

О.В. Груздева¹, В.Н. Каретникова^{1,2}, О.Е. Акбашева³, Т.С. Федорова³, Е.В. Белик¹, Е.И. Паличева^{1,2},
Е.Г. Учасова¹, Ю.А. Дылева¹, Н.Г. Бразовская³, О.Л. Барбараш^{1,2}

¹ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово, Российская Федерация

² Кемеровская государственная медицинская академия, Российская Федерация

³ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

Содержание липидов, адипокинов и грелина при развитии инсулинорезистентности у пациентов с инфарктом миокарда

Цель исследования: оценка инсулинорезистентности при инфаркте миокарда. **Пациенты и методы:** в исследование включено 200 пациентов с инфарктом миокарда, у которых на 1-е и 12-е сут госпитализации определяли содержание глюкозы, инсулина, индекс инсулинорезистентности (ИР), показатели липидного профиля, концентрацию адипокинов и грелина. **Результаты:** ИР была выявлена у 77% больных и ассоциировалась с наличием в анамнезе факторов сердечно-сосудистого риска, неблагоприятным клиническим течением заболевания, нарушением липидного обмена. Наиболее информативным маркером оказался уровень свободных жирных кислот. Высокий риск развития ИР связан с возрастанием в 9 раз концентрации свободных жирных кислот в плазме крови. У больных с ИР наблюдается увеличение концентрации лептина, резистина и снижение защитного действия адипонектина. Для концентрации грелина характерны высокая специфичность и чувствительность: их снижение в 4 раза в остром периоде инфаркта миокарда повышает риск развития ИР на 78%. **Выводы:** значимыми факторами риска ИР при инфаркте миокарда наряду с инсулинемией и гликемией является увеличение концентрации свободных жирных кислот и дисбаланс в системе адипокинов на фоне дефицита грелина в остром и раннем восстановительном периодах заболевания. Свободные жирные кислоты и грелин являются перспективными маркерами для стратификации риска развития инсулинорезистентности у больных с инфарктом миокарда.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, инфаркт миокарда, свободные жирные кислоты, адипокины, грелин.

13

Введение

Инсулинорезистентность (ИР) — фактор риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ) [1]. ИР часто манифестирует при ИМ и рассматривается как независимый предиктор госпитальной летальности, позволяющий осуществлять раннюю стратификацию риска повторных острых коро-

нарных событий [1]. В настоящее время не существует единого представления о патогенетических взаимосвязях ИР и осложненного течения ИМ. Поскольку ИР — феномен, в патогенетическом отношении весьма гетерогенный, в качестве его маркеров рассматривают ряд показателей, из которых традиционными являются гиперинсулинемия и гипергликемия [2]. Вместе с тем в качестве перспективных маркеров ИР изучают некоторые

O.V. Gruzdeva¹, V.N. Karetnikova^{1,2}, O.E. Akbasheva³, T.S. Fedorova³, E.V. Belik¹, E.I. Palicheva^{1,2},
E.G. Uchasova¹, Yu.A. Dyleva¹, N.G. Brazovskaya³, O.L. Barbarash^{1,2}

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

² Kemerovo State Medical Academy, Russian Federation

³ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Lipid, Adipokine and Ghrelin Concentrations in Myocardial Infarction Patients with Insulin Resistance

Aim. The estimate insulin resistance in myocardial infarction. **Patients and methods.** The study involved 200 patients with myocardial infarction, in which on the 1st and 12th day of hospitalization measured glucose, insulin, insulin resistance index (IR), lipid profile, the concentration of adipokines and ghrelin. **Results.** IR was detected in 77% of patients and was associated with a history of factors of cardiovascular risk, adverse clinical course of the disease, lipid disorders. The most important marker was the level of free fatty acids. High risk associated with increased in 9 times the concentration of free fatty acids in blood plasma. Patients with IR observed increased concentrations of leptin, resistin, and reduced the protective effect of adiponectin. The high specificity and sensitivity characteristic of the concentration of ghrelin: its reduction by 4 times in the acute phase of myocardial infarction increases the risk of MI by 78%. **Conclusions.** Significant risk factors for MI myocardial infarction, along with insulinemia and glycemia, is to increase the concentration of free fatty acids and the disbalance in the system adipokines against deficiency of ghrelin in acute and early recovery periods of the disease. Free fatty acids and ghrelin are promising markers to stratify the risk of insulin resistance in patients with myocardial infarction.

Key words: insulin resistance, myocardial infarction, free fatty acids, adipokines, ghrelin.

показатели липидного метаболизма [3], роль которых при сердечно-сосудистых заболеваниях является общепризнанной. Существуют данные о том, что свободные жирные кислоты (СЖК), нарушая действие инсулина на гепатоциты и миоциты, блокируют транспорт глюкозы, что приводит к гипергликемии и формированию ИР [4]. Кроме того, в настоящее время активно обсуждают гипотезу о том, что ряд медиаторов жировой ткани и эндокринных клеток желудка могут иметь большое значение для регуляции липидного обмена и развития ИР [5, 6]. Из литературных источников известно, что такие адипокины, как лептин, резистин и адипонектин, участвуют в регуляции синтеза и секреции инсулина [5]. Имеющиеся немногочисленные данные о важной роли грелина в регуляции углеводного и липидного обмена, а также энергетического гомеостаза, позволяют предполагать его участие в формировании ИР [6]. Несмотря на активное изучение ряда показателей ИР, поиск и внедрение новых подходов к оценке ИР для прогнозирования риска развития ИМ и его осложнений остаются актуальными.

Цель исследования: установить наиболее информативные показатели липидного обмена и адипокинового статуса для оценки инсулинорезистентности при инфаркте миокарда.

14

Пациенты и методы

Участники исследования

В исследование было включено 200 пациентов (130 мужчин и 70 женщин) в возрасте $61,4 \pm 1,12$ лет с диагнозом ИМ с подъемом сегмента ST.

Критерии включения в исследование:

- наличие болевого синдрома в грудной клетке ангинозного характера продолжительностью более 20 минут, не купирующегося приемом нитроглицерина;
- наличие признаков субэпикардального повреждения: элевация сегмента ST на ЭКГ;
- повышение содержания кардиоспецифических маркеров: креатинфосфокиназы МВ (КФК-МВ), тропонина Т;
- согласие пациента на проведение исследования.

Критерии исключения из протокола исследования:

- наличие сахарного диабета 2-го типа;
- тяжелые заболевания, влияющие на прогноз (анемия, почечная и печеночная недостаточность, онкологические и инфекционно-воспалительные заболевания в период обострения, аутоиммунные заболевания).

Верификацию диагноза проводили на основании клинических, электрокардиографических (ЭКГ), эхокардиографических (ЭхоКГ) и биохимических характеристик этого заболевания (Всероссийское научное общество кардиологов, ВНОК; 2007).

Методы исследования

Оценка уровня ИР проводилась на 1-е и 12-е сут госпитализации с помощью структурной математической модели на основе определения инсулина и глюкозы плазмы натощак с вычислением индекса QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index). Его определяли по формуле:

$$\text{QUICKI} = 1 / [\log (I_0) + \log (G_0)],$$

где I_0 — базальная инсулинемия (мМЕ/мл), G_0 — базальная гликемия (мг/дл).

По данным А. Katz и соавт. (2000), среднее значение QUICKI, равное $0,382 \pm 0,007$, соответствует нормальной тканевой чувствительности к инсулину; значение QUICKI равное $0,331 \pm 0,010$ и $0,304 \pm 0,007$ — умеренной и выраженной степени тканевой ИР [2]. С учетом индекса все пациенты были разделены на 2 группы:

- первую группу составили 46 человек (23% обследуемых лиц) с нормальной тканевой чувствительностью к инсулину;
- во вторую группу вошли 154 пациента (77%), у которых индекс QUICKI соответствовал умеренной и выраженной степени тканевой ИР.

Клиническая характеристика пациентов обеих групп представлена в табл. 1.

Пациенты были сопоставимы по полу и возрасту. В группе пациентов с ИР чаще встречались такие факторы сердечно-сосудистого риска, как артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, избыточная масса тела и отягощенный по ИБС семейный анамнез. Также среди пациентов с ИР в анамнезе фиксировали больше случаев стенокардии и хронической сердечной недостаточности. Наличие ИР у пациентов с ИМ было ассоциировано с преобладанием Q-образующего ИМ передней стенки левого желудочка. Среди госпитальных осложнений ИМ у пациентов с ИР часто встречались II класс острой сердечной недостаточности, нарушения ритма сердца и ранняя постинфарктная стенокардия. Число курящих больных в обеих группах составило около 50% от общего числа обследованных.

Лечение ИМ проводили с учетом рекомендаций ВНОК (2007). Всем пациентам при отсутствии противопоказаний в период пребывания в стационаре была назначена комбинированная коронаролитическая, антитромботическая терапия, включающая ацетилсалициловую кислоту, клопидогрель, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антиангинальные препараты в соответствии со стандартной практикой; статины получали 20% больных. В качестве реперфузионной терапии у 181 (90,5%) наблюдаемого применяли первичное чрескожное коронарное вмешательство на инфаркт-зависимой артерии, у 12 (6%) — системный тромболитический стрептокиназой в дозе 1,5 млн МЕ, у 7 (3,5%) — консервативную терапию ИМ.

В контрольную группу вошли 33 человека без заболеваний сердечно-сосудистой системы, сопоставимые по возрасту и полу с пациентами основной группы.

На 1-е и 12-е сут после развития ИМ в сыворотке крови определяли содержание глюкозы, инсулина и С-пептида с помощью тест-систем фирмы «BCM Diagnostics» (Германия). Концентрации СЖК, общего холестерина (ХС), триацилглицеролов (ТАГ), холестерина липопротеинов низкой (ХС-ЛПНП), очень низкой (ХС-ЛПОНП) и высокой плотности (ХС-ЛПВП), аполипопротеинов В и A_1 оценивали с помощью тест-систем фирмы «Thermo Fisher Scientific» (Финляндия) на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab 30i» (Финляндия). Содержание адипокинов (лептина, адипонектина, резистина и грелина) определяли с использованием тест-систем фирмы «Bachem Group» (США) и «Immundiagnostik AG» (Германия).

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.1 и «SPSS 17.0 for Windows». Результаты представлены в виде медианы (Me) и значений 25-го и 75-го квартилей (Me:Q1;Q3). Использовали непараметрические критерии Манна–Уитни и Вилкоксона для ко-

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с инфарктом миокарда

Показатели	Пациенты без инсулинорезистентности (n = 46)	Пациенты с инсулинорезистентностью (n = 154)	p
QUICKI, (Ме:Q1;Q3)	0,380 (0,378;0,384)	0,308 (0,306;0,310)	0,025
Мужчины, n (%)	29 (63,00)	90 (58,41)	0,208
Возраст, годы	58,15 (44,00;73,5)	59,43 (48,01;72,10)	0,070
Индекс массы тела	25,86 (23,21;30,10)	29,97 (26,91;34,55)	0,045
Избыточная масса тела, n (%)	14 (30,41)	117 (75,91)	0,017
Артериальная гипертензия, n (%)	18 (39,11)	93 (60,40)	0,030
Гиперхолестеринемия, n (%)	18 (39,10)	80 (51,91)	0,023
Курение, n (%)	23 (50,01)	75 (48,70)	0,350
Отягощенный семейный анамнез по ишемической болезни сердца, n (%)	15 (32,60)	66 (42,86)	0,045
Клиническая картина стенокардии до развития инфаркта миокарда, n (%)	28 (60,87)	83 (53,90)	0,540
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	8 (17,39)	52 (33,76)	0,042
Острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторные ишемические атаки в анамнезе, n (%)	5 (10,87)	9 (5,84)	0,680
Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе, n (%)	23 (50,00)	60 (38,96)	0,047
Инфаркт миокарда:			
• Q-образующий	34 (74,00)	130 (84,40)	0,045
• Q-необразующий	12 (26,00)	24 (15,60)	0,056
Локализация инфаркта миокарда:			
• задний	9 (19,61)	60 (38,96)	0,032
• задний с захватом правого желудочка	3 (6,50)	9 (5,80)	0,562
• передний	12 (26,00)	69 (44,81)	0,035
• циркулярный	0	0	
Острая левожелудочковая недостаточность при поступлении (Killip), n (%):			
• I	29 (63,00)	84 (54,51)	0,032
• II	9 (19,60)	44 (28,60)	0,034
• III	6 (13,00)	25 (16,30)	0,081
• IV	2 (4,40)	1 (0,60)	0,528
Нарушения ритма, n (%)	3 (6,50)	60 (38,96)	0,020
Ранняя постинфарктная стенокардия, n (%)	2 (4,40)	15 (9,70)	0,035
Рецидив инфаркта миокарда (за период лечения в стационаре), n (%)	1 (2,20)	7 (3,50)	0,500

личественных данных с распределением, отличным от нормального. Анализ различия частот в двух независимых группах проводили при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью. Выявление наиболее информативных показателей в оценке развития ИР с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) выполняли методом пошагового логистического регрессионного анализа и построением характеристической ROC-кривой (receiver operating characteristic) с определением ее площади (AUC). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

В группе больных с ИР наблюдалось повышение концентрации глюкозы в 1–12-е сут исследования. Нарушение толерантности к глюкозе при ИМ характеризовалось возрастанием постпрандиального уровня глюкозы в 1,5 раза, инсулина — в 1,4 раза и С-пептида — в 1,9 раза относительно показателей практически здоровых лиц (табл. 2). Частота обнаружения ИР среди обследованных пациентов с ИМ составила 77%. У пациентов с ИМ без ИР уровень глюкозы был незначительно увеличен на 1-е и 12-е сут на фоне нормального содержания инсулина и С-пептида (см. табл. 2).

ИР при ИМ была ассоциирована с более выраженными нарушениями липидного метаболизма по сравнению с пациентами, у которых ИМ протекал без признаков ИР. Так, в группе пациентов с ИР на 1-е сут заболевания

наблюдалось статистически значимое увеличение концентрации общего ХС, ТАГ, ХС-ЛПНП, апо-В, индекса апо-В/апо-А1 и снижение ХС-ЛПВП и апо-А по сравнению со значениями пациентов без ИР и лиц из контрольной группы (табл. 3). Наиболее интенсивно изменялся уровень СЖК: у больных с ИР установлено повышение концентрации СЖК в 9 раз на 1-е сут, в группе пациентов без ИР — в 6 раз, при этом отмечены статистически значимые различия между группами больных (см. табл. 3). К 12-м суткам заболевания у пациентов обеих групп наблюдали снижение концентрации СЖК по сравнению с 1-ми сут, но показатели оставались выше значений контрольной группы более чем в 2 раза.

Нарушения углеводного и липидного метаболизма, тесно связанные с ИР, могут быть опосредованы дисбалансом адипокинов. При анализе параметров адипокинового статуса на 1-е и 12-е сут исследования установлено, что концентрация лептина в сыворотке крови больных с ИР возрастала в среднем в 1,5 и 2 раза по сравнению с показателями лиц контрольной группы и больных без ИР ($p < 0,05$), соответственно (табл. 4). При этом на фоне ИР повышение уровня лептина отмечено в течение всего периода наблюдения, в то же время у пациентов с ИМ без ИР к 12-му дню мониторинга происходило снижение концентрации лептина по сравнению с показателями в 1-е сут.

Содержание резистина в группе пациентов с ИМ и ИР было увеличено в среднем в 1,4 раза на протяжении госпитального периода, в то время как у пациентов без ИР концентрация резистина не отличалась от показателей контрольной группы.

Таблица 2. Базальный и постпрандиальный уровень маркеров инсулинорезистентности на 1-е и 12-е сут развития инфаркта миокарда (Ме:Q1;Q3)

Показатели	Контрольная группа (n =33)		Пациенты с инфарктом миокарда без инсулинорезистентности (n =46)			Пациенты с инфарктом миокарда в сочетании с инсулинорезистентностью (n =154)		
	Базальный уровень	Постпрандиальный уровень	1-е сут	12-е сут		1-е сут	12-е сут	
				Базальный уровень	Постпрандиальный уровень		Базальный уровень	Постпрандиальный уровень
Глюкоза, ммоль/л	4,40 (3,60;5,50)	4,38 (3,40;5,80)	6,20 (5,51;8,10)*	5,60 (5,01;6,20)**	5,80 (4,91;6,80)	6,70 (5,81;8,10)*	6,00 (4,80;7,01)	6,70 (5,81;8,11)#
Инсулин, мМЕ/мл	12,50 (8,70;18,50)	28,12 (4,80;43,20)	12,71 (2,51;19,80)	12,52 (2,61;15,23)	26,72 (2,37;41,01)	14,11 (8,61;21,0)	15,32 (10,52;22,50)	38,55 (4,72;63,60)* # &
С-пептид, нг/мл	1,20 (0,73;1,87)	1,78 (0,73;1,98)	1,03 (0,35;1,79)	1,01 (0,50;1,41)	2,43 (0,81;3,43)	1,01 (0,68;1,46)	1,75 (0,72;1,95)** #	3,51 (1,06;6,74)* &

Примечание. * — статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$); ** — статистически значимые различия показателей на 1-е и 12-е сут ($p \leq 0,05$); # — статистически значимые различия между группами на 1-е сут; & — статистически значимые различия между группами на 12-е сут.

Таблица 3. Показатели липидного профиля у пациентов с инфарктом миокарда в динамике госпитального периода (Ме:Q1;Q3)

Показатели	Контрольная группа (n =33)	Пациенты с инфарктом миокарда без инсулинорезистентности (n =46)		Пациенты с инфарктом миокарда в сочетании с инсулинорезистентностью (n =154)	
		1-е сут	12-е сут	1-е сут	12-е сут
Общий ХС, ммоль/л	4,30 (3,51;6,10)	4,71 (3,91;6,45)	4,35 (3,90;5,00)	6,00 (5,21;7,01)* #	5,80 (4,90;7,01)#
ТАГ, ммоль/л	1,13 (0,78;1,23)	1,15 (0,88;1,35)	1,83 (1,37;2,28)**	1,85 (1,31;2,51)* #	2,14 (1,48;2,97)**
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,31 (1,02;1,72)	1,02 (0,82;1,17)	1,02 (0,83;1,24)	0,98 (0,74;1,30)*	0,96 (0,80;1,13)*
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,03 (1,51;2,55)	2,13 (1,53;2,57)	2,45 (1,81;3,90)	3,10 (2,49;3,63)* #	3,35 (2,64;4,26)** #
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,44 (0,33;0,53)	0,52 (0,40;0,61)	0,83 (0,62;1,04)**	0,84 (0,59;1,14)* #	0,97 (0,67;1,35)**
Апо-В, г/л	1,02 (0,76;1,25)	1,00 (0,78;1,26)	1,28 (1,05;1,38)**	1,26 (1,07;1,51)* #	1,42 (1,04;1,69)**
Апо-А ₁ , г/л	1,43 (1,29;1,73)	1,05 (0,93;1,49)*	1,54 (1,19;1,75)**	1,27 (1,15;1,43)*	1,28 (1,14;1,51)
Апо-В/Апо-А ₁	0,71 (0,59;1,01)	0,90 (0,72;1,16)	0,81 (0,69;1,09)	0,97 (0,81;1,25)*	0,94 (0,77;1,31)#
СЖК, ммоль/л	0,20 (0,10;1,10)	1,20 (0,81;1,86)*	0,50 (0,43;0,69)**	1,80 (1,42;2,13)* #	0,57 (0,41;0,91)**

Примечание. * — статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$); ** — статистически значимые различия показателей на 1-е и 12-е сут ($p \leq 0,05$); # — статистически значимые различия показателей между исследуемыми группами ($p \leq 0,05$). ХС — холестерин, ТАГ — триацилглицеролы, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности, Апо-А, апо-В — апопротеины А и В, СЖК — свободные жирные кислоты.

Таблица 4. Динамика концентрации адипокинов и грелина у пациентов с инфарктом миокарда в госпитальном периоде (Ме:Q1;Q3)

Показатели	Контрольная группа (n =33)	Пациенты с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (n =200)			
		Пациенты без инсулинорезистентности (n =46)		Пациенты с инсулинорезистентностью (n =154)	
		1-е сут	12-е сут	1-е сут	12-е сут
Лептин, нг/мл	6,98 (4,50;9,75)	10,82 (8,01;25,91)*	9,20 (7,27;13,0)**	15,44 (8,62;30,07)*	15,62 (8,37;25,29)&
Резистин, нг/мл	7,00 (3,81;9,82)	6,64 (3,82;11,15)	6,86 (3,74;10,51)	9,94 (8,48;10,78)* #	9,19 (7,98;12,08)&
Адипонектин, мг/мл	11,35 (7,30;13,51)	11,35 (9,71;16,56)	12,20 (9,81;17,01)	9,88 (8,41;15,20)* #	9,90 (8,34;14,71)&
Грелин, нг/мл	55,20 (31,61;90,21)	18,36 (18,14;18,43)*	18,21 (17,89;18,73)	15,07 (13,81;17,59)* #	14,97 (13,57;17,61)&

Примечание. * — статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$); ** — статистически значимые различия показателей на 1-е и 12-е сут ($p \leq 0,05$); # — статистически значимые различия между группами на 1-е сут; & — статистически значимые различия между группами на 12-е сут.

Концентрация адипонектина у пациентов с ИМ и ИР была снижена по сравнению с контрольной группой, в то время как у пациентов с сохраненной тканевой чувствительностью к инсулину практически не отличалось от параметров здоровых лиц.

У пациентов с ИМ и нормальной тканевой чувствительностью к инсулину концентрация адипонектина практически не отличалась от показателей лиц контрольной группы.

Наряду с дисбалансом в системе адипокинов ведущей причиной развития ИР при ИМ может выступать изменение уровня грелина, обладающего регуляторны-

ми кардиоваскулярными и иммуотропными эффектами. При анализе результатов настоящего исследования было установлено, что в отличие от других исследуемых показателей концентрация грелина существенно снижалась. У пациентов с ИМ в отсутствие и при наличии ИР концентрация грелина на 1-е сут была ниже контрольных значений в 3,0 и 3,7 раза, соответственно (по сравнению со здоровыми лицами). При этом отмечены статистически значимые различия между группами пациентов с ИМ. Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о наличии у пациентов с ИМ обратной зависимости между уровнем грелина и СЖК ($r = -0,48$; $p = 0,007$); грелина

Таблица 5. Отношение шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (ДИ) и площадь под характеристической ROC-кривой (AUG) при развитии инсулинорезистентности в госпитальном периоде инфаркта миокарда

Показатели	1-е сут				12-е сут			
	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>	AUG	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>	AUG
Глюкоза, ммоль/л	1,17	0,97–1,40	0,090	0,58	2,80	1,66–4,73	0,000	0,79
Инсулин, мМЕ/мл	1,10	1,04–1,17	0,002	0,76	3,65	1,79–7,41	0,000	0,98
С-пептид, нг/мл	1,08	0,72–1,62	0,710	0,58	2,10	1,02–4,33	0,040	0,64
СЖК, мкмоль/л	2,90	1,38–6,11	0,005	0,70	1,82	0,60–5,51	0,290	0,56
Адипонектин, мг/мл	0,94	0,88–1,01	0,110	0,61	0,97	0,91–1,02	0,230	0,63
Лептин, нг/мл	1,01	0,98–1,05	0,380	0,57	1,06	1,01–1,11	0,020	0,66
Резистин, нг/мл	0,96	0,90–1,03	0,240	0,66	0,91	0,85–0,99	0,120	0,70
Грелин, нг/мл	0,22	0,09–0,52	0,000	0,87	0,57	0,42–0,76	0,000	0,82

Примечание. *p* – статистически значимые различия по сравнению с группой больных без ИР (*p* ≤ 0,05).

и лептина (*r* = -0,4; *p* = 0,003); грелина и инсулина (*r* = -0,54; *p* = 0,002); грелина и глюкозы (*r* = -0,31; *p* = 0,002).

Наиболее информативными маркерами ИР среди показателей углеводного метаболизма были концентрации глюкозы, инсулина и С-пептида, измеренные на 12-е сут развития ИМ. Увеличение содержания глюкозы и инсулина повышало риск ИР в 2,8 и 3,65 раза, соответственно, а С-пептида — в 2 раза. Из параметров липидного обмена только концентрация СЖК имела независимую связь с развитием ИР при ИМ. Повышение уровня СЖК в 1-е сут на 1 ммоль/л увеличивало шансы развития ИР в 2,9 раза. Однако этот показатель не отличался высокой диагностической специфичностью и чувствительностью, что отражает площадь под кривой (AUG), равная 0,7, и соответствующая среднему качеству модели (табл. 5). В связи с этим было проведено исследование диагностической чувствительности СЖК при сочетании этого показателя с другими маркерами. При совместном использовании показателей СЖК и инсулина площадь под кривой AUG увеличивалась до 0,93, что соответствует отличному качеству математической модели.

Такие показатели, как адипонектин, лептин, резистин, не обладали существенной диагностической значимостью для выявления ИР у больных ИМ (см. табл. 5). По площади под кривой наиболее чувствительным и специфичным маркером ИР оказался грелин, особенно в ранние сроки ИМ. Низкий уровень грелина на 1-е сут ИМ увеличивал шансы развития ИР на 78%. Определение грелина в комбинации с СЖК увеличивало их диагностическую значимость в отношении ИР. При комбинации этих показателей, определенных в ранние сроки развития ИМ, площадь под кривой составила 0,86, что соответствует хорошему качеству модели.

Таким образом, одним из значимых факторов развития ИР при ИМ наряду с инсулинемией и гликемией является дислипидемия, характеризующаяся высокой концентрацией СЖК, а также дисбаланс в системе лептин–резистин–адипонектин на фоне дефицита грелина в остром и раннем восстановительном периоде заболевания.

Обсуждение

Изучение механизмов развития ИР при патологических процессах, в т.ч. при ИМ, представляет собой актуальную проблему. По данным P.J. Stubbs и соавт. (2006), наличие ИР у пациентов с ИМ имеет прогностическую ценность в отношении развития неблагоприятного исхода заболевания в течение 3-летнего периода наблюдения [7]. Манифестация ИР в ранней фазе ИМ является одной из характерных ответных реакций организма на катехоламиновый стресс

[7]. По результатам настоящего исследования, наличие ИР было впервые установлено у 77% пациентов с ИМ в госпитальном периоде ИМ (см. табл. 1). При этом ИР была сопряжена с более тяжелым течением госпитального периода заболевания, о чем свидетельствуют высокая частота выявления Q-образующего ИМ с обширным повреждением миокарда и наличие госпитальных осложнений.

В рамках настоящего исследования для диагностики ИР использовали традиционные маркеры: концентрацию инсулина и глюкозы в сыворотке крови больных ИМ, а также определение индекса ИР [2]. Выявленная базальная и постпрандиальная гипергликемия, высокий постпрандиальный уровень инсулина и С-пептида в крови в раннем восстановительном периоде, сниженный индекс QUICKI указывали на наличие ИР. При этом увеличение концентрации глюкозы и инсулина сопровождалось повышением риска развития ИР в 2,8 и 3,65 раза, соответственно, а С-пептида — в 2 раза (см. табл. 5). Полученные результаты можно расценивать как следствие дисфункции поджелудочной железы и нарушения β-адренергической регуляции метаболизма глюкозы в гепатоцитах в условиях катехоламинового стресса.

ИР у пациентов с ИМ была ассоциирована с кластером кардиоваскулярных факторов риска, включающих артериальную гипертензию, избыточную массу тела и дислипидемию, характеризующуюся обогащением плазмы крови ХС-ЛПОНП, ТАГ и снижением концентрации ХС-ЛПВП (см. табл. 3). Кроме того, у пациентов с ИР наблюдалось резкое повышение концентрации СЖК в плазме крови, которое мы рассматривали как неблагоприятный показатель избыточной активации липолиза, нарушения энергетического гомеостаза в кардиомиоцитах и манифестации ИР при ИМ. Высказанное предположение подтверждают результаты логистического регрессионного анализа: среди всех маркеров липидного спектра только концентрация СЖК имела тесную связь с наличием ИР при ИМ (см. табл. 5). Повышение содержания СЖК в остром периоде заболевания было ассоциировано с трехкратным увеличением шансов развития ИР. Сочетанное определение концентрации СЖК и инсулина в остром периоде ИМ сопровождалось улучшением диагностической значимости показателя СЖК, что с патогенетической точки зрения весьма логично. СЖК способны стимулировать секрецию инсулина β-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы, уменьшать его печеночный клиренс, нарушать рецепторный и пострецепторный сигналинг инсулина, что в конечном итоге способствует прогрессированию постпрандиальной гиперинсулинемии и ИР [8].

Существенную роль в патогенезе ИР играют адипокины — важнейшие регуляторы энергетического метабо-

лизма, модулирующие синтез и секрецию инсулина [9]. Для исследования роли адипокинового статуса нами были выбраны маркеры, различающиеся по механизму действия по отношению к инсулину: лептин и резистин выступают в роли медиаторов-индукторов ИР, а адипонектин, напротив, повышает чувствительность тканей к инсулину [9]. Низкое содержание адипонектина, обнаруживаемое при диабете, метаболическом синдроме и ИБС, может способствовать ИР [9].

Результаты исследования свидетельствуют о повышении уровня адипокинов, усиливающих ИР (см. табл. 4). Высокие концентрации лептина и резистина в крови на протяжении всего госпитального периода ИМ были связаны с увеличением индекса ИР. Известно, что лептин в супрафизиологических дозах *in vitro* блокирует взаимодействие инсулина с рецептором на мембране клеток, что сопровождается нарушением инсулин-опосредованного транспорта глюкозы, гипергликемией и усилением ИР [10]. Кроме того, согласно данным L. Оrie и соавт., высокие концентрации лептина усиливают окисление СЖК, приводят к накоплению диацилглицеролов, которые, в свою очередь, также инициируют ИР [11]. Другой адипокин — резистин — является антагонистом инсулина [12]. Резистин угнетает инсулин-опосредованный захват глюкозы тканями-мишенями, а также уменьшает потребление жирных кислот и их метаболизм в скелетных мышцах посредством активации аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы [12]. В целом повышенные концентрации указанных адипокинов может оказать негативное влияние на синтез, секрецию и клеточный сигналинг инсулина, что, вероятно, потенцирует ИР при ИМ.

В отличие от лептина и резистина, концентрация адипонектина, обладающего протекторными свойствами, снижалась на всем протяжении госпитального периода ИМ, особенно у пациентов с ИР. Адипонектин, как известно, нейтрализует липотоксическое действие СЖК, инициирующих эндотелиальную дисфункцию и ИР [13]. По-видимому, при ИМ снижение уровня адипонектина способствовало реализации липотоксического эффекта СЖК, что, безусловно, благоприятствует развитию и поддержанию ИР. Данное предположение подтверждают результаты корреляционного анализа, свидетельствующие о наличии обратной зависимости между уровнем СЖК и адипонектина ($r = -0,4$ $p=0,002$).

В последнее время в патогенезе ИР активно обсуждается роль грелина — гастроинтестинального эндокринного пептида, важного регулятора секреции гормона роста, индукции приема пищи и энергетического гомеостаза [14]. Установлено также, что кардиомиоциты способны синтезировать грелин, который оказывает различные протективные эффекты, в частности подавляет апоптоз кардиомиоцитов, эндотелиальных клеток и улучшает функционирование левого желудочка при ишемии/реперфузии [14].

Известно, что грелин модулирует секрецию инсулина и в силу этого рассматривается как перспективный молекулярный маркер ИР. Показано, что грелин способствует экспрессии α - и β -субъединиц рецептора инсулина. В то же время инсулин в концентрациях 1–10 нм/л ингибирует базальную и стимулированную норадреналином секрецию грелина, но не влияет на экспрессию матричной РНК гормона [15]. У детей с ожирением концентрация грелина оказалась снижена по сравнению с таковой у детей с нормальным метаболизмом, при этом грелин имел тесную положительную связь с индексом НОМА-ИР независимо от антропометрических и метаболиче-

ских параметров синдрома ИР. Кроме того, у пациентов с сахарным диабетом терапия метформином, улучшающим тканевую чувствительность к инсулину, сопровождалась увеличением содержания грелина в крови [16]. В данном исследовании концентрация грелина была существенно снижена у пациентов с ИМ на протяжении всего госпитального периода, причем у пациентов с ИР изменения носили более выраженный характер. Ранее показано снижение уровня грелина у пациентов с ИМ, что, по мнению авторов, обусловлено усиленным связыванием грелина с рецептором при ишемии/реперфузии [17]. Мы предполагаем, что при ИМ подавление секреции грелина может быть обусловлено также дисбалансом в системе адипокинов, сопровождающимся дисфункцией инсулин-секретирующих клеток поджелудочной железы, нарушением липидного метаболизма и манифестацией ИР. Предположение подтверждают результаты экспериментальных исследований, продемонстрировавшие антагонистические отношения между лептином и грелином [18], способность инсулина и СЖК в высоких концентрациях блокировать секрецию грелина [6], а также результаты корреляционного анализа, установившие для пациентов с ИМ отрицательные зависимости между уровнем грелина и лептином ($r = -0,4$; $p = 0,003$), инсулином ($r = -0,54$; $p = 0,002$) и СЖК ($r = -0,48$; $p = 0,007$). Кроме того, как оказалось, содержание грелина было более информативным показателем ИР по сравнению с традиционными маркерами ИР и параметрами адипокинового статуса как в остром, так и раннем восстановительном периоде ИМ (см. табл. 5). Следует отметить высокую диагностическую чувствительность и специфичность грелина как маркера ИР при ИМ (82–87%). По своей диагностической значимости грелин превосходил инсулин в остром периоде ИМ, а комбинация оценки грелина с СЖК улучшала их диагностическую значимость в отношении ИР.

Заключение

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы.

- Инсулинорезистентность наблюдается у 77% больных с ИМ и ассоциирована с наличием в анамнезе факторов сердечно-сосудистого риска, неблагоприятным клиническим течением заболевания, нарушением липидного обмена.
- Среди показателей липидного метаболизма для выявления ИР у пациентов с ИМ наибольший диагностический интерес представляет определение СЖК. Повышение концентрации СЖК в 9 раз у больных в остром периоде ИМ повышает риск нарушения тканевой чувствительности к инсулину в среднем в 3 раза. Диагностическая ценность определения СЖК для оценки риска развития ИР у больных ИМ возрастает при их определении в комбинации с инсулином и грелином.
- Адипокиновый дисбаланс при ИМ, проявляющийся увеличением концентрации лептина и резистина, нарушающих тканевую чувствительность к инсулину, и снижением защитного действия адипонектина, сопровождается формированием ИР.
- Наиболее информативным показателем с высокой специфичностью и чувствительностью для выявления ИР в остром периоде ИМ является концентрация грелина. Снижение в 4 раза содержания грелина повышает риск развития ИР на 78%.

REFERENCES

- Lazzeri C., Sori A., Chiostrì M., Gensini G.F., Valente S. Prognostic role of insulin resistance as assessed by homeostatic model assessment index in the acute phase of myocardial infarction in non-diabetic patients submitted to percutaneous coronary intervention. *Eur J Anaesthesiol.* 2009; 26: 856–862.
- Katz A., Nambi S.S., Mather K., Baron A.D., Follmann D.A., Sullivan G., Quon M.L. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 2402–2410.
- Gruzdeva O., Uchasova E., Dyleva Y., Belik E., Kashtalap V., Barbarash O. Relationship between free fatty acids, insulin resistance markers, and oxidized lipoproteins in myocardial infarction and acute left ventricular failure. *Diabetes, Metabol. Syndr. & Obesity: Targets & Therapy.* 2013; 6: 103–111.
- Rask-Madsen C., Kahn C. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012; 32: 2052–2059.
- Dunmore S., Brown J. The role of adipokines in β -cell failure of type 2 diabetes. *J. Endocrinol.* 2013; 216: 37–45.
- Varela L., Vázquez M., Cordido F., Nogueiras R., Vidal-Puig A., Dieguez C., Lopez M. Ghrelin and lipid metabolism: key partners in energy balance. *J. Mol. Endocrinol.* 2011; 46: 43–63.
- Stubbs P., Nishio K., Shigemitsu M., Kusuyama T., Fukui T., Kawamura K., Itoh S., Konno N., Katagiri T. Insulin resistance in nondiabetic patients with acute myocardial infarction. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2006; 7 (2): 54–60.
- Leclercq I., Da Silva Morais A., Schroyen B., Van Hul N., Geerts A. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: mechanisms and consequences. *J. Hepatol.* 2007; 47: 142–156.
- Deng Y., Scherer P. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* 2010; 1212: 1–19.
- Koh K., Park S., Quon M. Leptin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *Circulation.* 2008; 117: 3238–3249.
- Opie L. Metabolic management of acute myocardial infarction comes to the fore and extends beyond control of hyperglycemia. *Circulation.* 2008; 117: 2172–2177.
- Pichi S. Resistin down-regulates insulin-mediated glucose uptake by target tissues. *Endocr. Res.* 2010; 23: 132–137.
- Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N., Hara K., Ueki K., Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* 2006; 116: 1784–1792.
- Lee H., Wang G., Englander E., Kojima M., Greeley G. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: Enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations. *Endocrinology.* 2002; 143: 185–190.
- Pacifico L., Poggiogalle E., Costantino F., Anania C., Ferraro F., Chiarelli F., Chiesa C. Acylated and nonacylated ghrelin levels and their associations with insulin resistance in obese and normal weight children with metabolic syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2009; 161: 861–870.
- Doogue M., Begg E., Moore M., Lunt H., Pemberton C. et al. Metformin increases plasma ghrelin in Type 2 diabetes. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 68: 875–882.
- Granata R., Isgaard J., Alloati G., Ghigo E. Cardiovascular actions of the ghrelin gene-derived peptides and growth hormone-releasing hormone. *Exp. Biol. Med.* 2011; 236: 505–514.
- Dixit V., Schaffer E., Pyle R. Ghrelin inhibits leptin and activation induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T-cells. *J. Clin. Invest.* 2004; 114: 57–66.

FOR CORRESPONDENCE

Barbarash Ol'ga Leonidovna, PhD, Professor, Director of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases SB RAMS, Head of Multifocal Atherosclerosis Department Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases SB RAMS, Head of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical Academy
Address: 650002, Kemerovo, Sosnovy Blvd., 6; **tel.:** (3842) 64-33-08, **e-mail:** barbol@cardio.kem.ru

Gruzdeva Ol'ga Viktorovna, PhD, Department of Diagnostics of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases SB RAMS
Address: 650002, Kemerovo, Sosnovy Blvd., 6; **tel.:** (3842) 64-05-53, **e-mail:** gruzov@cardio.kem.ru

Karetnikova Viktoriya Nikolaevna, PhD, Head of the Laboratory of Blood Circulation Pathology of Multifocal Atherosclerosis, Department of Multifocal Atherosclerosis Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases SB RAMS, Professor, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical
Address: 650002, Kemerovo, Sosnovy Blvd., 6; **tel.:** (3842) 64-05-53, **e-mail:** tori1071@mail.ru

Akbasheva Ol'ga Evgen'evna, PhD, Associate Professor, Department of Biochemistry, Siberian State Medical University
Address: 634050, Tomsk, Moscow path, 6; **tel.:** (3822) 42-09-22, **e-mail:** akbashoe@yandex.ru

Palicheva Elena Ivanovna, PhD, Senior Research Worker, Department of Diagnostics of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases SB RAMS, Associate Professor, Department of Biochemistry, Kemerovo State Medical Academy
Address: 650002, Kemerovo, Sosnovy Blvd., 6; **tel.:** (3842) 64-05-53, **e-mail:** palichevaelena@rambler.ru

Belik Ekaterina Vladimirovna, Junior Research Worker, Department of Diagnostics of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases SB RAMS
Address: 650002, Kemerovo, Sosnovy Blvd., 6; **tel.:** (3842) 64-05-53, **e-mail:** sionina.ev@mail.ru

Brazovskaya Nataliya Georgievna, PhD, Senior Lecturer, Department of Medical and Biological Cybernetics, Siberian State Medical University
Address: 634050, Tomsk, Moscow path, 6; **tel.:** (3822) 42-09-22, **e-mail:** brand@mail.ru

Fedorova Tat'yana Sergeevna, PhD, Associate Professor, Department of Biochemistry, Siberian State Medical University.
Address: 634050, Tomsk, Moscow path, 6; **tel.:** (3822) 42-09-22, **e-mail:** akbashoe@yandex.ru

Uchasova Evgeniya Gennad'evna, PhD, Senior Research Worker, Department of Diagnostics of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases SB RAMS
Address: 650002, Kemerovo, Sosnovy Blvd., 6; **tel.:** (3842) 64-05-53, **e-mail:** uchaeg@cardio.kem.ru

Dyleva Yuliya Aleksandrovna, Junior Research Worker, Department of Diagnostics of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases SB RAMS
Address: 650002, Kemerovo, Sosnovy Blvd., 6; **tel.:** (3842) 64-05-53, **e-mail:** dileyay@cardio.kem.ru