

Метаболические, воспалительные и визуальные биомаркеры в оценке выраженности коронарного атеросклероза у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2-го типа

О.А. Кошельская[✉], О.А. Харитоновна, И.В. Кологривова, Т.Е. Суслова, Н.Ю. Марголис, Е.К. Терешенкова, А.Н. Рыбина, Р.С. Карпов

ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук, Томск, Россия

Аннотация

Цель. Изучить взаимосвязи толщины эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ), показателей обмена глюкозы/инсулина, высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), адипокинов крови с выраженностью коронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа (СД 2); установить значимые маркеры тяжести коронарного атеросклероза у пациентов с заболеванием.

Материалы и методы. Включили 106 пациентов с ишемической болезнью сердца (м/ж – 64/42, 60,9±6,8 года), из них 35 – с СД 2 (1-я группа) и 71 – без заболевания (2-я группа). Оценивали выраженность коронарного атеросклероза по данным ангиографии с расчетом GS, измеряли тЭЖТ с помощью эхокардиографии, определяли содержание в крови показателей глюкозы/инсулина, липидных фракций, вчСРБ и адипокинов. Пациенты не имели различий по основным клиническим показателям, включая индекс GS.

Результаты. В 1-й группе медианы тЭЖТ были выше, чем во 2-й, – 5,1 мм против 4,4 мм, содержание адипонектина ниже – 6,55 мкг/мл против 7,71 мкг/мл. В 1-й группе установлена линейная регрессия индекса массы тела и уровня резистина на тЭЖТ, во 2-й при тЭЖТ < 6 мм – ее линейный рост с увеличением окружности талии. В 1-й группе линейная регрессия тЭЖТ на GS получена при тЭЖТ < 8 мм, на весь диапазон GS она установлена для холестерина липопротеинов высокой плотности и вчСРБ.

Заключение. Объективизированы различия механизмов накопления и биологического функционирования эпикардиальной и абдоминальной жировой ткани в зависимости от наличия или отсутствия диабетического статуса. В таких условиях для пациентов с СД 2 характерны выраженное накопление эпикардиальной жировой ткани, снижение уровня адипонектина крови. Независимыми маркерами тяжести коронарного атеросклероза у пациентов с заболеванием являются сниженное содержание в крови холестерина липопротеинов высокой плотности и повышенный уровень вчСРБ, но не тЭЖТ.

Ключевые слова: коронарный атеросклероз, сахарный диабет, толщина эпикардиальной жировой ткани

Для цитирования: Кошельская О.А., Харитоновна О.А., Кологривова И.В., Суслова Т.Е., Марголис Н.Ю., Терешенкова Е.К., Рыбина А.Н., Карпов Р.С. Метаболические, воспалительные и визуальные биомаркеры в оценке выраженности коронарного атеросклероза у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2-го типа. Терапевтический архив. 2021; 93 (9): 1030–1036. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201032

ORIGINAL ARTICLE

Metabolic, inflammatory and imaging biomarkers in evaluation of coronary atherosclerosis severity in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus type 2

Olga A. Koshelskaya[✉], Olga A. Kharitonova, Irina V. Kologrivova, Tatiana E. Suslova, Natalia Yu. Margolis, Ekaterina K. Tereshenkova, Anastasiia N. Rybina, Rostislav S. Karpov

Tomsk National Research Center for Medicine, Tomsk, Russia

Abstract

Aim. To study interconnections between epicardial adipose tissue thickness (EATt), parameters of glucose metabolism/insulin, C-reactive protein (hsCRP), serum adipokines and severity of coronary artery disease (CAD) depending on the presence of diabetes mellitus type 2 (DM 2); to determine significant markers of CAD severity in patients with DM 2.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Кошельская Ольга Анатольевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии. Тел.: +7(913)882-34-07; e-mail: koshel@live.ru; ORCID: 0000-0002-6679-1269

Харитоновна Ольга Анатольевна – мл. науч. сотр. отд. атеросклероза и хронической ишемической болезни НИИ кардиологии. ORCID: 0000-0002-2818-5882

Кологривова Ирина Вячеславовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии. ORCID: 0000-0003-4537-0008

Суслова Татьяна Евгеньевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии. ORCID: 0000-0001-9645-6720

Марголис Наталья Юрьевна – канд. техн. наук отд. функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии. ORCID: 0000-0001-8890-9814

[✉]Olga A. Koshelskaya. E-mail: koshel@live.ru; ORCID: 0000-0002-6679-1269

Olga A. Kharitonova. ORCID: 0000-0002-2818-5882

Irina V. Kologrivova. ORCID: 0000-0003-4537-0008

Tatiana E. Suslova. ORCID: 0000-0001-9645-6720

Natalia Yu. Margolis. ORCID: 0000-0001-8890-9814

Materials and methods. The study involved 106 patients with CAD (m/f – 64/42, 60.9±6.8 years), including patients with DM 2 (group 1, n=35) and non-diabetic patients (group 2, n=71). Severity of CAD was evaluated according to angiography data with calculation of Gensini Score (GS). EATt was assessed via echocardiography. Serum levels of glucose/insulin metabolism parameters, lipid fractions, hsCRP and adipokines were evaluated. Clinical parameters, including GS, did not differ between groups.

Results. EAT thickness median was elevated in gr.1 (5.1 mm vs. 4.4 mm in group 2), while adiponectin levels were decreased (6.55 µg/ml vs. 7.71 µg/ml). Linear regression of body mass index and resistin levels on EATt was revealed in gr.1; in gr.2 EATt linearly increased with waist circumference increment when EATt<6 mm. Linear regression of EATt on GS was revealed in gr.1 when EATt<8 mm, while linear regression in the whole GS range was obtained for HDL-C and hsCRP levels.

Conclusion. Study results demonstrate differences in mechanisms of deposition and functioning of epicardial and abdominal adipose tissue depending on the presence or absence of diabetic status. Patients with DM2 are characterized by the excessive EAT deposition and decrease of serum adiponectin levels compared to non-diabetic patients in the equal conditions. Independent markers of CAD severity in DM 2 are decreased HDL-C and increased hsCRP levels, but not EATt.

Keywords: coronary atherosclerosis, diabetes mellitus, epicardial adipose tissue thickness

For citation: Koshelskaya OA, Kharitonova OA, Kologrivova IV, Suslova TE, Margolis NYu, Tereshenkova EK, Rybina AN, Karpov RS. Metabolic, inflammatory and imaging biomarkers in evaluation of coronary atherosclerosis severity in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus type 2. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (9): 1030–1036. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201032

Введение

Эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) является эктопическим депо висцеральной жировой ткани, которое находится в непосредственном контакте с адвентицией коронарных артерий, обладает выраженной метаболической и гуморальной активностью и в силу паракринных, вазокринных и системных механизмов вовлекается в процесс развития коронарного атеросклероза. Данные ряда исследований последнего десятилетия позволяют рассматривать избыточное накопление ЭЖТ в качестве важного фактора риска развития атеросклероза и кардиометаболических заболеваний: установлена ассоциация ЭЖТ с сердечно-сосудистой патологией [1], наличием диабетического статуса [2], инсулинорезистентности [3] и стеатоза печени [4].

Во многих литературных источниках сообщается о патологически высоком накоплении ЭЖТ у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) [2, 5], однако причины этого явления до сих пор изучены недостаточно. У диабетических пациентов продемонстрирована связь повышенных значений толщины/объема ЭЖТ с наличием obstructивного поражения коронарных артерий [5–7] и его тяжестью [8, 9], однако ни в одном из этих исследований количественная оценка ЭЖТ и характер поражения коронарных артерий не сопоставлялись с состоянием системного провоспалительного статуса и дисбаланса адипокинов. До сих пор не существует ясности, способно ли наличие СД 2 модулировать взаимосвязь между тЭЖТ и тяжестью коронарного атеросклероза, и какие именно факторы могут быть вовлечены в этот процесс.

Цель исследования – изучить характер взаимосвязей тЭЖТ, показателей обмена глюкозы/инсулина, биомаркеров воспаления и адипокинов крови с выраженностью коронарного атеросклероза у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от наличия и отсутствия СД 2, установить значимые маркеры тяжести коронарного атеросклероза у пациентов с СД 2.

Материалы и методы

Исследование проведено в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики (Good Clinical

Practice) и принципами Хельсинкской декларации, протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом НИИ кардиологии ФГБНУ ТНИМЦ РАН.

В исследование включили 106 пациентов (64 мужчины, 42 женщины, средний возраст 60,9±6,8 года) с диагнозом стабильной ИБС, получающих регулярную медикаментозную терапию, у которых по данным рентгеноконтрастной коронароангиографии документированы атеросклеротические поражения коронарных артерий. Больные СД 2 находились на регулярном приеме общепринятой сахароснижающей терапии, инсулинотерапию получали 8 человек.

Критерии включения в исследование: наличие ИБС и стабильной стенокардии I–III функционального класса в сочетании с СД 2, пациенты с ИБС и стабильной стенокардией I–III функционального класса без манифестных нарушений углеводного обмена в возрасте 40–75 лет. Критериями исключения являлись перенесенные менее 6 мес назад острые осложнения атеросклероза, любые воспалительные заболевания, СД 2 с гликированным гемоглобином (HbA_{1c}) >10% или уровнем гликемии в течение 1 сут >11 ммоль/л; гипертриглицеридемия более 4,5 ммоль/л, СД 1, хроническая болезнь почек выше СЗб, фракция выброса левого желудочка <40%, а также онкологические, гематологические и иммунные заболевания. Все пациенты дали информированное согласие на участие и обработку результатов обследования. Клиническая характеристика участников представлена в **табл. 1**.

Всем пациентам проводили селективную коронароангиографию на ангиографическом комплексе Cardio-scor-V и компьютерной системе Digitron-3NAC (Siemens, Германия). Выраженность поражения коронарного русла оценивалась по величине индекса Gensini score (GS). Анатомические стенозы более 70% хотя бы одной из основных коронарных артерий установлены у 75 (70,8%) пациентов.

тЭЖТ определяли с помощью эхокардиографии из парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка в конце систолы [10]. Измерения проводили в течение трех сердечных циклов, за значение показателя тЭЖТ принимали среднее из трех последовательных величин.

Терешенкова Екатерина Константиновна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии. ORCID: 0000-0002-2613-7852

Рыбина Анастасия Николаевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии. ORCID: 0000-0002-6488-0647

Карпов Ростислав Сергеевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. НИИ кардиологии. ORCID: 0000-0002-7011-4316

Ekaterina K. Tereshenkova. ORCID: 0000-0002-2613-7852

Anastasiia N. Rybina. ORCID: 0000-0002-6488-0647

Rostislav S. Karpov. ORCID: 0000-0002-7011-4316

Таблица 1. Клинические характеристики включенных пациентов (n=106)**Table 1. Clinical characteristics of patients included (n=106)**

Показатель	
Возраст, лет	60,9±6,8
Пол, мужчины/женщины, абс. (%)	64 (60,4)/42 (39,6)
Длительность ИБС, годы*	3,0 (1; 7)
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	33 (31,1)
Пациенты с СД 2, абс. (%)	34 (32,1)
Пациенты с АГ, абс. (%)	104 (98,1)
Длительность АГ, годы*	10,5 (5; 20)
Систолическое АД, мм рт. ст.	127,5±15,3
Диастолическое АД, мм рт. ст.	76,2±9,5
Пациенты-курильщики, абс. (%)	29 (27,4)
Пациенты с ожирением, абс. (%)	42 (39,6)
ИМТ, кг/м ²	29,7±4,7
ОТ, см	101,7±11,5
тЭЖТ, мм*	4,5 (3,9; 5,6)
ОХС, ммоль/л	4,43±1,32
ТГ, ммоль/л	1,63±0,76
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,12±0,29
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,55±1,27
Терапия статинами, абс. (%)	84 (79,2)

Примечание. АГ – артериальная гипертония, АД – артериальное давление; *здесь и далее в табл. 2, 3 данные представлены как *Me* ($Q_{25}^{\%}$; $Q_{75}^{\%}$).

Степень общего ожирения оценивали по уровню индекса массы тела (ИМТ), наличие и выраженность абдоминального ожирения определяли с помощью измерения окружности талии (ОТ).

Таблица 2. Сравнение основных клинических характеристик, показателей жирового и липидного обмена у пациентов с наличием и отсутствием СД 2**Table 2. Comparison of the main clinical characteristics and fat and lipid metabolism indicators in patients with and without type 2 diabetes mellitus (DM)**

Показатель	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=71)	<i>p</i>
Возраст, лет	62,3±6,6	60,1±6,8	
Пол муж/жен, абс. (%)	15 (44,1)/19 (55,9)	49 (69,0)/22 (31,0)	
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	16 (39,0)	17 (23,9)	
Пациенты-курильщики, абс. (%)	11 (32,4)	18 (25,4)	
АД, мм рт. ст.	129,5±16,7/75,3±10,8	126,4±14,7/76,7±8,9	
Длительность ИБС, годы*	5,0 (2; 6)	3,0 (1; 7)	
Длительность СД 2, годы*	5,0 (2,0; 6,0)	–	
ИМТ, кг/м ²	31,7±5,0	29,4±4,7	0,055
ОТ, см	104,3±10,1	100,6±11,3	
тЭЖТ, мм*	5,1 (4,5; 6,3)	4,4 (3,9; 5,0)	0,003
ОХС, ммоль/л	4,20±1,11	4,56±1,40	
ТГ, ммоль/л	1,59±0,66	1,65±0,82	
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,11±0,31	1,16±0,32	
ТГ/ХС-ЛВП	1,62±0,99	1,55±0,92	
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,35±1,05	2,67±1,34	

В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание С-реактивного белка высокочувствительным методом (Biomerica, Германия), инсулина (AccuBind, США), резистина (Mediagnost, Германия), лептина (Mediagnost, Германия), адипонектина (Assaypro, США), С-пептида (Diagnostic System Laboratories, США). Исследовали содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), холестерина липопротеинов низкой плотности ХС-ЛНП (наборы ЗАО «Диакон-ДС», Россия). Концентрацию глюкозы фиксировали гексокиназным методом, процентное содержание HbA_{1c} в крови – иммунотурбидиметрическим методом (DiaSys, Германия).

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0. Для описания признаков с отличным от нормального распределением использовались медиана (*Me*) и межквартильный размах (*Q*) – 25 и 75-й процентиля. Различия числовых характеристик в независимых группах пациентов выявлялись с помощью критериев Манна–Уитни. При исследовании связей количественного индекса GS определялся ранговый коэффициент корреляции Спирмена (*rs*). В тех случаях, когда удавалось установить статистически значимую корреляционную связь индекса GS и тЭЖТ с изучаемыми биомаркерами, строились модели линейной регрессии. Нормальность остатков в моделях линейной регрессии проверялась по критерию Шапиро–Уилка. Результаты анализа принимались как статистически значимые при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Всю выборку пациентов разделили на 2 группы: 1-ю составили больные с сочетанием ИБС и СД 2 ($n=35$), 2-ю – недиабетические пациенты ($n=71$). Медианные значения индекса GS участников исследования из 1 и 2-й группы составляли 28,8 (11,5; 67) и 24,5 (12; 40) балла соответственно и не имели межгрупповых различий. Сравнительный анализ антропометрических, клинических и лабораторных показателей у пациентов обеих групп проводился после их

Таблица 3. Сравнение показателей обмена глюкозы/инсулина, вчСРБ и адипокинов крови у пациентов с наличием и отсутствием СД**Table 3. Comparison of glucose/insulin metabolism indicators, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and blood adipokines in patients with and without DM**

Показатель	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=71)	p
HbA _{1c} , %	7,63±1,54	5,89±0,64	<0,0001
Базальная гликемия, ммоль/л	7,7±1,7	5,5±0,7	<0,0001
Постприандиальная гликемия, ммоль/л	10,9±3,8	6,6±1,18	<0,0001
Базальная инсулинемия, мкМЕ/мл*#	8,48 (5,41; 14,12)	10,41 (6,17; 17,40)	
Постприандиальная инсулинемия, мкМЕ/мл*#	22,35 (13,94; 27,01)	24,76 (18,48; 47,89)	
Базальный С-пептид, нг/мл*	3,11 (2,44; 3,61)	2,68 (2,03; 3,72)	
Постприандиальный С-пептид, нг/мл*	5,26 (3,67; 8,45)	6,52 (5,32; 10,47)	0,013
вчСРБ, мг/л*	2,27 (1,02; 5,06)	2,44 (1,13; 3,90)	
Резистин, нг/мл	4,72±1,36	4,35±1,22	
Адипонектин, мкг/мл*	6,55 (4,40; 7,64)	7,71 (5,23; 10,54)	0,043
Лептин, нг/мл*	15,98 (8,63; 26,67)	13,00 (6,63; 29,65)	

*За исключением 8 пациентов, находящихся на инсулинотерапии.

стандартизации на имеющиеся различия по полу и статусу курения, его результаты представлены в табл. 2.

Как видно, несмотря на отсутствие существенных межгрупповых различий значений ИМТ и показателей, характеризующих степень абдоминального ожирения, у больных с сочетанием ИБС и СД 2 (1-я группа) определялись более высокие значения тЭЖТ. Значимые различия показателей липидного метаболизма, базальной и постприандиальной инсулинемии и содержания С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом (вчСРБ), между группами отсутствовали, тогда как пациенты 1-й группы демонстрировали более низкое содержание адипонектина крови (табл. 3). Кроме того, повышенное накопление ЭЖТ у больных 1-й группы в данной выборке имело место на фоне относительно невысоких значений базальной и постприандиальной инсулинемии, а также значимо более низкого, чем у пациентов 2-й группы, содержания постприандиального С-пептида.

Значения тЭЖТ у пациентов с сочетанием ИБС и СД 2 (1-я группа) демонстрировали значимые корреляционные связи с ИМТ ($r_s=0,45$), базальной инсулинемией ($r_s=0,38$) и содержанием в крови резистина ($r_s=0,34$), тогда как ассоциации тЭЖТ с ОТ, HbA_{1c}, базальной и постприандиальной гликемией отсутствовали. В ходе регрессионного анализа стандартизованных по полу и статусу курения данных у больных 1-й группы установлен значимый линейный рост тЭЖТ с увеличением показателей ИМТ и резистина (уровень значимости модели $p=0,0002$, уровни значимости показателей ИМТ – $p=0,0001$, резистина – $p=0,048$):

$$тЭЖТ = -2,15 + 0,54 \times ИМТ + 0,27 \times резистин.$$

В группе пациентов без СД 2 (2-я группа) значения тЭЖТ имели корреляционные связи не только с ИМТ ($r_s=0,43$), но и ОТ ($r_s=0,40$), а также уровнем лептина ($r_s=0,36$), тогда как ассоциаций тЭЖТ с вчСРБ и показателями обмена глюкозы/инсулина не обнаружили. После стандартизации данных по полу и статусу курения во 2-й группе построить линейную регрессию на тЭЖТ во всем ее диапазоне (от 2,6 до 8,4 мм) с нормально распределенными остатками моделей не удалось, однако для выборки пациентов со значениями тЭЖТ не более 6 мм ($n=62$) установлен линейный рост тЭЖТ с увеличением ОТ (уровень значимости модели $p=0,012$):

$$тЭЖТ = 1,88 + 0,32 \times ОТ.$$

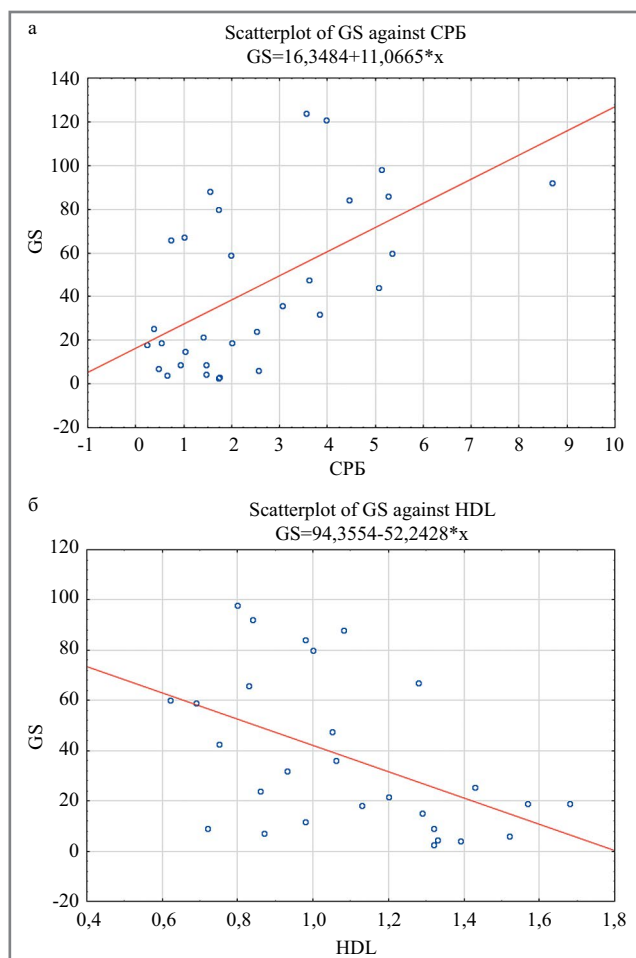


Рис. 1. Диаграммы рассеяния индекса GS в группе пациентов с сочетанием ИБС и СД 2: а – диаграмма рассеяния индекса GS и вчСРБ; б – диаграмма рассеяния индекса GS и ХС-ЛВП.

Fig. 1. Scatter diagrams of the GS index in the group of patients with a combination of ischemic heart disease and diabetes mellitus (DM) 2: а – scatter diagram of the GS index and hs-CRP; б – scatter diagram of the GS index and high density lipoprotein (HDL)- cholesterol.

Далее в обеих группах пациентов авторы изучили потенциальные взаимосвязи индекса GS. В ходе корреляционного анализа у больных с сочетанием ИБС и СД 2 значимые взаимосвязи индекса GS во всем его диапазоне с возрастом, полом, ИМТ, ОТ, тЭЖТ и показателями углеводного метаболизма отсутствовали, но были установлены значимые ассоциации индекса GS с содержанием ХС-ЛВП ($rs=-0,37$), соотношением ТГ/ХС-ЛВП ($rs=0,36$) и вЧСРБ ($rs=0,35$). В группе недиабетических пациентов корреляционных взаимосвязей индекса GS ни с одним из изученных показателей, включая тЭЖТ, не обнаружили.

У больных с сочетанием ИБС и СД 2 (1-я группа) исследовали характер изменения индекса GS в зависимости от показателей вЧСРБ и ХС-ЛВП. Как представлено на рис. 1, значения GS убывали при возрастании показателей ХС-ЛВП и демонстрировали тенденцию к росту при увеличении значений вЧСРБ.

Как уже отмечено, в 1-й группе значимые корреляционные связи между индексом GS и тЭЖТ отсутствовали. Тем не менее в диапазоне значений тЭЖТ < 8 мм ($n=33$) в стандартизованной по полу и статусу курения выборке пациентов с сочетанием ИБС и СД 2 установлена линейная регрессия тЭЖТ на GS (уровень значимости модели $p=0,006$):

$$GS = -24,68 + 0,47 \times \text{тЭЖТ}.$$

Кроме того, в 1-й группе получили линейную регрессию на весь диапазон индекса GS показателей ХС-ЛВП и вЧСРБ:

$GS = 82,56 - 0,49 \times \text{ХС-ЛВП} + 0,22 \times \text{вЧСРБ}$, с уровнями значимости показателей: $p=0,004$ и $p=0,103$ для показателей ХС-ЛВП и вЧСРБ соответственно и уровнем значимости модели $p=0,0028$.

Обсуждение

Несмотря на то, что более выраженное накопление ЭЖТ у больных СД 2 в сравнении с пациентами общей популяции рассматривается многими авторами [5, 11], литературные данные относительно потенциальной взаимосвязи депо ЭЖТ с тяжестью поражения коронарных артерий, показателями системного воспаления и дисбаланса адипокинов у диабетических пациентов до настоящего времени очень ограничены.

Результаты данного исследования показывают, что при сопоставимой выраженности/распространенности коронарного атеросклероза, отсутствии существенных различий в состоянии липидного метаболизма и показателей, отражающих степень общего и абдоминального ожирения, пациенты с сочетанием ИБС и СД 2 в сравнении с недиабетическими пациентами характеризуются более значительной степенью накопления ЭЖТ, а также низким содержанием адипонектина крови.

Действительно, хотя ЭЖТ отличает высокий потенциал к продукции адипокинов и цитокинов в сопоставлении с клетками других жировых депо, адипоциты ЭЖТ характеризуются меньшей способностью к продукции обладающего противовоспалительными и антиатерогенными свойствами адипонектина, несмотря на более высокое содержание в ЭЖТ мРНК адипонектина и других адипокинов [12]. У больных СД 2 содержание адипонектина может быть снижено еще в большей степени в силу того, что повышенная концентрация глюкозы в среде способна дополнительно ингибировать продукцию адипонектина в ЭЖТ [13].

Как показывают результаты данного исследования, повышенное накопление ЭЖТ у пациентов с СД 2 имело место на фоне относительно невысоких значений базальной и постпрандиальной инсулинемии, а также значимо более низкого, чем у недиабетических пациентов, содержа-

ния постпрандиального С-пептида, что отражает высокую степень инсулинорезистентности (ИР), соответствующую стадии снижения секреции инсулина. Кроме того, авторы установили, что утолщение ЭЖТ у больных СД 2 независимо от других факторов имеет связь с повышенными значениями ИМТ и уровня в крови резистина.

Как известно, в силу снижения экспрессии инсулинозависимого белка-переносчика глюкозы GLUT4 в сравнении с подкожной жировой тканью даже в нормальных условиях ЭЖТ характеризуется более высоким, чем подкожная жировая ткань, базальным уровнем ИР, обуславливающим снижение инсулинозависимого захвата глюкозы и антилиполитической функции инсулина в этом жировом депо [14]. Накопление депо ЭЖТ, по данным многочисленных исследований, ассоциируется с развитием воспаления, которое приводит к усугублению ИР. Адипоциты в условиях воспаления и ИР способны трансдифференцироваться в макрофаги. В связи с тем, что антилиполитическое действие инсулина нарушено, происходит увеличение высвобождения свободных жирных кислот, связывающихся Toll-подобными рецепторами на макрофагах, приводя к активации провоспалительных сигнальных путей [15]. Таким образом, возникает порочный круг, в котором состояние ИР способствует гиперплазии эпикардиальных адипоцитов, что в свою очередь индуцирует воспалительный ответ и еще больше снижает чувствительность тканей к инсулину.

Примечательно, что продукция резистина, способного усугублять состояние ИР у человека, опосредуется не адипоцитами, а макрофагами жировой ткани [16]. По этим причинам тот факт, что единственным медиатором, который в исследовании авторов связали с линейным ростом тЭЖТ у пациентов с СД 2, оказался резистин, может косвенно указывать на связь накопления ЭЖТ как с выраженностью воспалительного ответа, так и со степенью снижения чувствительности к инсулину адипоцитов этого жирового депо.

Следует отметить, что тЭЖТ у больных СД 2 в данном исследовании не ассоциирована с показателями, характеризующими степень выраженности абдоминального ожирения, тогда как у недиабетических пациентов независимым маркером умеренного утолщения ЭЖТ (не более 6 мм) являлись значения ОТ. Это наблюдение свидетельствует о важности количественной оценки ЭЖТ у больных СД 2 в качестве маркера дисфункции висцеральных жировых депо и находится в соответствии с результатами недавнего метаанализа, в котором установлено, что у диабетических пациентов тЭЖТ позволяет более точно предсказать развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с антропометрическими данными [17]. Кроме того, полученные авторами статьи данные отчетливо демонстрируют существование различий в механизмах накопления и биологического функционирования ЭЖТ и абдоминальной жировой ткани в зависимости от наличия или отсутствия диабетического статуса.

В ряде исследований установлена связь избыточного накопления ЭЖТ с наличием значимого атеросклеротического стенозирования коронарных артерий у асимптомных больных СД 2 [6, 7]. У диабетических пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST [8] и со стабильной стенокардией [9] продемонстрирована прямая связь между тЭЖТ и тяжестью коронарного атеросклероза. По результатам данного исследования, лишь умеренное утолщение ЭЖТ (не более 8 мм) у больных СД 2 имело линейную связь с ростом индекса GS. Это обстоятельство не позволяет рассматривать показатель тЭЖТ в качестве независимого маркера выраженности и распространенности

коронарного атеросклероза в этой выборке диабетических пациентов. Авторы полагают, что одной из наиболее важных причин полученного результата может быть использование у большинства участников терапии статинами, причем в ее интенсивном режиме именно у пациентов с выраженным и распространенным коронарным атеросклерозом, поскольку имеются данные о том, что умеренные и высокие дозы статинов способны значимо уменьшить накопление ЭЖТ за счет плейотропных противовоспалительных эффектов [18, 19]. Это предположение подтверждается тем обстоятельством, что в сравнении с данной выборкой участников, подавляющее большинство из которых длительно получали терапию статинами, пациенты, включенные в предшествующие исследования, реже получали статины, имели место более высокие средние значения ХС-ЛНП и выраженную степень накопления ЭЖТ. Кроме того, нельзя исключить, что в ряде случаев, например на фоне адекватной медикаментозной терапии, в отсутствие активации воспаления и выраженной гормонально-метаболической дисфункции ЭЖТ ее избыточное накопление с депонированием свободных жирных кислот способно предупреждать липотоксичность и, соответственно, ослаблять реализацию атерогенных эффектов этого жирового депо в отношении коронарных артерий [20].

Согласно полученным данным авторов, выраженность и распространенность коронарного атеросклероза у пациентов с сочетанием ИБС и СД 2 независимо от других факторов, включая тЭЖТ, связаны со снижением в циркуляции уровня ХС-ЛВП и возрастанием содержания вчСРБ. Эти результаты не противоречат существующим представлениям о патологической роли депо ЭЖТ в процессах атерогенеза, но демонстрируют, что не столько накопление ЭЖТ, сколько дисфункция висцеральной жировой ткани и связанные с ней системные эффекты в виде активации хронического воспаления и нарушений липидного метаболизма ассоциированы с тяжестью коронарного атеросклероза у больных с сочетанием ИБС и СД 2, находящихся на общепринятой медикаментозной терапии.

Действительно, наличие СД 2 характеризуется как состояние провоспалительного статуса [21], у пациентов с СД 2 продемонстрирована ассоциация тяжести коронарного атеросклероза с содержанием вчСРБ [22], тогда как в когорте недиабетических участников исследования со стабильным течением ИБС эта связь подвергается сомнению [23]. Полученные авторами статьи данные об обратной связи между выраженностью коронарного атеросклероза и уровнем ХС-ЛВП у пациентов с СД 2 находятся в полном соответствии с результатами исследований послед-

них лет, установивших противовоспалительные свойства ЛВП. Так, С. Rueda и соавт. (2017 г.) сообщают о положительном влиянии ЛВП на выживаемость и функциональную активность регуляторных Т-лимфоцитов, призванных контролировать силу воспалительного ответа [24]. Ранее у пациентов с ожирением авторы показали, что сниженный уровень ХС-ЛВП определялся лишь в случае выраженных иммунорегуляторных нарушений на фоне активации системного субклинического воспаления [25]. Кроме того, имеются данные о функциональных изменениях ЛВП при нарушениях углеводного обмена: ЛВП больных СД 2 характеризовались снижением антиапоптотических и противовоспалительных свойств, менее эффективно осуществляли перенос холестерина из макрофагов [26].

Ограничениями данного исследования являются его одномоментный дизайн, относительно небольшая выборка пациентов, что не позволило изучить потенциальные гендерные различия установленных взаимосвязей, а также отсутствие у небольшой части пациентов на момент их включения терапии статинами в схеме лечения.

Заключение

Полученные данные авторов объективизируют различия механизмов накопления и биологического функционирования ЭЖТ и абдоминальной жировой ткани в зависимости от наличия или отсутствия диабетического статуса. При близкой выраженности/распространенности коронарного атеросклероза и прочих равных условиях, включая степень абдоминального ожирения, для пациентов с сочетанием ИБС и СД 2 в сравнении с недиабетическими пациентами с ИБС характерны более значительное накопление ЭЖТ и низкий уровень адипонектина крови. Независимыми маркерами тяжести коронарного атеросклероза являются сниженное содержание в крови ХС-ЛВП и повышенный уровень вчСРБ, но не толщина ЭЖТ. В дальнейшем необходимо проведение проспективных исследований, направленных на поиск у этой категории больных таких схем медикаментозной терапии, которые были бы способны одновременно обеспечить предотвращение избыточного накопления ЭЖТ, ограничение процессов локального и системного хронического воспаления, а также восстановление нормального содержания и нарушенной функции ЛВП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

вчСРБ – С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
ЛВП – липопротеины высокой плотности
ОТ – окружность талии
ОХС – общий холестерин

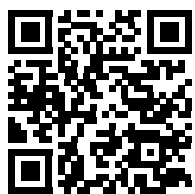
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
ТГ – триглицериды
тЭЖТ – толщина эпикардальной жировой ткани
ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань
GS (Gensini score) – количественный индекс
HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Berg G, Miksztovcz V, Morales C, Barchuk M. Epicardial Adipose Tissue in Cardiovascular Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1127:131-43. DOI:10.1007/978-3-030-11488-6_9
- Li, Liu B, Li Y, et al. Epicardial fat tissue in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc. Diabetol*. 2019;18(1):3. DOI:10.1186/s12933-019-0807-3
- Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11):6300-2. DOI:10.1210/jc.2005-1087
- Iacobellis G, Barbarini G, Letizia C, Barbaro G. Epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease in obese subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(2):332-6. DOI:10.1002/oby.20624

5. Wang CP, Hsu HL, Hung WC, et al. Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(6):876-82. DOI:10.1111/j.1365-2265.2008.03411.x
6. Kim HM, Kim KJ, Lee HJ, et al. Epicardial adipose tissue thickness is an indicator for coronary artery stenosis in asymptomatic type 2 diabetic patients: its assessment by cardiac magnetic resonance. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:83. DOI:10.1186/1475-2840-11-83
7. Uygur B, Celik O, Ozturk D, et al. The relationship between location-specific epicardial adipose tissue volume and coronary atherosclerotic plaque burden in type 2 diabetic patients. *Kardiol Pol*. 2017;75(3):204-12. DOI:10.5603/KP.a2016.0167
8. Seker T, Turkoglu C, Harbaloglu H, Gur M. The impact of diabetes on the association between epicardial fat thickness and extent and complexity of coronary artery disease in patients with non-ST elevation myocardial infarction. *Kardiol Pol*. 2017;75(11):1177-84. DOI:10.5603/KP.a2017.0139
9. Nasri A, Najafian J, Derakhshandeh SM, Madjlesi F. Epicardial fat thickness and severity of coronary heart disease in patients with diabetes mellitus type II. *ARYA Atheroscler*. 2018;14(1):32-7. DOI:10.22122/arya.v14i1.1552
10. Iacobellis G, Assael F, Ribaud MC, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res*. 2003;11(2):304-10. DOI:10.1038/oby.2003.45
11. Li Y, Liu B, Li Y, et al. Epicardial fat tissue in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):3. DOI:10.1186/s12933-019-0807-3
12. Toczyłowski K, Hirmler T, Harasiu D, et al. Plasma concentration and expression of adipokines in epicardial and subcutaneous adipose tissue are associated with impaired left ventricular filling pattern. *J Transl Med*. 2019;17(1):310. DOI:10.1186/s12967-019-2060-7
13. Fernández-Trasancos Á, Guerola-Segura R, Paradelo-Dobarro B, et al. Glucose and Inflammatory Cells Decrease Adiponectin in Epicardial Adipose Tissue Cells: Paracrine Consequences on Vascular Endothelium. *J Cell Physiol*. 2016;231(5):1015-23. DOI:10.1002/jcp.25189
14. Burgeiro A, Fuhrmann A, Cherian S, Espinoza D, Jarak I, Carvalho RA, et al. Glucose uptake and lipid metabolism are impaired in epicardial adipose tissue from heart failure patients with or without diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2016;310(7):E550-64. DOI:10.1152/ajpendo.00384.2015
15. Salazar J, Luzardo E, Mejias JC, et al. Epicardial Fat: Physiological, Pathological, and Therapeutic Implications. *Cardiol Res Pract*. 2016;2016:1291537. DOI:10.1155/2016/1291537
16. Qatanani M., Szwergold NR, Greaves DR, et al. Macrophage-derived human resistin exacerbates adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice. *J Clin Invest*. 2009;119(3):531-9. DOI:10.1172/JCI37273
17. Kleinaki Z, Agouridis AP, Zafeiri M, et al. Epicardial adipose tissue deposition in patients with diabetes and renal impairment: Analysis of the literature. *World J Diabetes*. 2020;11(2):33-41. DOI:10.4239/wjd.v11.i2.33
18. Alexopoulos N, Melek BH, Arepalli CD, et al. Effect of Intensive Versus Moderate Lipid-Lowering Therapy on Epicardial Adipose Tissue in Hyperlipidemic Post-Menopausal Women: A Substudy of the BELLES Trial (Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(19):1956-61. DOI:10.1016/j.jacc.2012.12.051
19. Parisi V, Petraglia L, D'Esposito V, et al. Statin therapy modulates thickness and inflammatory profile of human epicardial adipose tissue. *Int J Cardiol*. 2019;274:326-30. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.06.106
20. Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol B*. 1989;94(2):225-32. DOI:10.1016/0305-0491(89)90337-4
21. Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, et al. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes*. 2002;51(4):1157-65. DOI:10.2337/diabetes.51.4.1157
22. Dehkordi RF. Association of Inflammatory Mediators with Coronary Artery Disease in Diabetic Patients. *J Basic Clin Pathophysiol*. 2015;3(1):47-50. DOI:10.22070/jbcp.2015.167
23. Strang F, Schunkert H. C-Reactive Protein and Coronary Heart Disease: All Said – Is Not It? *Mediators Inflamm*. 2014;2014:757123. DOI:10.1155/2014/757123
24. Rueda CM, Rodríguez-Perea AL, Moreno-Fernandez M, et al. High density lipoproteins selectively promote the survival of human regulatory T cells. *J Lipid Res*. 2017;58(8):1514-23. DOI:10.1194/jlr.M072835
25. Кологривова И.В., Кошельская О.А., Суслова Т.Е., и др. Взаимосвязь факторов воспаления и метаболических параметров при ожирении у пациентов с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(5):27-33 [Kologrivova IV, Koshelskaya OA, Suslova TE, et al. Interplay of inflammation and metabolic factors in comorbid obesity and arterial hypertension of high and very high risk. *Russian J Cardiology*. 2018;23(5):27-33 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-5-27-33
26. Namiri-Kalantari R, Gao F, Chattopadhyay A, et al. The dual nature of HDL: anti-Inflammatory and pro-Inflammatory. *Biofactors*. 2015;41(3):153-9. DOI:10.1002/biof.1205

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.06.2021



OMNIDOCTOR.RU