

УДК 616.12-005.4:577.17:616.379-008.64

## ВЛИЯНИЕ РЕЗИСТИНА НА ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Тепляков А.Т.<sup>1</sup>, Ахмедов Ш.Д.<sup>1</sup>, Сулова Т.Е.<sup>1</sup>, Андриянова А.В.<sup>1</sup>, Кузнецова А.В.<sup>1</sup>, Протопопова Н.В.<sup>1</sup>, Калюжин В.В.<sup>2</sup>, Насанова О.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ кардиологии, г. Томск

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

### РЕЗЮМЕ

Чрескожная эндоваскулярная коронарная реваскуляризация посредством стентирования является эффективным методом лечения ишемической болезни сердца (ИБС) у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД-2). Вместе с тем, частота рестенозирования стентов в этой особой когорте пациентов колеблется от 12 до 40%.

Цель исследования – изучить прогностическую значимость нового биомаркера внутрисосудистого воспаления резистина в крови больных ИБС с СД-2, перенесших стентирование.

**Материал и методы.** В исследование включены 60 больных с ИБС, ассоциированной с СД-2. Проспективное наблюдение проводилось в течение 12 мес. У всех пациентов определялось содержание в крови резистина с помощью иммуноферментного анализа, а также оценивался липидный состав сыворотки крови и дополнительные метаболические факторы риска. Всем обследованным выполнено стентирование коронарных артерий. Рестенозом коронарных артерий считали сужение просвета венечной артерии более 70% в месте вмешательства. По результатам обследования пациенты были распределены на две группы: в 1-ю группу вошли 30 пациентов с благоприятным течением патологии; во 2-ю включены 30 больных с неблагоприятным течением сердечно-сосудистой патологии.

**Результаты.** Анализ патогенетической значимости резистина в качестве биологического маркера рестеноза стентов у больных СД-2 показал, что у пациентов 1-й группы, у подавляющего большинства которых отсутствовала гиперрезистинемия, не регистрировались нестабильная стенокардия, повторные инфаркты миокарда, прогрессирование хронической сердечной недостаточности. Во 2-й группе нестабильная стенокардия регистрировалась у 24 (80%) пациентов, повторный нефатальный ИМ, мозговой инсульт не зарегистрированы, летальный исход имел место в 1 случае (3%), рестеноз стента – в 6 (20%), прогрессирование атеросклероза – в 16 случаях (53,3%). Таким образом, явной гиперрезистинемии, диагностировавшейся во 2-й группе у больных ИБС с СД-2, сопутствовало неблагоприятное течение патологии по сравнению с 1-й группой.

**Заключение.** Проведенное исследование показало, что оценка уровня в крови резистина в качестве независимого маркера рестеноза коронарных стентов в дополнение к объективным клиническим критериям обсуждаемой патологии позволяет стратифицировать степень риска неблагоприятного течения ИБС у пациентов, перенесших коронарное стентирование и выделить особые когорты больных для целевого, более интенсивного наблюдения и осуществления обоснованного патогенетического лечения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** резистин, коронарный рестеноз, стентирование, сахарный диабет 2-го типа.

### Введение

Известно, что случаи развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и повышенной смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), ассоциированной с метаболическим синдромом или сахарным диабетом 2-го типа (СД-2), регистрируется в 2–4 раза чаще по сравнению с лицами

✉ Кузнецова Алла Владимировна, тел. 8-906-957-5385; e-mail: kuznecova-alla@list.ru

без нарушений углеводного обмена. По данным Всемирной организации здравоохранения, СД-2 – одно из наиболее распространенных заболеваний (до 8,3% в популяции возрастного населения), что позволяет специалистам говорить о надвигающейся неинфекционной эпидемии СД-2 [1].

Риск развития стенозирующего коронарного атеросклероза у мужчин, больных ИБС, с установленным диабетом выше в 3–4 раза, а у женщин – в 8–11 раз, чем у пациентов без СД-2 [2, 3]. В связи с этим новые технологии эндоваскулярной коронарной реваскуляризации являются приоритетными, обеспечивая хорошее качество жизни и улучшение прогноза пациентов с метаболическим синдромом. Вместе с тем, у пациентов, перенесших эндоваскулярное коронарное стентирование, возникает серьезная проблема возобновления стенокардии вследствие рестенозирования стентов

[2–5]. Частота рестенозирования достаточно высокая (12–40%) [6]. В связи с этим имеется необходимость разработки надежных предикторов, которые позволят использовать более перспективные и рациональные алгоритмы и схемы вторичной профилактики ИБС и метаболического синдрома при планировании коронарной реваскуляризации у больных СД-2.

В последние годы убедительно продемонстрировано, что сочетания факторов риска, таких как инсулинорезистентность, дислипидемия и хроническое воспаление, являются патогенетической основой прогрессирования коронарного атеросклероза [7, 8]. Показано, что при метаболическом синдроме жировая ткань избыточно экспрессирует некоторые гормоны и цитокины, которые активно модулируют энергетический и жировой гемостаз, обмен глюкозы [9]. В частности, такие адипокины, как ФНО- $\alpha$ , лептин и адипонектин влияют на промежуточный метаболизм и энергетический баланс [10, 11].

В 2000–2001 гг. открыт новый адипоцит – специфический секретируемый фактор резистин, относящийся к семейству цистеинсодержащих белков FIZ (found in inflammatory zone), обнаруженных в зоне воспаления [12]. У человека повышенная экспрессия резистина объясняется патогенетической взаимосвязью ожирения и СД-2 с инсулинорезистентностью [10, 11, 13, 14]. Синтез резистина индуцируется разными стимулами, в том числе провоспалительными цитокинами, липополисахаридами, генетически детерминированными факторами. Резистин вырабатывается клетками костного мозга, кардиомиоцитами, кардиальными фибробластами, плацентарной тканью, клетками поджелудочной железы, легкими и др. Резистин участвует в патогенезе атеросклероза посред-

ством эндотелиальной дисфункции, стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, дифференцировку моноцитов в макрофаги и пенистые клетки.

Рестеноз является важнейшей проблемой, сопровождающей имплантацию коронарных стентов у больных СД-2, прогностическая значимость нового биомаркера воспаления в атеросклеротической бляшке резистина не вполне ясна.

Цель исследования – оценить прогностическую значимость биомаркера внутрисосудистого воспаления резистина в стратификации риска рестеноза после имплантации коронарных стентов у пациентов с СД-2.

## Материал и методы

Проведено открытое клинически и коронароангиологически контролируемое рандомизированное 12-месячное проспективное исследование по оценке риска развития рестеноза после имплантации коронарных стентов по степени выраженности экспрессии нового маркера внутрисосудистого воспаления резистина у 60 пациентов с СД-2. В зависимости от особенностей клинического течения коморбидной патологии ИБС, ассоциированной с СД-2, обследованные больные были распределены на две группы. В 1-ю группу вошли 30 пациентов (24 мужчины и 6 женщин; средний возраст 61,4 года (48,0; 74,0)) с благоприятным течением патологии без клинических проявлений рестенозирования коронарных стентов. Во 2-ю группу были включены 30 больных с неблагоприятным течением патологии и клинико-ангиологическими проявлениями рестеноза коронарных стентов. Клинико-демографическая характеристика больных ИБС с СД-2 в группах представлена в табл. 1.

Таблица 1

**Клинико-демографическая характеристика больных ИБС с СД-2, перенесших эндоваскулярную коронарную реваскуляризацию**

Показатель	Благоприятное течение (группа 1, 30 пациентов)	Неблагоприятное течение (группа 2, 30 пациентов)
Возраст, лет	61,4 (48,0; 74,0)	60,3 (49,0; 78,0)
Пол, м/ж	24/6	23/7
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31 (23; 42)	29,9 (22,0; 42,0)
Ожирение, абс. (%)	18 (60)	12 (40)
Курение, абс. (%)	7 (23)	3 (10)
I-II ФК стенокардии, абс. (%)	22 (73)	18 (60)
III ФК стенокардии, абс. (%)	8 (27)	12 (40)
Перенесенный ИМ, абс. (%)	18 (60)	24 (80)
Длительность ИБС, лет	5,5 (1,0; 10,0)	6,5 (1,0; 10,0)
АГ, n (%)	28 (93)	30 (100)
Длительность СД, лет	4 (1; 7)	3,3 (1,0; 10,0)
ФК по NYHA I-II, абс. (%)	22 (73)	18 (60)
ФК по NYHA III, абс. (%)	8 (27)	12 (40)

ТФН, Вт | 62,5 (25; 100) | 43,3 (25; 100)

В 1-й группе клинически диагностировалась стенокардия напряжения I–II функционального класса (ФК) у 22 (73%) пациентов, III ФК у 8 (27%). У 28 (93%) обследованных регистрировалась сопутствующая артериальная гипертензия (АГ), индекс массы тела (ИМТ) 31 (23; 42) кг/м<sup>2</sup>; давность СД-2 4,2 (1,0; 7,0) года. Во 2-й группе также преобладали мужчины – 23 (76%), женщины – 7 (24%); средний возраст пациентов 60,3 лет (49,0; 78,0); ИМТ 29,9 (22,0; 42,0) кг/м<sup>2</sup>, давность СД-2 – 3,3 (1,0; 10,0) года.

По исходным клиническим, функциональным и коронароангиографическим данным пациенты 2-й группы имели более выраженный ФК тяжести клинической патологии и более тяжелый стенозирующий коронарный атеросклероз, перенесенные инфаркты миокарда.

Все больные получали антиишемическую, гипотензивную терапию и пероральные сахароснижающие средства, статины. Обследованные обеих групп вели дневники самонаблюдения с периодической регистрацией артериального давления (АД). В дни визитов к кардиологу в индивидуальной карте пациента регистрировались результаты исследования ЭКГ, АД и других функциональных показателей.

Клиническое течение коморбидной патологии оценивали как благоприятное, если в течение исследуемого периода (12 мес) проспективного наблюдения на фоне адекватно проводимой профилактической патогенетической терапии состояние пациентов отвечало следующим требованиям: стабильное состояние гемодинамики, отсутствие нарастания симптомов коронарной и сердечной недостаточности, отсутствие госпитализаций в связи с прогрессированием ишемической дисфункции сердца, коронарного или церебрального кровообращения.

Критериями неблагоприятного течения хронической коронарной недостаточности считали: увеличение тяжести стенокардии на I и более ФК или возврат стенокардии после успешно выполненной процедуры в течение 12-месячного проспективного наблюдения; прогрессирующее снижение толерантности к физической нагрузке (ТФН); необходимость повторной коронарной реваскуляризации по поводу рестенозирования стентов; нефатальные инфаркты миокарда (ИМ), мозговые инсульты; летальный исход.

В проспективное исследование не включали пациентов с нефропатией и тяжелым течением СД-2, тяжелой сердечной недостаточностью, вирусным гепатитом или циррозом печени, с онкологической патологией. Всех лиц, включенных в программу

проспективного наблюдения, консультировал эндокринолог. От пациентов получено информационное согласие на проведение 12-месячного проспективного наблюдения по соответствующей программе. Диагностику СД-2 осуществляли в соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ [15].

Всем больным выполнена эндоваскулярная коронарная реваскуляризация посредством стентирования целевых коронарных артерий. Уровень резистина в сыворотке крови исследовали методом иммуноферментного анализа до процедуры стентирования. Состояние коронарного русла оценивали по данным селективной коронароангиографии.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 (Statsoft Ins, США).

## Результаты

У больных 1-й группы с благоприятным течением ИБС с СД-2 перенесенный первичный ИМ регистрировался в 18 случаях (60%). У пациентов 2-й группы с СД-2 и неблагоприятным течением патологии почти в 2 раза чаще выявлялась резистентная к медикаментозной терапии стенокардия напряжения III ФК – в 12 случаях (40%), первичный ИМ имел место у 24 (80%) пациентов, у 12 (40%) диагностировалось висцеральное ожирение.

В 1-й группе было имплантировано 34 стента (в основном с лекарственным покрытием), во 2-й группе – 40, т.е. на 15% больше. В течение 12-месячного проспективного наблюдения в 1-й группе отмечалось благоприятное течение ИБС. Во 2-й группе ИМ не зарегистрированы, рецидивы стенокардии возникли у 24 (80%) больных, острое нарушение мозгового кровообращения не зафиксировано, необходимость в повторной эндоваскулярной реваскуляризации в результате рестенозов стентов (6 случаев) и рецидива атеросклероза возникла у 16 (53%) пациентов.

Клиническая характеристика метаболического профиля крови представлена в табл. 2. У большинства пациентов 1-й группы уровень иммунореактивного инсулина в сыворотке крови (26 (86,6%)) находился в пределах референсных значений (2,6–24,9 нг/мл) и лишь в 4 случаях (13,4%) диагностировалась гиперинсулинемия в пределах 26,3–29,1 нг/мл. В целом по группе этому сопутствовала тканевая инсулинорезистентность по гомеостатическому индексу HOMA-IR, при этом уровень базальной гликемии составил 6,7 (4,3; 9,5) ммоль/л, гликированного гемоглобина – 5,9 (5,0; 8,0) %. У пациентов 2-й группы базальная гликемия составила 7,06 (4,8; 15,5) ммоль/л, гликозилированный гемоглобин – 6,9 (5,0; 8,9) %. У всех пациентов диагно-

стировалась атерогенная дислипидемия. У больных 1-й группы выявлялась умеренная триглицеридемия, ассоциированная с повышенным уровнем в крови атероген-

ного ХС-ЛПНП и сниженным уровнем антиатерогенного ХС-ЛПВП,

Таблица 2

**Клиническая характеристика метаболического профиля после эндоваскулярной реваскуляризации коронарных артерий у пациентов с СД-2, ассоциированный с ИБС**

Показатели	Референсные значения	Группа 1 Благоприятное течение (30 пациентов)	Группа 2 Не благоприятное течение (30 пациентов)	p
ИРИ, нг/мл	2,6–24,9	17,3 (11,2; 29,1)	23,2 (10,8; 39,7)	0,001
НОМА-IR, усл. ед.	<2,77	4,6 (1,6; 12,2)	10,9 (3,6; 25,4)	0,005
Глюкоза базальная, ммоль/л	≤6,1	6,7 (4,3; 9,5)	7,1 (4,8; 15,5)	0,03
Глюкоза постпрандиальная, ммоль/л	≤7,8	9,6 (6,1; 16,6)	10,45 (6,00; 16,6)	0,03
НbA1c, %	<6,5	5,9 (5,0; 8,0)	6,9 (5,0; 8,9)	0,5
ОХС, ммоль/л	<4,2	4,98 (3,20; 8,10)	6,10 (2,95; 9,90)	0,04
ТГ, ммоль/л	<1,7	1,99 (0,87; 4,10)	2,7 (1,03; 6,3)	0,06
ХС-ЛПНП, ммоль/л	<1,8	2,99 (1,67; 5,39)	3,4 (1,19; 5,9)	0,03
ХС-ЛПВП, ммоль/л	>1,2	1,15 (0,58; 2,50)	0,98 (0,41; 1,89)	0,05
Лп ФЛА2, нг/мл	>210	656,6 (361,2; 983,8)	1157,6 (254,5; 2012,5)	0,01
Резистин, нг/мл	5–9,0	5,49 (3,24; 12,35)	8,80 (3,59; 21,85)	0,01

Примечание. ИРИ – иммунореактивный инсулин; НbA1c – гликированный гемоглобин; ОХС – общий холестерин; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды; Лп-ФЛА2 – липопротеинассоциированная фосфолипаза А2.

что в целом по группе сопровождалось повышением индекса атерогенности на 25% по сравнению с референсными значениями.

Концентрация резистина в крови у 28 (93,3%) пациентов с СД-2 1-й группы находилась в пределах референсных значений (5–9 нг/мл), тогда как у 2 (6,7%) определялся повышенный его уровень. Во 2-й группе у 10 (33,3%) обследованных неблагоприятному течению ИБС с СД-2 сопутствовал повышенный уровень в крови резистина, составивший по медиане 12,6 мг/мл. В целом по группе уровень резистина составил 8,80 (3,59; 21,85) нг/мл, на 20% превышая таковой в 1-й группе. Следовательно, у пациентов 2-й группы неблагоприятному течению ИБС с СД-2 сопутствовала явная гиперрезистинемия.

Анализ патогенетической значимости резистина в качестве биологического маркера рестеноза стентов у больных СД-2 показал, что у пациентов 1-й группы, у подавляющего большинства которых отсутствовала гиперрезистинемия, не регистрировались нестабильная стенокардия, повторные ИМ (рис. 1). Во 2-й группе нестабильная стенокардия имела место у 24 (80%) пациентов, повторный нефатальный ИМ, мозговой инсульт не зарегистрированы, летальный исход – 1 (3%), рестеноз стента – в 6 случаях (20%), прогрессирование атеросклероза – в 16 случаях (53,3%). Таким образом, явной гиперрезистинемии, диагностировавшейся во 2-й группе у больных ИБС с СД-2, сопутство-

вало неблагоприятное течение патологии по сравнению с 1-й группой. Корреляция между уровнем резистина и индексом НОМА-IR в группах представлены на рис. 2, 3.

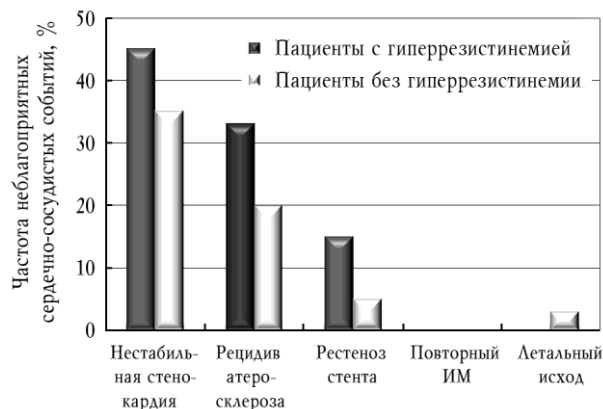


Рис. 1. Неблагоприятные кардиоваскулярные исходы у пациентов с СД, с наличием или отсутствием гиперрезистинемии в течении 12-месячного проспективного наблюдения

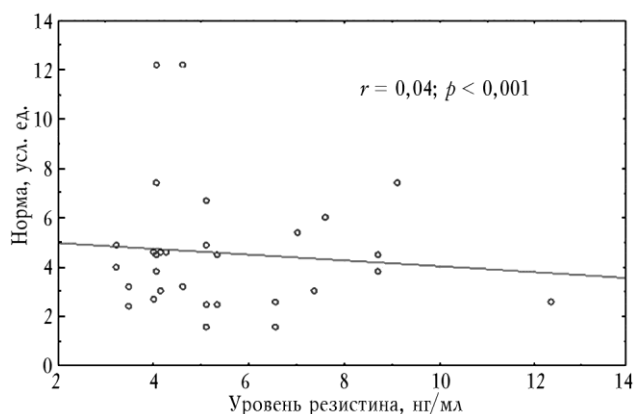


Рис. 2. Оценка корреляционной взаимосвязи концентрации резистина в крови с инсулинорезистентностью у больных СД-2 1-й группы

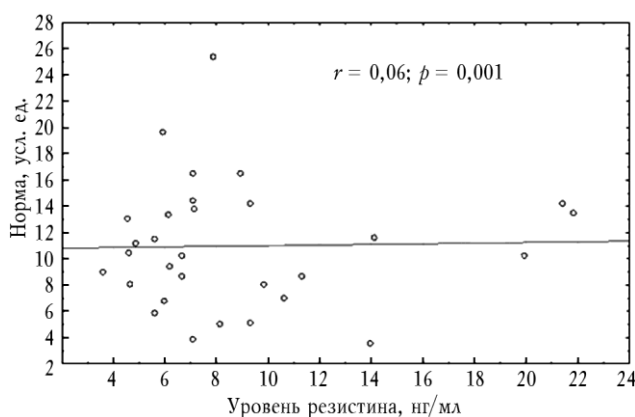


Рис. 3. Оценка корреляционной взаимосвязи концентрации резистина в крови с инсулинорезистентностью у больных СД-2 2-й группы

У больных СД-2 во 2-й группе с неблагоприятным течением патологии чаще регистрировались рестенозы стентов с необходимостью повторной реваскуляризации целевых коронарных артерий, что подтверждалось развитием тканевой инсулинорезистентности (по индексу HOMA-IR) и гиперрезистенемии (рис. 4).

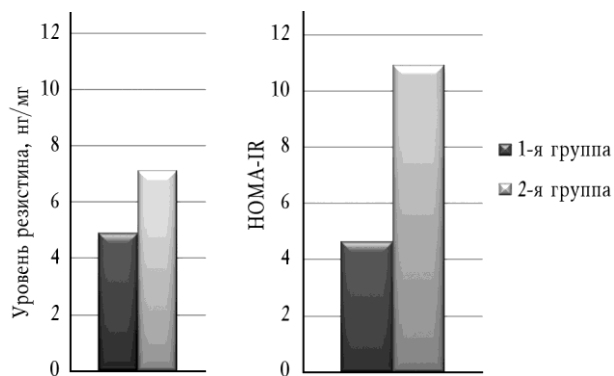


Рис. 4. Взаимосвязь инсулинорезистентности (по индексу HOMA-IR) с уровнем резистина в крови у больных СД без рестенозов коронарных артерий (1-я группа) и с рестенозами (2-я группа)

Варьирование порога решающего правила на характеристической кривой позволило принять за точку разделения значение концентрации резистина, составляющее 5,35 нг/мл (рис. 5). Точность бинарной классификации (определение апостериорной вероятности неблагоприятных сердечно-сосудистых событий) при принятии такой точки разделения характеризовалась чувствительностью 86,2% и специфичностью 70%.

Детальный анализ по Каплану–Майеру взаимосвязи частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с уровнем резистина в крови продемонстрировал повышение степени риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и коронарного рестеноза у пациентов с СД-2 при уровне резистина в крови выше 7,8 мг/мл (рис. 6).

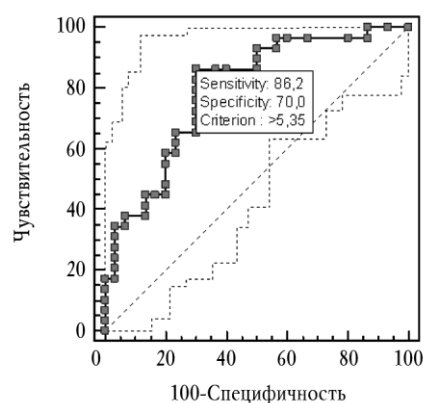


Рис. 5. Результаты ROC-анализа. Определение чувствительности и специфичности при различных концентрациях резистина в крови у пациентов с СД-2

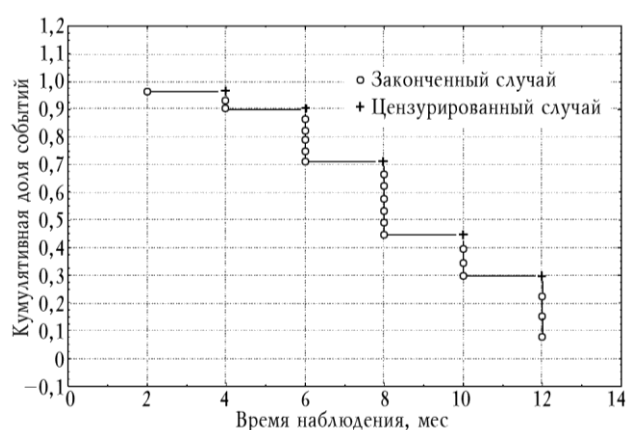


Рис. 6. Анализ развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по Каплану–Майеру

## Обсуждение

В представленном исследовании новый биомаркер внутрисосудистого воспаления – резистин характеризуется как независимый предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и рестеноза стентов у больных ИБС, ассоциированной с СД-2. По данным литературы хорошо известна патогенетическая взаимосвязь метаболического синдрома с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий [9–12, 14]. Установлена взаимосвязь экспрессии адипоцитокинов с ожирением и метаболическим синдромом [10–11]. Показано, что такие адипоцитокины, как ФНО- $\alpha$ , лептин и адипонектин могут активно модулировать промежуточный обмен веществ, энергетический баланс, гомеостаз глюкозы и липидов, вызывать развитие тканевой инсулинорезистентности и обеспечивать, таким образом, патогенетическую взаимосвязь между ожирением, метаболическим синдромом или СД-2 с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений, гипертрофии сердца и диабетической кардиомиопатии [9–11, 13, 14].

Резистин относится к первичным детерминантам модуляции метаболизма экстрацеллюлярного матрикса, регулируя обмен коллагена в сердечной мышце (и, вероятно, в сосудах), предрасполагая к развитию диабетической кардиомиопатии и застойной сердечной недостаточности [14, 20–21]. Установлены особые свойства этого протеина, способного индуцировать развитие инсулинорезистентности, коронарного атеросклероза и внутрисосудистого воспаления в зоне атероматозной бляшки посредством активации ядерного фактора, а также стимулировать пролиферацию эндотелиальных клеток, гладкомышечных клеток в коронарных артериях посредством медиаторных влияний протеинкиназы С. В экспериментальных исследованиях установлено, что резистин способствует избыточной пролиферации эндотелия и гладкомышечных клеток через активацию внеклеточных сигналов – регуляторной киназы  $\frac{1}{2}$  фосфатидилинозитол 3-киназы или P38 митоген-активированной протеинкиназы [4, 22, 23]. Все это имеет важное значение в атеросклеротическом стенозировании артерий.

Установлено, что в организме человека метаболизируют две молекулярные формы резистина – тримерные и олигомерные. Считается, что олигомерные формы способны оказывать более мощное воздействие на стимуляцию провоспалительных цитокинов [13, 24].

Высказывается предположение, что длительно протекающее резистин-индуцированное воспаление играет существенную роль в развитии инсулинорезистентности [4].

Важная роль резистина в качестве молекулярно-генетического модулятора инсулинорезистентности и сердечно-сосудистой патологии показана в немногочисленных эпидемиологических и когортных исследованиях пациентов с метаболическим синдромом и СД-2.

В японской популяции были обнаружены однонуклеотидные полиморфизмы (SNP<sub>8</sub>) G/G генотипа SNP<sub>8</sub>-420 в промоторной области гена резистина (*RETN*), ассоциированные с повышенным уровнем сывороточного резистина у пациентов с ожирением или СД-2 [25]. В последнее время высокая прогностическая значимость резистина в качестве молекулярно-генетического биомаркера осложнений при сердечно-сосудистой патологии у пациентов с СД-2 продемонстрирована в итальянском исследовании Gtargano Heart Study (2013), где была выявлена независимая предикторная взаимосвязь повышенной смертности от всех причин с повышенным уровнем резистина в крови [13]. Механизмы, лежащие в основе установленной закономерности, пока не ясны.

Представляют исключительный интерес данные нескольких исследований, оценивавших влияние этого биомаркера на развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС, подвергшихся эндоваскулярной коронарной реваскуляризации. Так, Y. Mamiyama и соавт. [5] по данным 3-летнего наблюдения обнаружили достоверную корреляцию уровня сывороточного резистина с тяжестью ишемических сердечно-сосудистых осложнений, отсутствие корреляции с инсулинорезистентностью (по индексу НОМА-IR) и частотой ангиографически документированного коронарного рестеноза. Наряду с этим, показана высокая независимая прогностическая значимость повышенной экспрессии резистина в диагностике коронарного рестенозирования после стентирования коронарных артерий у пациентов с СД-2 [4, 16].

В нашем рандомизированном проспективном клиническом и коронароангиографическом исследовании у пациентов 1-й группы с ИБС, ассоциированной с СД-2, спустя 12 мес после эндоваскулярного коронарного стентирования при благоприятном течении сердечно-сосудистой патологии определялся нормальный сывороточный уровень резистина по отношению к референсным значениям. Этому соответствовал клинический анамнез, ТФН, характер (минимальный) метаболических изменений: инсулин, гликозилированный гемоглобин, глюкоза базальная, глюкоза постпрандиальная, липиды, по данным коронароангиографии – отсутствие повторных инфарктов миокарда, рестенозов.

У больных СД-2 2-й группы с неблагоприятным течением коморбидной патологии имелось статисти-

чески значимое повышенное содержание сывороточного резистина, ассоциированное с частым развитием нестабильной стенокардии (80%), рестенозированием целевых коронарных артерий по данным коронароангиографии; летальный исход регистрировался в одном случае. Оценка корреляционной взаимосвязи повышенной экспрессии резистина с метаболическим индексом НОМА-IR показала корреляционную взаимосвязь по сравнению с таковой в 1-й группе. Анализ кумулятивной частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по Каплану–Майеру во взаимосвязи с уровнем резистина показал неблагоприятный прогноз ишемических осложнений и летальных исходов при уровне резистина более 7,8 нг/мл. Этому сопутствовали явные метаболические нарушения: гиперинсулинемия, повышенная инсулинорезистентность (по НОМА-IR), постпрандиальная гипергликемия, а также гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия.

Таким образом, анализ полученных данных позволяет заключить, что повышенная экспрессия резистина отражает особенности течения ИБС, ассоциированной с СД-2, а также тяжесть стенозирующего коронарного атеросклероза и высокий риск рестенозирования коронарных стентов через 12 мес проспективного наблюдения после процедуры эндоваскулярной реваскуляризации. Увеличение частоты сердечно-сосудистых осложнений и летальных исходов у пациентов с СД-2 во 2-й группе является следствием ускоренного прогрессирования коронарного атеросклероза. Клинические данные свидетельствуют о том, что СД-2 повышает риск развития коронарной и сердечной недостаточности, диабетической кардиомиопатии, хотя механизмы диабетической кардиомиопатии до настоящего времени не выяснены.

Резистин является важным метаболическим фактором в качестве дополнительного биомаркера для клинического прогнозирования исходов после коронарного стентирования у пациентов с СД-2.

## Заключение

Проведенное исследование показало, что оценка уровня в крови резистина в качестве независимого маркера рестеноза коронарных стентов в дополнение к объективным клиническим критериям обсуждаемой патологии позволяет стратифицировать степень риска неблагоприятного течения ИБС у пациентов, перенесших коронарное стентирование, и выделить когорты больных для целевого, более интенсивного наблюдения и осуществления патогенетического лечения. Кроме того, результаты настоящего исследования продемонстрировали важный в практическом отноше-

нии фактор, согласно которому метаболические нарушения, проявляющиеся развитием тканевой инсулинорезистентности, следует рассматривать как потенциальную мишень для целевых терапевтических воздействий у больных ИБС, ассоциированной с метаболическим синдромом или СД-2.

## Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Руководство для врачей. М., 2003.
2. Данилов Н.М., Горгадзе Т.Г., Чазова И.Е. Факторы риска рестеноза после коронарного стентирования у больных с метаболическим синдромом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007. № 6. С. 71–74.
3. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Омт А.В., Гриценко О.В. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы // Рос. кард. журнал. 2014. № 3. С. 63–71.
4. On Y.K., Park H.K., Hyun M.S., Jeon E.S. Serum resistin as a biological marker for coronary artery disease and restenosis in type 2 diabetic patients // Circ. J. 2007. № 71. P. 868–873.
5. Momiya Y., Ohmori R., Uto-Kondo H., Tanaka N., Kato R., Taniguchi H., Arakawa K., Nakamura H., Ohsuzu F. Serum resistin levels and cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention // J. Atheroscler. Thromb. 2011. № 18. P. 108–114.
6. Lowe H.C., Oesterle S.N., Khachigian L.M. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies // Am. Coll. Cardiol. 2002. № 39 (2). P. 183–193.
7. Piatti P.M., Colombo A., Carlo D.M. et al. Association of insulin resistance, hyperleptinemia and impaired nitric oxide release with in-stent restenosis in patients undergoing coronary stenting // Circulation. 2003. № 108. P. 2074–2081.
8. Тепляков А.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Цитокиновая экспрессия, иммунная активации и защита органов-мишеней. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2012. 294 с.
9. Havel P.I. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein and adionectin // Curr. Opin Lipidol. 2002. № 13. P. 51–59.
10. Silha I.V., Krsek M., Skrha I. V., Sucharda P., Nyomba B.L. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects. Correlation with insulin resistance // Eur. J. Endocrinol. 2003. № 149. P. 331–335.
11. McTernan P.G., Fisher F.M., Valsamis G. et al. Resistin and type 2 diabetes: Regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose metabolism in human differentiated adipocytes // I Clin. Endocrinol. Metab. 2003. № 88. P. 6098–6106.
12. Kim M., Oh I.K., Sacata S. et al. Role of resistin in cardiac contractility and hypertension // I Moll. Cell. Cardiol. 2008. № 45 (2). P. 270–280.
13. Menzaghi C., Bacci S., Salvemini L. et al. Serum resistin cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes // PLOS ONE. 2013. № 8(6). e 64729. doi: 10.1371/journal.pone.0064729.
14. Александров А.А., Шацкая О.А., Кухаренко С.С., Ядрихинская М.Н., Абдалкина Е.Н., Дроздова Е.Н., Шестакова М.В. Резистин и диабетическая кардиомиопатия: па-

- тогенетический взаимосвязи // *Consilium medicum. Кардиология*. 2014. Т 16, № 10. С. 109–116.
15. *Диагностика СД 2 типа. Рекомендации экспертов ВОЗ*.
16. *Ohmori R., Motiyama Y., Kato R., Tariguchi H., Ogura M., Ayaori M., Nakamura H., Ohsuzu F.* Associations between serum resistin levels and insulin resistance, inflammation and coronary artery disease // *I Am. Coll. Cardiol.* 2005. № 46. P. 379–382.
17. *Holcomb I.N., Kobakoff R.C., Chan B. et al.* FIZZI, a novel cysteine – rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family // *EMBO I.* 2000. № 19. P. 4046–4055.
18. *Borst S.E.* The role of TNF- $\alpha$  in insulin resistance // *Endocrine*. 2004. № 23. P. 177–182.
19. *Osawa H., Yamada K., Onuma H. et al.* The G/G genotype of a resistin single-nucleotide 3 polymorphism at-420 increases type 2 diabetes mellitus susceptibility by inducing promoter activity through specific binding of Sp 1/3 // *Am. I. Hum. Gen.* 2004. № 75. P. 678–686.
20. *Takeishi Y., Nüzeri T., Arimoto T. et al.* Serum resistin is associated with high risk in patients with congestive heart failure: a novel link is metabolic signals and heart failure // *Circ. I.* 2007. № 71. P. 460–464.
21. *Ding Q., Chai H., Mahmood N. et al.* Matrix metalloproteinase modulated by protein kinase Ce mediate resistin-induced migration of human coronary artery smooth muscle cells // *I. Vasc. Surg.* 2011. № 53 (4). P. 1044–1051.
22. *Colabro P., Samudio I., Willerson I.T., Yeh E.T.H.* Resistin promotes smooth muscle cell proliferation through activation of extracellular signal regulated kinase  $\frac{1}{2}$  and phosphatidylinositol 3-kinase pathways // *Circulation*. 2004. № 110. P. 3335–3340.
23. *Chen C., Jiang J., Lu J. M. et al.* Resistin decreases expression of endothelial oxide synthase through oxidative stress in human coronary artery endothelial cells // *Am. J. Physiol.* 2010. № 299. H 193–H 201.
24. *Park H.K., Ahima R.S.* Resistin in rodents and humans // *Diabetes Metab.* 2013. № 37. P. 404–414.
25. *Osawa H., Tabora Y., Kawamoto R. et al.* Plasma resistin, associated with single nucleotide polymorphism-420, is correlation insulin resistance, lower HDL cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein in the Japanese population // *Diabetes Care*. 2007. № 30. P. 1501–1506.

Поступила в редакцию 26.08.2015 г.

Утверждена к печати 09.09.2015 г.

**Тепляков Александр Трофимович** – заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения сердечной недостаточности НИИ кардиологии (г. Томск).

**Ахмедов Шамиль Джаманович** – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии (г. Томск).

**Сулова Татьяна Евгеньевна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник отделения ФилД НИИ кардиологии (г. Томск).

**Андрянова Анна Владимировна** – мл. науч. сотрудник отделения сердечной недостаточности НИИ кардиологии (г. Томск).

**Кузнецова Алла Владимировна** (✉) – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник отделения сердечной недостаточности НИИ кардиологии (г. Томск).

**Протопопова Наталья Всеволодовна** – аспирант отделения сердечной недостаточности НИИ кардиологии (г. Томск).

**Калюжин Вадим Витальевич** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ (г. Томск).

**Насанова Очирма Насановна** – мл. науч. сотрудник отделения ФилД НИИ кардиологии (г. Томск).

✉ **Кузнецова Алла Владимировна**, тел. 8-906-957-5385; e-mail: kuznecova-alla@list.ru



## INFLUENCE OF RESISTIN ON THE COURSE OF ISCHEMIC HEART DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Tepliyakov A.T.<sup>1</sup>, Akhmedov Sh.D.<sup>1</sup>, Suslova T.Ye.<sup>1</sup>, Andriyanova A.V.<sup>1</sup>, Kuznetsova A.V.<sup>1</sup>,  
Protopopova N.V.<sup>1</sup>, Kalyuzhin V.V.<sup>2</sup>, Nasanova O.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

### ABSTRACT

**Relevance.** Through dermal coronary intravascular revascularization by means of stenting is an effective method of treatment CHD patients with the type 2 diabetes. At the same time frequency of stents restenosing for this special cohort of patients is fluctuating from 12 by 40 %.

**Objective.** To study prognostic significance of the new biomarker of intravascular inflammation of resistin in blood of CHD patients with DM 2 who suffered from stenting.

**Material and methods.** In the study 60 patients (48 men and 12 women, in the middle age 60.9 years) with CHD and DM2 are included. The patients were divided into two groups: Patients with positive progress of comorbide pathology belonged to the first group ( $n = 30$ ); in the second group ( $n = 30$ ) patients with unfavorable progress of cardiac vessel pathology were included. The further observation was carried during 12 months. Content of all the patients in blood of resistin with help of enzyme immunoassay analysis was determined, as well as lipid blood serum mixture and additional metabolic risk factors. By the indications control a coronary angiography was conducted. Restenosis of coronary arteries was counted as the narrowing of a coronal artery lumen of  $\geq 70\%$  in the place of an intervention.

**The result.** Unfavorable flow, including restenosis of coronary arteries was revealed in 30 cases (50%). ROC-analysis showed great predictive significance of resistin – (area under a curve  $> 5/35$ , Sensitivity 86.2, Specificity 70.0) in development of constrictive coronary atherosclerosis restenosis of coronary arteries after their stenosis.

**The conclusion.** The study of resistin level in DM patients blood for the valuation of the disease prognosis and optimization of the tactics for choice of coronary pathology treatment seems expedient and informative.

**KEY WORDS:** resistin, coronary restenosis, stenting, type 2 diabetes mellitus, risk stratification.

*Bulletin of Siberian Medicine, 2015, vol. 14, no. 5, pp. 73–82*

### References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V. Saharnyi diabet. Rukovodstvo dlya vrachey [Diabetes Mellitus. Guideline]. Moscow, 2003. (in Russian).
2. Danilov N.M., Gorgadze T.G., Chazova I.Ye. Faktory riska restenoza posle koronarnogo stentirovaniya u bolnih s metabolicheskim sindromom [Risk restenosis factors for coronary bypass patients with metabolic syndrome]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika – Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2007, no. 6, pp. 71–74 (in Russian).
3. Chumakova G.A., Veselovskaya N.G., Ott A.V., Gritsenko O.V. Metabolicheskiy sindrom: Slozhnye i nereshennye problemy [Metabolic syndrome: challenging and unresolved issues]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal – Russian Journal of Cardiology*, 2014, no. 3, pp. 63–71 (in Russian).
4. On Y.K., Park H.K., Hyon M.S., Jeon E.S. Serum resistin as a biological marker for coronary artery disease and restenosis in type 2 diabetic patients. *Circ. J.*, 2007, no. 71, pp. 868–873.
5. Momiyama Y., Ohmori R., Uto-Kondo H., Tanaka N., Kato R., Taniguchi H., Arakawa K., Nakamura H., Ohsuzu F. Serum resistin levels and cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2011, no. 18, pp. 108–114.
6. Lowe H.C., Oesterle S.N., Khachigian L.M. Coronary in stent restenosis: current status and future strategies. *Am. Coll. Cardiol.*, 2002, no. 39 (2), pp. 183–193.
7. Piatti P.M., Colombo A., Carlo D.M. et al. Association of Insulin resistance, hyperleptinemia and impaired nitric oxide release with in-stent restenosis in patients undergoing coronary stenting. *Circulation*, 2003, no. 108, pp. 2074–2081.
8. Tepliyakov A.T. *Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost'. Tsitokinovaya ekspressiya, immunnaya aktivatsiya i shchita organov-misheney* [Chronic heart failure. Cytokinin expression, immune activation and protection of target organs]. Tomsk, Tomsk State University Publ., 2012, 294 p. (in Russian).

9. Havel P.I. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein and adionectin. *Curr. Open Lipidol.*, 2002, no. 13, pp. 51–59.
10. Silha I.V., Krsek M., Skrha I. V., Sucharda P., Nyomba B. L. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects. Correlation with insulin resistance. *Eur. J Endocrinol.*, 2003, no. 149, pp. 331–335.
11. McTernan P.G., Fisher F.M., Valsamaris G. et al. Resistin and type 2 diabetes: Regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose metabolism in human olifferentiated adipocytes. *J Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, no. 88, pp. 6098–6106.
12. Kim M., Oh I.K., Sacata S. et al. Role of resistin in cardiac contractility and hypertention. *J Moll. Cell. Cardiol.*, 2008, no. 45 (2), pp. 270–280.
13. Menzaghi C., Bacci S., Salvemini L. et al. Serum resistin cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *PLOS ONE*, 2013, no. 8(6), e 64729. doi: 10, 1371/ journal.pone.0064729.
14. Aleksandrov A.A., Shatskaya O.A., Kukhareno S.S., Yadrikhinskaya M.N., Abdalkina Ye. N., Drozdova Ye.N., Shestakov M.V. Rezistin i diabeticheskaya kardiomiopatiya: patogeneticheskiye vzaimosvyazi [Resistin and diabetic cardiomyopathy: pathogenetic relationship]. *Consilium Medicum [kardiologiya]*, 2014, vol. 16, no. 10, pp. 109–116 (in Russian).
15. Diagnostika SD 2 tipa. Rekomendatsii ekspertov VOZ [Type 2 diabetes mellitus. Guideline of WHO]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal – Russian Journal of Cardiology*, 2014, no. 3 (107), pp. 7–61 (in Russian).
16. Ohmori R., Momiyama Y., Kato R., Tariguchi H., Ogura M., Ayaori M., Nakamura H., Ohsuzu F. Associations between serum resistin levels and insulin resistance, in flammation and coronary artery disease. *J Am. Coll. Cardiol.*, 2005, no. 46, pp. 379–382.
17. Holcomb I.N., Kobakoff R.C., Chan B. et al. FIZZI, a novel cysteine – rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. *EMBO J*, 2000, no. 19, pp. 4046–4055.
18. Borst S.E. The role of TNF- $\alpha$  in insulin resistance. *Endocrine*, 2004, no. 23, pp. 177–182.
19. Osawa H., Yamada K., Onuma H. et al. The G/G genotype of a resistin single-nucleotide 3 polymorphism at-420 increases type 2 diabetes mellitus susceptibility by inducing promoter activity through specific binding of Sp 1/3. *Am. J. Hum. Gen.*, 2004, no. 75, pp. 678–686.
20. Takeishi Y., Niizeri T., Arimoto T. et al. Serum resistin is associated with high risk in patients with congestive heart failure: a novel link is metabolic signals and heart failure. *Circ. J.*, 2007, no. 71, pp. 460–464.
21. Ding Q., Chai H., Mahmood N. et al. Matrix metalloproteinase modulated by protein kinase Ce mediate resistin – induced migration of human coronary artery smooth muscle cells. *J. Vasc. Surg.*, 2011, no. 53 (4), pp. 1044–1051.
22. Colabro P., Samudio I., Willerson I.T., Yeh ETH. Resistin promotes smooth muscle cell proliferation through activation of extracellular signal regulated kinase  $\frac{1}{2}$  and phosphatidylinositol 3-kinase pathways. *Circulation*, 2004, no. 110, pp. 3335–3340.
23. Chen C., Jiang J., Lu J. M. et al. Resistin decreases expression of endothelial oxide synthase through oxidative stress in human coronary artery endothelial cells. *Am. J. Physiol.*, 2010, no. 299, pp. H 193–H 201.
24. Park H.K., Ahima R.S. Resistin in rodents and humans. *Diabetes Metab.*, 2013, no. 37, pp. 404–414.
25. Osawa H., Tabora Y., Kawamoto R. et al. Plasma resistin, associated with single nucleotide polymorphism – 420, is correlation insulin resistance, lower HDL cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein in the Japanese population. *Diabetes Care*, 2007, no. 30, pp. 1501–1506.

**Тепляков Александр Т.**, Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

**Akhmedov Shamil D.**, Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

**Suslova Tatiana Ye.**, Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

**Andriyanova Anna V.**, Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

**Kuznetsova Alla V.** (✉), Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

**Protopopova Natalia V.**, Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

**Kalyuzhin Vadim V.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Nasanova Ochirma N.** Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Kuznetsova Alla V.**, Ph. 8-906-957-5385; e-mail: kuznecova-alla@list.ru