

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ. РЕЗИСТИН: КОНТРОЛЬ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА

Ан. А. Александров^{1*}, О.А. Шацкая¹, С.С. Кухаренко¹, М.Н. Ядрихинская¹,
Е.Н. Абдалкина², Е.Н. Дроздова¹, М.В. Шестакова¹

¹ Эндокринологический Научный Центр. 115478, Москва, ул. Москворечье, 1

² Самарский Медицинский институт «Реавиз». 443001, Самара, ул. Чапаевская, 227

Цель. Оценить взаимосвязь уровня резистина плазмы с морфофункциональными показателями гипертрофированного миокарда у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне сохраненной фракции выброса левого желудочка.

Материал и методы. Включено 60 больных (12 мужчин и 48 женщин) СД 2 типа с ишемической болезнью сердца и ХСН II–III функционального класса (NYHA). Всем больным проводили клинико-лабораторно-инструментальное обследование, а также определение уровня резистина сыворотки крови.

Результаты. У больных с концентрической гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) обнаружили положительную корреляцию уровня резистина и конечного диастолического давления левого желудочка (КДР ЛЖ; $r=0,43$; $p=0,02$). У больных с эксцентрической ГЛЖ обнаружили отрицательную корреляцию уровня резистина сыворотки крови и КДР ЛЖ ($r=-0,61$; $p=0,000$). У больных с концентрической ГЛЖ количество суправентрикулярных экстрасистол положительно коррелировало с уровнем резистина ($r=0,34$; $p=0,033$).

Заключение. Показана роль «физиологического» уровня резистина в формировании сердечно-сосудистых показателей функционирования гипертрофированного миокарда у больных СД 2 типа с признаками ХСН и показана возможная прогностическая значимость различных уровней резистина в оптимизации терапии.

Ключевые слова: диабетическая кардиомиопатия, резистин, гипертрофией левого желудочка.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(5):534–539

Diabetic cardiomyopathy. Resistin: a control of a myocardial hypertrophy

An.A. Aleksandrov^{1*}, O.A. Shatskaya¹, S.S. Kuharenko¹, M.N. Yadrihinskaya¹, E.N. Abdalkina², E.N. Drozdova¹, M.V. Shestakova¹

¹ Endocrinology Research Center. Moskvorechye ul. 1, Moscow, 115478 Russia

² Samara Medical Institute "Reaviz". Chapaevskaya ul. 227, Samara, 443001 Russia

Aim. To evaluate the association of serum resistin with morphological and functional indices of hypertrophic myocardium in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure (CHF) with preserved left ventricular ejection fraction.

Material and methods. Patients ($n=60$; 12 men and 48 women) with type 2 diabetes and ischemic heart disease and CHF class II–III (NYHA) were included into the study. Clinical, laboratory and instrumental examinations, as well as determination of serum resistin were performed in all patients.

Results. Positive correlation was found between serum resistin level and left ventricle end-diastolic pressure (LV EDP; $r=0.43$; $p=0.02$) in patients with concentric left ventricular hypertrophy (LVH). Negative correlation was found between serum resistin level and LV EDP ($r=-0.61$; $p=0.000$) in patients with eccentric LVH. A number of supraventricular extrasystoles positively correlated with the serum resistin level ($r=0.34$; $p=0.033$) in patients with concentric LVH.

Conclusion. The role of "physiological" levels of resistin in the formation of cardiovascular indicators of the hypertrophic myocardium as well as possible prognostic significance of different levels of resistin for optimization of therapy are shown in patients with type 2 diabetes with CHF.

Key words: diabetic cardiomyopathy, resistin, left ventricular hypertrophy.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(5):534–539

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): endocar@mail.ru

Искание истины совершается не с весельем,
а с волнением и беспокойством.

Блез Паскаль

Сердечно-сосудистые осложнения, включая диабетическую кардиомиопатию с сопутствующей недо-

статочностью кровообращения, составляют ведущую причину смерти у больных сахарным диабетом (СД). Относительно недавно исследователи обратили внимание на роль некоторых адипоцитокинов в развитии поражений сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом. Один из них, резистин, открытый в 2001 г., как было предположено, связывает между собой ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет. Однако взаимосвязь резистина и сердечно-сосудистых показателей больных СД остается не достаточно выясненной.

Мы поставили цель оценить взаимосвязь уровня резистина плазмы с морфофункциональными показателями гипертрофированного миокарда у больных СД 2 типа с признаками недостаточности кровообращения на фоне сохраненной фракции выброса левого желудочка сердца.

Материал и методы

В исследование включено 60 больных (12 мужчин и 48 женщин) СД 2 типа с ишемической болезнью серд-

Сведения об авторах:

Александров Андрей Алексеевич – д.м.н., проф.,

зав. лечебно-диагностическим отделением

функциональной кардиологии ЭНЦ

Шацкая Ольга Александровна – к.м.н., с.н.с.

того же отделения

Кухаренко Светлана Семеновна – к.м.н., в.н.с.

того же отделения

Ядрихинская Мария Николаевна – к.м.н., с.н.с.

того же отделения

Абдалкина Елена Николаевна – к.м.н., доцент

кафедры клинической медицины Самарского

медицинского института «Реавиз»

Дроздова Елена Николаевна – врач лечебно-диагностического

отделения функциональной кардиологии ЭНЦ

Шестакова Марина Владимировна – д.м.н., профессор,

чл.-корр. РАМН, директор Института диабета ЭНЦ

ца (ИБС), имеющих хроническую сердечную недостаточность (ХСН) II-III ФК по NYHA, госпитализированных в отделение кардиологии в 2012 г.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Всем больным проводилось общеклиническое обследование (стандартный набор клинических анализов, гликемический профиль, гликированный гемоглобин, исследование функции почек и сердечно-сосудистой системы).

Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась с помощью ультразвуковой диагностической системы «SONOS 5500» фирмы «Agilent Technologies» (США). В М- и В-режимах оценивались толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки (ЗС) ЛЖ (в диастолу), конечно-диастолический (КДР) размер ЛЖ. Из апикальной позиции рассчитывались площади левого (ЛП) и площадь правого (ПП) предсердий (за критерий нормы принималось значение ≤ 20 см²).

Массу миокарда рассчитывали по формуле R. Devereux:

$$\text{ММ ЛЖ} = 1,04 \times [(\text{ТМЖПд} + \text{КДР} + \text{ТЗСд})^3 - (\text{КДР})^3] \times 0,8 + 0,6 \text{ (г)}.$$

Для расчета индекса ММ ЛЖ (ИММ ЛЖ) использовали формулу:

$$\text{ИММ ЛЖ} = \text{ММ ЛЖ} / \text{ППТ тела (г/м}^2\text{)},$$

где площадь поверхности тела (ППТ) рассчитывалась в м² по формуле DUBOIS. За нормальные значения ИММ ЛЖ принимались цифры у мужчин ≤ 117 г/м², у женщин ≤ 104 г/м².

Относительная толщина стенки (ОТС) ЛЖ определялась по формуле: $\text{ОТС} = (\text{МЖП} + \text{ЗС}) / \text{КДР ЛЖ}$. За повышение ОТС принимались значения 0,42 и более.

В зависимости от величины ИММ ЛЖ и ОТС выделялись четыре различных типа геометрии левого желудочка: нормальной геометрией считали $\text{ОТС} \leq 0,45$ при нормальном ИММ, концентрическое ремоделирование диагностировали при $\text{ОТС} > 0,45$ и нормальном ИММ, концентрическую ГЛЖ – при $\text{ОТС} > 0,45$ и увеличенном ИММ, эксцентрическую ГЛЖ – при $\text{ОТС} < 0,45$ и увеличенном ИММ.

Систолическая функция ЛЖ оценивалась в 4-камерной апикальной позиции в В-режиме посредством измерений конечно-систолического и конечно-диастолического объемов ЛЖ, вычисления фракции выброса (ФВ) ЛЖ по методу Симпсона. Сохраненной считалась $\text{ФВ} \geq 50\%$.

Суточное мониторирование ЭКГ осуществлялось на системе Холтеровского мониторирования Del Nar Reynolds Medical, Inc. (США). Регистрация ЭКГ осуществлялась в течение 24 час. Признаками диагностики ишемии миокарда считалась ишемическая депрессия сегмента ST глубиной более 1 мм.

Содержание резистина в сыворотке крови больных определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческой тест-системы производства фирмы «BioVendor ELISA» (Brno, Czech Republic). При использовании наборов концентрацию резистина 4,1–12,1 нг/мл рекомендовано рассматривать, как нормальную.

Обработка данных проводилась с помощью статистического пакета SPSS 17 (SPSS Inc.). Проверку параметров на нормальность распределения проводили с помощью теста Колмагорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Полученные данные представлены в виде медианы и перцентилей (Me [25-й, 75-й перцентили]), а также целых значений (n) и процента (%). Значимость различий между группами для количественных и порядковых переменных оценивалась с помощью U-критерия Манна-Уитни – для оценки различий между двумя независимыми выборками. Для анализа зависимости между переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистическую значимость определяли с помощью двустороннего сравнения, достоверными считали показатели при $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика больных представлена в табл. 1. Медиана возраста составила 62 [56; 68] года. Длительность сахарного диабета составила 12 [6; 17] лет, все пациенты получали сахароснижающую терапию. Все пациенты получали бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и статины.

Соотношение типов ремоделирования миокарда ЛЖ, выявленное при ЭхоКГ, представлено на рис. 1.

Группы больных, разделенных по типу ГЛЖ, были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, АД, ЧСС, степени компенсации углеводного обмена, скорости клубочковой фильтрации и уровню резистина (табл. 2). У обеих групп больных концентрация резистина сыворотки находилась на физиологическом уровне.

Сравнение данных эхокардиографии больных с концентрической и эксцентрической ГЛЖ подтвердило адекватность разделения больных по выделенным типам ГЛЖ. Используемые для разделения больных показатели (ОТС, толщина МЖП и ЗСЛЖ) действительно значимо различались у этих групп больных (табл. 3). Кроме того, значимое различие групп больных по КДР ЛЖ еще раз подтвердило адекватность отнесения больных к двум разным типам гипертрофии ЛЖ. При этом выраженность ГЛЖ в обеих группах больных значимо не отличалась, о чем свидетельствовали практически одинаковые ИММ ЛЖ.

Анализируя взаимосвязь уровня резистина и показателей ЭхоКГ у больных с концентрической гипер-

трофией миокарда, мы обнаружили положительную взаимосвязь между уровнем резистина и КДР ЛЖ (рис. 2).

При концентрической гипертрофии миокарда больший КДР ЛЖ, возможно, свидетельствует о сохранении более выраженной релаксационной способности ЛЖ у этих больных.

Исходя из этого, правомерно предположить, что при сохраненной ФВ ЛЖ у больных СД 2 типа с концентрической ГЛЖ лучшее сохранение релаксационной способности миокарда отмечается при уровне резистина, находящегося на верхней границе физиологической нормы.

Анализируя влияние уровня резистина на формирование показателей эхокардиографии у больных с эксцентрической ГЛЖ, мы обнаружили отрицательную взаимосвязь между уровнем резистина сыворотки крови и КДР ЛЖ (рис. 3).

Так у больных с эксцентрической ГЛЖ меньший КДР ЛЖ отмечался у лиц с более высоким уровнем резистина. Как правило, меньший КДР ЛЖ у лиц с эксцентрической ГЛЖ и сохраненной ФВ ЛЖ свидетельствует о сохранении лучших инотропных показателей саркомеров миокарда и меньшем вкладе гетерометрической ауторегуляции функции саркомеров, основанной на законе растяжения Франка-Старлинга, в суммарную сократимость миокарда ЛЖ по сравнению с лицами с такой же ФВ ЛЖ и, таким образом, со сходной суммарной сократимостью миокарда, но с большим КДР ЛЖ.

Исходя из этого, правомерно предположить, что при сохраненной ФВ ЛЖ у больных эксцентрической гипертрофией ЛЖ лучшее сохранение сократительной способности миокарда отмечается при уровне резистина сыворотки, находящегося на верхней границе физиологической нормы.

При исследовании с помощью холтеровского мониторинга нарушений ритма у больных СД 2 типа с различными типами ГЛЖ было обнаружено, что суправентрикулярная экстрасистолия отмечалась у 23 из 29 больных (79,3%) больных с концентрической ГЛЖ и у 10 из 12 больных (83,3%) с эксцентрической ГЛЖ ($p > 0,05$). При этом у больных с концентрической ГЛЖ отмечалось статистически значимо большее количество суправентрикулярных экстрасистол в сутки на человека по сравнению с больными с эксцентрической ГЛЖ (202 против 20 на пациента в сутки; $p = 0,025$).

При этом в группе больных с концентрической ГЛЖ количество суправентрикулярных экстрасистол положительно коррелировало с уровнем резистина ($r = 0,34$; $p = 0,033$; рис. 4).

Таким образом, у больных СД 2 типа с сохраненной ФВ концентрически гипертрофированного ЛЖ, на-

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных (n=60)

Параметр	Значение
Возраст, лет	62 [56; 68]
Женщины, n (%)	47 (78,3)
ИМТ, кг/м ²	36,3 [30,1; 39,4]
Длительность СД, годы	12 [6; 17]
Гликированный гемоглобин, %	8,2 [7,3; 9,4]
Гипогликемическая терапия, n (%)	
• ПССП	25 (41,7)
• ПССП+инсулинотерапия	9 (15)
• Инсулинотерапия	26 (43,3)
Диабетическая ретинопатия, n (%)	23 (38,3)
Диабетическая нефропатия, n (%)	7 (11,7)
Диабетическая полинейропатия, n (%)	48 (80)
Диабетическая кардиопатия, n (%)	60 (100)
Артериальная гипертензия, n (%)	
• 2 степень	38 (63,3)
• 3 степень	20 (33,3)
ХСН (по NYHA), n (%)	
• II ФК	42 (70)
• III ФК	18 (30)

ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет; ПССП – пероральные сахароснижающие препараты; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс

растание уровня резистина в сыворотке крови в пределах физиологических величин усиливало выраженность суправентрикулярных нарушений ритма сердца.

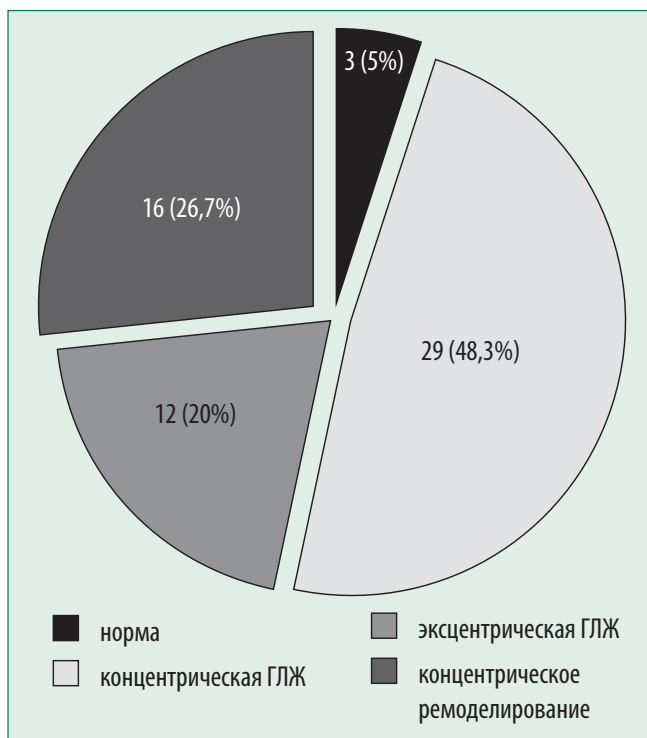


Рисунок 1. Типы ремоделирования миокарда ЛЖ у больных СД 2 типа с сохраненной ФВ ЛЖ

Таблица 2. Сравнительная характеристика групп больных с сохраненной ФВ ЛЖ и различным типом ГЛЖ

Параметр	Концентрическая ГЛЖ (n=29)	Эксцентрическая ГЛЖ (n=12)
Возраст, лет	64 [58,5; 71,5]	60,1 [57,5; 70]
Женщины, n (%)	27 (93,1%)	7 (58,3%)
ИМТ, кг/м ²	36,3 [31,8; 40,3]	35,8 [25,3; 38,9]
САД, мм рт ст	155 [140; 160]	150 [140; 163,8]
ДАД, мм рт ст	80 [80; 100]	90 [80; 97,5]
ЧСС, уд в мин	74 [65,5; 77]	69 [66,5; 75]
HbA1c, %	8,1 [7,5; 9,2]	8,5 [7,2; 9,4]
Резистин, нг/мл	7,8 [6,8; 9,2]	5,5 [2,9; 7,1]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	86 [69,3; 97]	95 [74,5; 101,3]

ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое АД;
 ДАД – диастолическое АД; ЧСС – частота сердечных сокращений;
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Для всех показателей $p > 0,05$

Таблица 3. Морфо-функциональные показатели сердца у больных СД 2 типа с сохраненной ФВ и различным типом ГЛЖ

Параметр	Концентрическая ГЛЖ (n=29)	Эксцентрическая ГЛЖ (n=12)
ФВ, %	59,2 [54,6; 61,7]	50 [57,7; 60,5]
Площадь ЛП, мм ²	22,4 [20,0; 25,3]	24,1 [20,1; 27,2]
КДР ЛЖ, мм	48 [46; 51,5]	51,5 [47,8; 55,5]*
ЗС ЛЖ, мм	12 [11,5; 12,4]	11 [10,6; 11,6]**
МЖП, мм	14 [12,5; 15,7]	11,9 [11,4; 12,8]**
ОТС, у.е.	0,52 [0,50; 0,58]	0,42 [0,45; 0,46]***
ИММ ЛЖ, г/м ²	124,5 [119; 142,8]	121,7 [104,8; 144]

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,01$ по сравнению с аналогичным показателем противоположной группы
 ЛП – левое предсердие; ЛЖ – левый желудочек;
 КДР – конечный диастолический размер; ЗС – задняя стенка;
 МЖП – межжелудочковая перегородка; ОТС – относительная толщина стенок;
 ИММ – индекс массы миокарда

Обсуждение

История открытия резистина насчитывает около 14 лет. Резистин, известный как адипоцит-специфический секреторируемый фактор, идентифицирован в клетках белой жировой ткани в 2000-2001 гг. тремя группами исследователей. Резистин, относящийся к семейству цистеин-содержащих белков, циркулирует в крови в виде пептида массой 12,5 кДа [1].

У человека резистин вырабатывается клетками жировой ткани, макрофагами, кардиомиоцитами, клетками костного мозга, легких, плацентарной тканью, клетками поджелудочной железы и др. Синтез резистина происходит в ответ на различные стимулы, в том числе провоспалительные цитокины, липополисахариды, а также генетически детерминированные факторы.

Резистин способствует воспалению, инсулинорезистентности и атеросклерозу путем активации ядерного фактора NF- κ B. Кроме того, оказалось, что повышение уровня резистина плазмы сопровождается гипертрофией миокарда и развитием повреждения сердечной мышцы.

Было также обнаружено, что кардиомиоциты сами по себе являются источником секреции резистина. В сердце резистин способен активно стимулировать в фибробластах миокарда экспрессию мРНК металлопротеазы-2 и металлопротеазы-9, в то же время подавляя экспрессию мРНК их тканевых внеклеточных ингибиторов ТИМП-1 и ТИМП-2. Воздействуя, таким образом, на обмен соединительно-тканых белков сердечной мышцы, резистин оказывает существенное

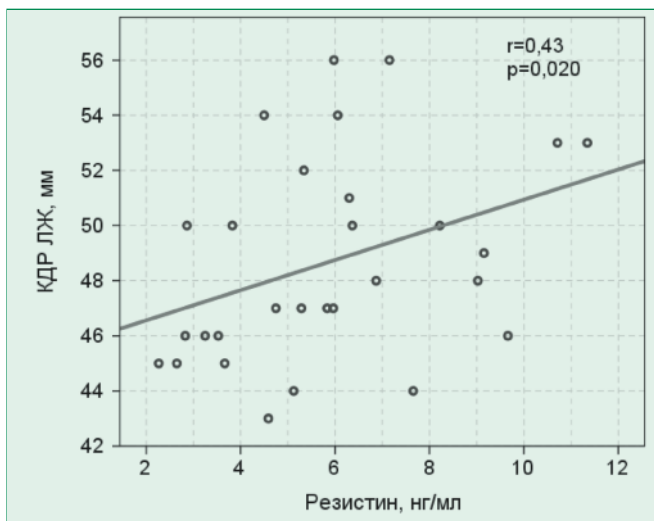


Рисунок 2. Взаимосвязь концентрации резистина плазмы и КДР ЛЖ у больных с концентрической ГЛЖ и сохраненной ФВ ЛЖ

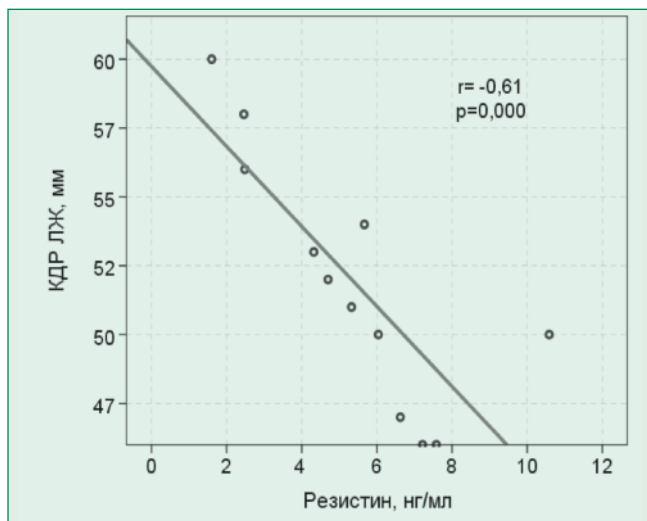


Рисунок 3. Взаимосвязь концентрации резистина и КДР ЛЖ у больных с эксцентрической ГЛЖ

влияние на состояние экстрацеллюлярного матрикса миокарда [1, 2].

Экстрацеллюлярный матрикс является «фундаментом», на котором сформирован кардиомиоцит. Принципиальная важность экстрацеллюлярного матрикса для реализации функции сократимости миокарда стала особенно очевидной в последние десять лет [3-5].

Синтез и деградация различных элементов экстрацеллюлярного миокардиального матрикса определяется специфической активностью кардиофибробластов, которая, в свою очередь, контролируется кардиомиоцитами, секретирующими резистин. От суммарного взаимодействия кардиофибробластов и кардиомиоцитов зависит выраженность кардиального фиброза и целостность сарколемальной мембраны кардиомиоцитов, соприкасающейся с экстрацеллюлярным матриксом миокарда.

Сердце обладает значительными возможностями изменять размер, форму и свои клеточно-молекулярные свойства в ответ на изменение гемодинамических или метаболических условий.

К подобным факторам относятся и изменения потребляемых миокардом энергоносителей, как это имеет место при сахарном диабете. За счет ремоделирования сердце имеет возможность поддерживать внешнюю работоспособность на клинически приемлемом уровне [6]. Ремоделирование затрагивает основные механизмы функционирования миокарда, в том числе и кардиомиоцит-фибробластные связи, регулирующие обмен соединительных белков сердечной мышцы.

Подобный ремоделирующий процесс, по сути, является адаптивным, компенсаторным ответом, направленным на поддержание сократительных возможностей сердечной мышцы и сохранение ее достаточной работоспособности. При длительном сохране-

нии структурного ремоделирования функционирование сердечной мышцы постепенно нарушается [2], и в результате появляются клинические признаки сердечно-сосудистой недостаточности.

В данном исследовании сравнивались две группы больных СД 2 типа с различными типами ГЛЖ при сохраненной в обоих случаях фракции выброса левого желудочка. Нормальная ФВ ЛЖ свидетельствовала о том, что в период исследования у больных сохранялась адекватная работоспособность миокарда, и признаки недостаточности кровообращения были связаны у них преимущественно с нарушением диастолических показателей ЛЖ. Оценивая взаимосвязь показателей уровня резистина плазмы с морфофункциональными характеристиками концентрической и эксцентрической ГЛЖ, не было обнаружено значимых специфических корреляций уровней резистина с основным параметром характеризующим сократительные свойства миокарда (ФВ ЛЖ) при обоих типах ГЛЖ. Возможно, именно подобное отсутствие таких взаимосвязей привело некоторых авторов к заключению, что физиологическая роль резистина в сердце, сохраняющем свои сократительные возможности, незначительна. Однако, по результатам данного исследования, обнаруженные достоверные взаимосвязи концентраций резистина с КДР ЛЖ при обоих типах ГЛЖ, скорее, свидетельствуют об универсальном адаптивном воздействии физиологического уровня резистина на деятельность левого желудочка сердца у больных СД 2 типа. При различных типах ГЛЖ и связанных с ними различными ведущими механизмами нарушения его функции, вполне ожидаемо, что универсальное адаптивное воздействие проявится не одинаково при различных типах нарушения внутрисердечной гемодинамики. При концентрической ГЛЖ рост концентрации резистина плазмы закономерно сочетается с сохранением большего размера диастолической полости ЛЖ, т.е., с признаками лучшей его релаксационной способности. Если физиологические свойства резистина – это контроль преобладания в миокарде эластического коллагена 1 типа над ригидным 3 типом, то лучшая диастолическая растяжимость сердечной стенки – вполне закономерный результат физиологического воздействия резистина. Большая растяжимость – больший выброс – лучшая адаптация системы кровообращения.

Так же сохранением или преобладанием в миокарде содержания коллагена 1 типа при высоких физиологических концентрациях резистина можно объяснить и лучшие эластические свойства ЛЖ, и меньший размер его диастолической полости при эксцентрической ГЛЖ. В этой ситуации саркомеры кардиомиоцитов, теряя свои внутренние инотропные сократительные свойства, вынуждены максимально растягиваться для

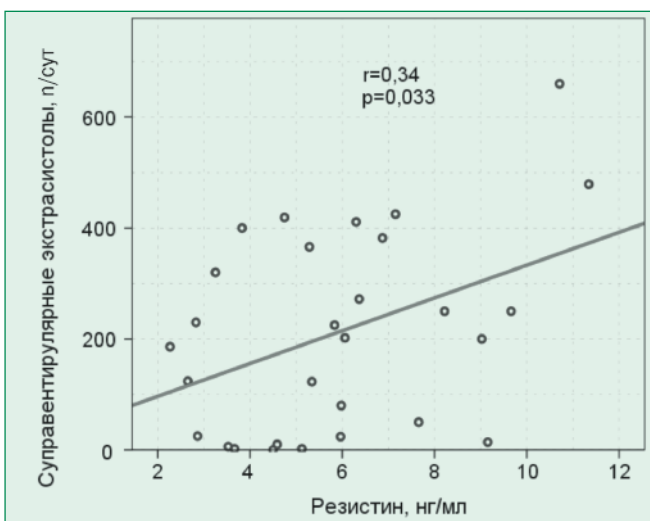


Рисунок 4. Взаимосвязь концентрации резистина с суправентрикулярной экстрасистолией у больных с концентрической ГЛЖ

получения дополнительной сократительной энергии по закону Франка-Старлинга. В этих условиях реализация выраженных эластических свойств коллагена 1 типа – еще один возможный дополнительный механизм поддержания сократительной способности миокарда в гемодинамически адекватных пределах.

В то же время результаты проведенного исследования указывают на то, что подобные вероятные адаптивные свойства физиологических уровней резистина плазмы имеют определенные ограничения. Оказалось, что рост уровня резистина, даже в пределах физиологических норм, влечет за собой определенные сердечно-сосудистые риски.

Так, было обнаружено, что у больных СД 2 типа с концентрической ГЛЖ нарастание уровня резистина сыворотки достоверно коррелировало с увеличением интенсивности суправентрикулярной экстрасистолии. Учитывая то, что у этих больных не было выявлено взаимосвязи частоты суправентрикулярной экстрасистолии с размерами ЛП, гемодинамические причины возникновения экстрасистолии представляются маловероятными. При этом правомерно предположить, что метаболическое воздействие резистина на кардиофибробласты увеличивается по мере нарастания его уровня в плазме. В результате изменяется формирование в фибробластах «соединительных» белков экстрацеллюлярного матрикса, ведущее к нарушению ионной проницаемости сарколемальной мембраны кардиомиоцита. Подобные нарушения сарколемальной проницаемости достаточно часто используются для объяснения усиления аритмической активности сердца.

Убедительные данные о нарастании сердечно-сосудистых рисков у больных СД 2 типа при превышении «физиологического» уровня резистина в сыворотке

получены в исследовании Gargano Heart Study (GNS) [7]. Исследование включало 798 европейцев с СД 2 типа, проживающих в Италии. Обнаружено, что смертность этих больных значимо зависела от уровня резистина в их крови. Наименьшая смертность отмечалась при уровне резистина <7,55 нг/мл и наибольшая – при концентрации от 11,25 до 57,23 нг/мл [8].

Оценивая кардиальные эффекты резистина, исследователи [8,9] обнаружили, что морфологическая картина миокарда при диабетической кардиомиопатии практически не отличается от таковой при гиперрезистинемии. Также оказалось, что диабетическое сердце само экспрессирует высокие уровни резистина [9].

Эти данные позволили высказать гипотезу о том, что гиперрезистинемия, возможно, является прогностически значимым маркером развития исхода диабетической кардиомиопатии.

Причины развития гиперрезистинемии при диабетической кардиомиопатии неизвестны.

Заключение

Проведенное нами исследование подтвердило важную роль «физиологического» уровня резистина в формировании сердечно-сосудистых показателей функционирования гипертрофированного миокарда у больных СД 2 типа с признаками застойной сердечной недостаточности и поставило вопрос о возможной прогностической значимости различных уровней резистина и использовании этих показателей для оптимизации выбора проводимой терапии.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Kim M., Oh JK., Sacata S. et al. Role of Resistin in Cardiac Contractility and Hypertension. *J Moll Cell Cardiol* 2008; 45(2): 270-80.
2. Kang S, Chemaly ER, Hajjar RJ, Lebeche D. Resistin Promotes Cardiac Hypertrophy via the AMP-activated Protein Kinase/Mammalian Target of Rapamycin (AMPK/mTOR) and c-Jun N-terminal Kinase/Insulin Receptor Substrate 1 (JNK/IRS1) Pathways. *Biol Chem* 2011; 286 (21): 18465-73.
3. Leiden J. The genetics of dilated cardiomyopathy: emerging clue to the puzzle. *N Engl J Med* 1997; 337:1080-1.
4. Towbin JA. Role of cytoskeletal proteins in cardiomyopathies. *Current Opinions in Cell Biology* 1998; 10: 131-9.
5. Bowles NE, Bowles KP, Towbin JA. The final common pathway hypothesis and inherited cardiovascular disease: the role of cytoskeletal proteins in dilated cardiomyopathy. *Herz* 2000; 25: 168-75.
6. 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(9): e64729.
7. Boudina S., Abel ED. Diabetic Cardiomyopathy Revisited. *Circulation* 2007; 115: 3213-23.
8. Chemaly ER, Hadri L, Zhang S et al. Long-term in vivo Resistin Overexpression Induces Myocardial Dysfunction and Remodeling in Rats. *J Moll Cell Cardiol* 2011; 51(2):144-55.
9. Kim M. Resistin, a Novel Regulator of Cardiac function in Diabetic Cardiomyopathy. *Ann Arbor, MI: ProQuest, UMI Dissertation Publishing*; 2011.

Поступила: 01.10.2014
Принята в печать: 22.10.2014