та Пірсона. Гіпотези перевіряли з рівнем значущості 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Хворих поділено на дві групи залежно від досягнення ними цільового рівня ЛПНЩ $<1,8$ ммоль/л. До 1-ї групи увійшли пацієнти з ІХС та ожирінням, яким вдалося досягнути цільових показників ЛПНЩ за допомогою аторвастатину в комплексному лікуванні ІХС, до 2-ї – ті, що не досягли цільових рівнів ЛПНЩ.

За віком і статтю групи не відрізнялися, при цьому середній вік пацієнтів 1-ї групи сягав 58 (53–63) років, а 2-ї – 63 (60–66) роки ($p > 0,05$). Частка осіб чоловічої статі в 1-й групі становила 75 %, а в 2-й – 73,4 % (табл. 1).

Таблиця 1

Базові характеристики обстежуваних груп пацієнтів

Показник		1-ша група досягнуто цільових показників ЛПНЩ (n = 16)	2-га група не досягнуто цільових показників ЛПНЩ (n = 30)
Стать	чол.	12 (75 %)	22 (73,4 %)
	жін.	4 (25 %)	8 (26,6 %)
Вік, роки		58 (53–63)	63 (60–66)
ІМТ, кг/м ²		31,3 (28,5–34,1)	29,9 (28,3–31,4)
ОТ, см		107,1 (100,8–113,4)	102 (96,5–110)
Холестерин, ммоль/л		3,7 (3,5–3,9)	4,8 (4,0–5,6)
ЛПВЩ, ммоль/л		1,2 (1,0–1,3)	1,2 (1,1–1,3)
ЛПНЩ, ммоль/л		1,5 (1,3–1,6)	3,0 (2,3–3,6)
Тригліцериди, ммоль/л		1,8 (1,2–2,4)	1,5 (1,0–2,0)
АЛТ, ммоль/л		27,4 (18,9–35,9)	17,5 (13–27,7)
АСТ, ммоль/л		25,2 (22,3–28,0)	25,8 (19,5–28,4)
Сечова кислота, ммоль/л		330 (287,3–373,2)	370 (332,6–410,7)
Глюкоза, ммоль/л		6,9 (6,2–7,6)	6,1 (5,8–6,4)
Інсулін, мкМО/мл		11,7 (8,8–20,7)	10,4 (6,2–15,3)
HbA _{1c} , %		5,6 (4,4–6,5)	5,1 (4,8–5,4)
НОМА-IR		5,5 (3,1–7,9)	2,4 (1,4–4,2)
Оментин, нг/мл		0,95 (0,63–1,27)	1,28 (0,6–2,4)
Адипонектин, мкг/мл		6,7 (5,8–10,2)	11,3 (8–15,2)

При порівнянні груп обстежуваних пацієнтів не виявлено достовірної різниці між антропометричними показниками, рівнем сечової кислоти, печінковими ферментами, рівнем глікованого гемоглобіну та інсуліну.

Концентрація адипокінів, а саме – оментину й адипонектину – незначно відрізнялась, проте ця різниця була статистично недостовірною.

Окрім відмінностей у рівнях загального холестерину та ЛПНЩ, за яким проведено поділ на групи, спостерігали вищі показники глюкози в 1-й групі порівняно з 2-ю (6,9 (6,2–7,6) ммоль/л та 6,1 (5,8–6,4) ммоль/л, $p < 0,05$). У пацієнтів, яким вдалося досягти цільового рівня ЛПНЩ, спостерігали гіперглікемію натще та інсулінорезистентність (НОМА-IR 5,5 (3,1–7,9)), що є початковими ознаками порушення вуглеводного обміну та чинниками ризику виникнення цукрового діабету 2-го типу. В цій групі фіксували негативні кореляційні зв'язки адипонектину й оментину з тригліцеридами ($r_{1\text{адип-тг}} = -0,67$ і $r_{1\text{омент-тг}} = -0,55$, $p < 0,05$) та адипонектину з глюкозою і сечовою кислотою ($r_{1\text{адип-глюк}} = -0,75$, $r_{1\text{адип-СК}} = -0,75$, $p < 0,05$), які розглядаються як компоненти метаболічного синдрому (табл. 2).

У 2-й групі оментин-1 і адипонектин обернено корелювали з рівнем ЛПВЩ ($r_{2\text{адип-лпвщ}} = -0,67$ і $r_{2\text{омент-лпвщ}} = -0,55$, $p < 0,05$), також спостерігався негативний зв'язок між адипонектином і АЛТ ($r_{2\text{адип-алт}} = -0,67$, $p < 0,05$) (табл. 3).

Результати дослідження показали, що у хворих на ІХС із ожирінням рівень адипокінів та їх кореляційні зв'язки розглядають передусім як маркери метаболічного синдрому. Серед чинників, які негативно впливають на рівень адипокінів, є сечова кислота, тригліцериди та глюкоза, на що слід звертати увагу під час лікування таких хворих.

Беручи до уваги, що в обстежених групах хворих не виявлено достовірної різниці між концентрацією адипокінів, припускаємо, що статини впливають на адипокіни незалежно від досягнення пацієнтами цільового рівня ЛПНЩ.

Таблиця 2

Кореляційні зв'язки в 1-й групі (n = 16)
(пацієнти, які досягли цільового рівня ЛПНЩ <1,8)

	АЛТ	АСТ	СК	ЛПВЩ	ЛПНЩ	ХОЛ	ТГ	НbA1c	Глюк	Інс	Омент	Адип
АЛТ	1											
АСТ	0,75	1										
СК	0	0	1									
ЛПВЩ	0	0	0	1								
ЛПНЩ	0	0	0	-0,64	1							
ХОЛ	0	0	0	0	0	1						
ТГ	0	0	0	0	0	0	1					
НbA1c	0	0	0	0	0	0	0,53	1				
Глюк	0	0	0,61	0	0	0,56	0,71	0,51	1			
Інс	0	0	0,68	0	0	0	0,63	0,71	0,79	1		
Омент	0	0	0	0	0	0	-0,55	0	0		1	
Адип	0	0	-0,59	0	0	0	-0,67	0	-0,75			1

Примітки: 0 – значення *p* для коефіцієнта кореляції >0,05. СК – сечова кислота; ХОЛ – холестерин; ТГ – тригліцериди; Інс – інсулін; Омент – оментин-1; Адип – адипонектин; Глюк – глюкоза.

Таблиця 3

Кореляційні зв'язки в 2-й групі (n = 30)
(пацієнти, які не досягли цільового рівня ЛПНЩ <1,8)

	АЛТ	АСТ	СК	ЛПВЩ	ЛПНЩ	ХОЛ	ТГ	НbA1c	Глюк	Інс	Омент	Адип
АЛТ	1											
АСТ	0,58	1										
СК	0	0	1									
ЛПВЩ	0	0	0	1								
ЛПНЩ	0	0	0	0	1							
ХОЛ	0	0	0	0,43	0,9	1						
ТГ	0	0	0	0	0	0	1					
НbA1c	0	0	0	0	0	0	0	1				
Глюк	0	0	0	0	0	0	0	0	1			
Інс	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
Омент	0	0	0	0,43	0	0	0	0	0	0	1	
Адип	-0,49	0	0	0,59	0	0	0	0	0	0	0	1

Примітки: 0 – значення *p* для коефіцієнта кореляції >0,05. СК – сечова кислота; ХОЛ – холестерин; ТГ – тригліцериди; Інс – інсулін; Омент – оментин-1; Адип – адипонектин; Глюк – глюкоза.

Висновки. Рівні адипокінів у хворих на ішемічну хворобу серця не залежали від досягнення ними цільових показників ЛПНЩ. У групі пацієнтів, яким вдалося досягти цільового рівня ЛПНЩ, спостерігали гіперглікемію натще та інсулінорезистентність, на відміну від групи, де цільових рівнів не досягнуто. У пацієнтів, які досягли цільового рівня ЛПНЩ, підвищення рівня сечової кислоти і тригліцеридів супроводжується зниженням рівня адипонектину та оментину-1; для адипонектину така залежність виявлена і для глюкози. У групи пацієнтів, що не досягли цільового рівня ЛПНЩ, подібної залежності не спостерігається.

Вимагає подальших досліджень роль адипокінів у розвитку та перебігу серцево-судинних захворювань, вплив статинотерапії на неліпідні чинники ризику ІХС, можливе поєднання статинів із нестатиновими препаратами для ліпідознижувальної терапії.

ПОСИЛАННЯ

1. Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology: 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003. 2. Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-81. 3. *Danchin N, Almahmeed W, Al-Rasadi K, Azuri J, Berrah A, Cuneo CA et al.* Achievement of low-density lipoprotein cholesterol goals in 18 countries outside Western Europe: The International ChoLesterol management Practice Study (ICLPS). *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(10):1087-94. 4. *Ales Smekal, Jan Vaclavik.* Adipokines and cardiovascular disease: A comprehensive review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2017;161(1):31-40. 5. *Xia Zhong, Hai-yang Zhang, Hui Tan Xia, Yi Zhou, Fu-li Liu, Fu-qin Chen et al.* Association of serum omentin-1 levels with coronary artery disease. *Acta Pharmacol Sin.* 2011;32(7):873-8. 6. *Mehrangiz Ebrahimi-Mamaeghani, Somayeh Mohammadi, Seyed Rafie Arefhosseini et al.* Adiponectin as a potential biomarker of vascular disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2015;11:55-70. 7. *Chen Q, Shang X, Yuan M, Liang L, Zhong X.* Effect of atorvastatin on serum omentin-1 in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2017;28(1):44-51. 8. *Chruściel P, Sahebkar A, Rembek-Wieliczko M, Serban MC, Ursoniu S, Mikhailidis DP et al.* Impact of statin therapy on plasma adiponectin concentrations: A systematic review and meta-analysis of 43 randomized controlled trial arms. *Atherosclerosis.* 2016;253:194-208.

Стаття надійшла до редакції 27.08.2018

RESEARCH ARTICLE

Serum Levels of Adipokines and their Correlations in Patients with Coronary Artery Disease and Obesity

T.A. MAKSYMETS, E.Ja. SKLYAROV

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

E-mail: maksymets.t@gmail.com

Introduction. Cardiovascular diseases remain the major cause of morbidity and mortality in developed countries among which coronary artery disease occupies the first place (CAD). First line drugs for primary and secondary CAD prevention and performed lipid lowering therapy are statins. European guidelines recommend a low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) target of < 1.8 mmol/L, and/or a ≥ 50 % reduction when the target level cannot be reached, for patients at very high cardiovascular risk. Although LDL-C treatment goals to reduce the risk of CAD are clear, many patients fail to reach their LDL-C goals. It is caused by the presence of familial hypercholesterolaemia, suboptimal dosing, poor adherence and bad portability.

Adipose tissue secretes many adipokines including adiponectin, omentin-1, leptin, resistin, retinol binding protein-4, tumor necrosis factor-α, and interleukin-6. These adipokines play important roles in carbohydrate and lipid metabolism, homeostasis, insulin resistance, diabetes, atherosclerosis, endothelial dysfunction, inflammation and cardiovascular function. The correlation between CAD and serum adipokines has been identified recently, but the effect of statin therapy on plasma adiponectin and omentin-1 levels has not been thoroughly studied.

Purpose. The aim of the study was to compare the metabolic profile of patients with the coronary disease and obesity who achieved and failed to achieve target levels of LDL-C during the atorvastatin treatment; to investigate the correlation between adipokines (adiponectin, omentin-1) levels and other cardiovascular risk factors.

Materials and methods. The study included 46 patients aged 45-77 years with the coronary artery disease and obesity. The diagnosis of CAD was considered to be verified by the results of coronarography and/or the presence of myocardial infarction in the medical history more than three months before. Participants were divided into two groups according to the achievement of LDL-C target (16 LDL-C target achievers vs. 30 non-achievers; the 1st and 2nd groups respectively) and relatively identical according to the age and sex. In all patients anthropometric parameters (body mass index, waist circumference), blood pressure, glucose, glycated hemoglobin, insulin,

HOMA-IR, ALT, AST, uric acid, total cholesterol, triglycerides, LDL-C, high-density lipoprotein (HDL-C) were measured. The correlation analysis was used to examine the concentration of "good" adipokines (adiponectin, omentin-1) and other markers of metabolic syndrome and atherosclerosis. A probability value of $p < 0.05$ was considered significant.

Results. There were significantly higher glucose levels (6,9 (6,2-7,6) mmol/L and 6,1 (5,8-6,4) mmol/L, $p < 0,05$) in the group of patients who achieved LDL-C target. Other indicators (except for LDL-C and cholesterol) did not differ significantly between groups of patients.

The strong negative correlation was revealed between adiponectin and glucose ($r = -0,75$, $p < 0,05$), the moderate negative correlations were observed between adiponectin and uric acid ($r = -0,59$, $p < 0,05$), between adiponectin and triglycerides ($r = -0,67$, $p < 0,05$), between omentin-1 and triglycerides ($r = -0,55$, $p < 0,05$) in the 1st group. The moderate negative correlation was revealed between adiponectin and ALT ($r = -0,49$, $p < 0,05$), the moderate positive correlation was observed between adiponectin and HDL-C ($r = 0,59$, $p < 0,05$) and between omentin-1 and HDL-C ($r = 0,43$, $p < 0,05$).

Conclusions. The received data showed that with the increase of glucose, uric acid and triglycerides, which are independent risk factors CAD and metabolic syndrome markers, adiponectin and omentin-1 are on the decrease, having antiatherogenic effect.

Key words: coronary artery disease, atorvastatin, LDL-C target, metabolic syndrome, adiponectin, omentin-1.