

Эндотелиальный моноцитактивирующий пептид-II при метаболическом синдроме

Л.А. Могильницкая

Хмельницкая областная больница

Цель исследования: изучение содержания эндотелиального моноцитактивирующего пептида-II (EMAP-II) в сыворотке крови больных с метаболическим синдромом как маркера эндотелиальной дисфункции и анализ возможных связей с традиционными факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии.

Материалы и методы. Обследованы 23 пациента с метаболическим синдромом по критериям WHO, 30 лиц с метаболическим синдромом по критериям по АТР III, 18 – с метаболическим синдромом по критериям IDF, 22 пациента вошли в контрольную группу. Содержание EMAP-II определяли иммуноферментным методом с использованием сорбционных колонок «Amprer» (Amersham Lifesilence) и тест-системы «Amersham pharmacia biotech» (England). Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение. Достоверность отличий средних величин определяли по критерию t-Стьюдента. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента Пирсона.

Результаты. Выявлено повышение уровня EMAP-II в сыворотке крови пациентов с метаболическим синдромом по критериям WHO, АТР III и IDF по сравнению с контрольной группой ($4,22 \pm 1,96$ нг/мл, $3,95 \pm 2,04$ нг/мл, $3,92 \pm 2,04$ нг/мл и $1,46 \pm 0,65$ нг/мл соответственно; $p < 0,05$). Установлена корреляционная связь между содержанием EMAP-II и показателями инсулинорезистентности, липидного, углеводного обмена.

Заключение. Содержание EMAP-II повышено в сыворотке крови больных с различными проявлениями метаболического синдрома. Это может быть проявлением эндотелиальной активации и дисфункции при метаболическом синдроме. Инсулинорезистентность, гипергликемия, дислипидемия влияют на развитие указанных нарушений.

Ключевые слова: эндотелиальный моноцитактивирующий пептид, эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром.

Атеросклероз и связанные с ним заболевания угрожают не только здоровью, но и жизни пациентов. Это сложное многофакторное заболевание, на развитие и прогрессирование которого влияет множество факторов [11].

Инсулинорезистентности придают большое значение в патогенезе сахарного диабета 2-го типа, но известно, что она, независимо от гипергликемии, повышает риск смертности от сердечно-сосудистой патологии в 2–3 раза при других инсулинорезистентных состояниях, таких, как ожирение, синдром поликистозных яичников [3].

В 1988 году предложено объединить в одну группу под названием «метаболический синдром» нарушения, связанные с инсулинорезистентностью/гиперинсулинемией, и способствующие выявлению лиц с повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии [8]. В дальнейшем World Health Organisation (WHO) [9], Adult Treatment Panel III (АТР III) of the National Cholesterol Education Program [4] и International Diabetes Federation (IDF) [2] предложили специфические признаки для выявления лиц с метаболическим синдромом. Хотя предложенные критерии имеют общие элементы, но они разнятся по ряду важных аспектов. При определении по классификации WHO задачей было выявление лиц с нарушением толерантности к глюкозе и повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии. Согласно рекомендаций АТР III наличие метаболического синдрома усиливает риск развития сердечно-сосудистой патологии, но не рассматривает его в рамках сахарного диабета, а считает отдельным фактором риска вместе с другими известными ранее. По рекомендациям IDF основным проявлением метаболического синдрома является центральное ожирение в сочетании с другими факторами риска.

Важную роль в развитии атеросклероза играет эндотелиальная дисфункция. Функциональное состояние эндотелия характеризуется, с одной стороны, эндотелийзависимой ва-

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов

Показатель	Метаболический синдром по критериям WHO, n=23	Метаболический синдром по критериям АТР III, n=30	Метаболический синдром по критериям IDF, n=18	Контрольная группа, n=22
Возраст, лет	51,91 \pm 5,55	51,33 \pm 5,11	50,33 \pm 4,57	50,81 \pm 6,8
ИМТ, кг/м ²	30,13 \pm 6,93	31,96 \pm 7,24	37,09 \pm 4,31	22,73 \pm 1,85
Глюкоза крови, ммоль/л	9,83 \pm 2,26	8,59 \pm 3,05	8 \pm 3,24	4,65 \pm 0,8
Гликозилированный гемоглобин, %	9,19 \pm 1,85	8,23 \pm 2,28	8,13 \pm 2,6	5,25 \pm 0,14
Общий холестерин, ммоль/л	6,23 \pm 0,99	6,26 \pm 1,19	6,27 \pm 1,24	3,83 \pm 0,66
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,06 \pm 0,17	1,04 \pm 0,16	0,96 \pm 0,13	1,47 \pm 0,2
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	3,37 \pm 1,08	3,49 \pm 1,04	3,95 \pm 0,87	2,42 \pm 0,68
Триглицериды, ммоль/л	2,26 \pm 0,61	2,46 \pm 0,85	2,7 \pm 0,89	1,66 \pm 0,3
Инсулин, пмоль/л	115,14 \pm 23,37	117,54 \pm 22,55	126,08 \pm 23,72	44,13 \pm 9,65
Индекс НОМА	51,14 \pm 18,1	45,03 \pm 19,56	44,99 \pm 21,58	9,19 \pm 2,74

зодилатацией, а с другой – содержанием эндотелиальных vasoактивных факторов в сыворотке крови. Изменение концентрации циркулирующих эндотелиальных продуктов может указывать на эндотелиальную активацию и дисфункцию на доклинической стадии, еще до развития атеросклеротического процесса [6].

Эндотелиальный моноцитактивирующий пептид-II (EMAP-II) – это мультифункциональный цитокин с провоспалительной и антиангиогенезной активностью [10]. Роль этого фактора при метаболическом синдроме не изучена.

Цель исследования: изучение содержания EMAP-II в сыворотке крови больных с метаболическим синдромом как маркера эндотелиальной дисфункции и анализ возможных связей с традиционными факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего обследованы 93 человека. Из них 71 пациент с метаболическим синдромом. Распределение больных проводили следующим образом:

- первая группа – 23 пациента, отобранные по WHO критериям метаболического синдрома;
 - вторая группа – 30 лиц, отобранные по АТР III критериям метаболического синдрома;
 - третья группа – 18 лиц, отобранные по критериям IDF.
- В контрольную группу вошли 22 пациента.

Группы соответствовали по возрасту и полу.

Среди обследованных лиц было 43 (46,3%) женщины и 50 (53,76%) мужчин. Клинико-лабораторная характеристика обследованных групп представлена в табл. 1.

Во всех трех группах с различными проявлениями метаболического синдрома были больные с сахарным диабетом 2-го типа. Диагноз сахарного диабета 2-го типа устанавливали согласно критериям ВООЗ (1999). Уровень гликемии определяли натощак в тех же образцах венозной крови, которые использовали для дальнейших исследований.

В группе с WHO критериями метаболического синдрома было 23 больных сахарным диабетом (100%), в группе с признаками метаболического синдрома по критериям АТР III – 23 пациента (76,66%), а в группе с критериями метаболического синдрома по IDF критериям – 11 (61,11%) больных. При обследовании лиц с ожирением с целью исключения сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе проводили стандартный тест толерантности к глюкозе.

Для установления диагноза ожирения определяли индекс массы тела (ИМТ), обхват талии и отношение его к обхвату бедер.

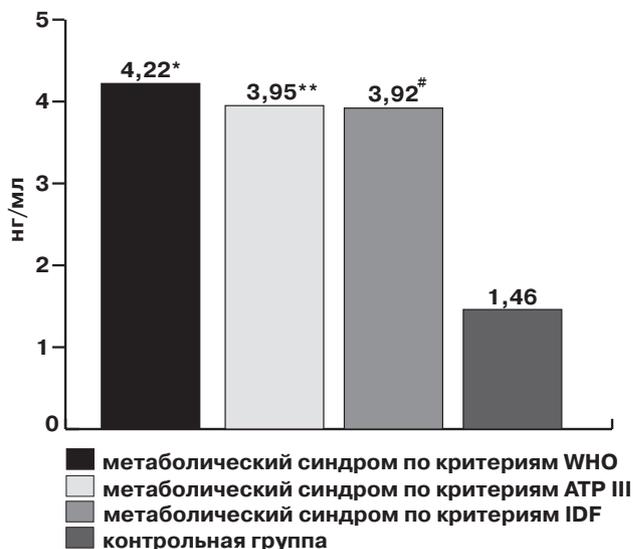
Ожирение диагностировали при ИМТ >30 кг/м². В группе с WHO критериями метаболического синдрома было у 11 (47,82%) лиц с ожирением, в группе с АТР III критериями – у 18 (60%) пациентов с ожирением, с IDF критериями – у 18 (100%) пациентов наблюдалось ожирение.

Обхват талии у лиц с ожирением был >80 см у женщин и >94 см у мужчин, а соотношение обхвата талии к обхвату бедер >0,9 у мужчин, >0,85 у женщин, что позволяет установить центральный тип ожирения у обследованных лиц [1].

Артериальную гипертензию диагностировали при наличии артериального давления выше 140/90 мм рт.ст. [5]. В группе с WHO критериями метаболического синдрома повышение артериального давления наблюдалось у 17 (73,91%) пациентов, в группе с АТР III признаками – у 23 (76,66%) пациентов, в группе с IDF критериями – у 13 (72,22%).

Для установления инсулинорезистентности определяли индекс НОМА по формуле:

содержание инсулина в сыворотке крови натощак * содержание глюкозы в сыворотке крови /22,5 [7].



Примечания: * $p < 0,005$ – статистически достоверная разница между группой лиц с метаболическим синдромом по критериям WHO и контрольной группой;

** $p < 0,005$ – статистически достоверная разница между группой лиц с метаболическим синдромом по критериям АТР III и контрольной группой;

$p < 0,005$ – статистически достоверная разница между группой лиц с метаболическим синдромом по критериям IDF и контрольной группой.

Содержание EMAP-II в сыворотке крови

Определение уровня EMAP-II проводили иммуноферментным методом с использованием сорбционных колонок «Amprer» (Amersham Lifesilence) и тест-системы «Amersham pharmacia biotech» (England). Исследование проводили на плоском анализаторе «Stat Fax-303 Plus» (USA).

Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение. Статистическую обработку данных проводили методами вариационной и описательной статистики при помощи пакета статистического расчета данных программы Microsoft Excel. Достоверность отличий средних величин определяли по критерию t-Стьюдента. Отличия считались достоверными при величине показателя $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате нашего исследования выявлено, что уровень EMAP-II в сыворотке крови в группе лиц с метаболическим синдромом по критериям WHO составил $4,22 \pm 1,96$ нг/мл, в группе лиц с метаболическим синдромом АТР III – $3,95 \pm 2,04$ нг/мл, в группе IDF – $3,92 \pm 2,04$ нг/мл. В контрольной группе содержание EMAP-II составило $1,46 \pm 0,65$ нг/мл (рисунок).

При анализе полученных данных выявлено статистически достоверное повышение содержания EMAP-II в сыворотке крови в группе лиц с метаболическим синдромом по критериям WHO в сравнении с контрольной группой в 2,89 раза ($p < 0,05$). В группе с метаболическим синдромом по критериям АТР III сывороточный уровень EMAP-II был выше, чем в контрольной группе в 2,7 раза ($p < 0,05$), а в группе с IDF критериями – 2,68 раза ($p < 0,05$).

При этом самый высокий уровень EMAP-II наблюдался в группе лиц с метаболическим синдромом по критериям WHO. Достоверной разницы в уровне цитокина между группами с различными проявлениями метаболического синдрома не выявлено.

Корреляция между уровнем ЕМАР-II и другими показателями в обследованных группах (p<0,05)

Показатель	Метаболический синдром по критериям WHO	Метаболический синдром по критериям АТР III	Метаболический синдром по критериям IDF
ИМТ	0,25	0,19	0,54
Глюкоза крови	0,56	0,5	0,36
Гликозилированный гемоглобин	0,7	0,6	0,48
Общий холестерин	0,45	0,56	0,49
Липопротеиды высокой плотности	-0,33	-0,28	-0,55
Липопротеиды низкой плотности	0,41	0,42	0,52
Триглицериды	0,51	0,35	0,4
Инсулин	0,58	0,53	0,58
Индекс НОМА	0,69	0,65	0,53

Поскольку метаболический синдром – это совокупность различных факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии, то повышение содержания ЕМАР-II, выявленное в результате данного исследования может быть связано с этими факторами и являться проявлением эндотелиальной дисфункции при метаболическом синдроме.

По рекомендациям IDF основным проявлением метаболического синдрома является центральное ожирение в сочетании с другими факторами риска.

При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая связь между уровнем ЕМАР-II и ИМТ (p<0,05) в группе пациентов с метаболическим синдромом по критериям IDF, то есть в основе этой классификации лежит именно центральное ожирение, что может указывать на роль ожирения в развитии этих изменений (табл. 2).

Прямая корреляционная связь между глюкозой крови, гликозилированным гемоглобином и содержанием ЕМАР-II, выявленная в результате исследования, может свидетельствовать о влиянии гипергликемии на развитие этих изменений (см. табл. 2). Больные сахарным диабетом 2-го типа вошли в состав всех трех обследованных групп. Кроме того, по критериям WHO метаболический синдром – это лица с нарушением толерантности к глюкозе и повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии, а гипергликемия – весомый повреждающий фактор при сахарном диабете [3].

Как известно, инсулинорезистентность – один из основных патогенетических факторов нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета 2-го типа, однако она, независимо от гипергликемии связана с повышением риска смерти от сердечно-сосудистой патологии [2]. У обследованных пациентов с различными проявлениями метаболического синдро-

ма была выявлена инсулинорезистентность. Это подтверждается индексом НОМА (см. табл. 1).

При проведении корреляционного анализа у пациентов с различными проявлениями метаболического синдрома выявлена прямая связь между инсулином сыворотки крови, индексом НОМА и уровнем ЕМАР-II (см. табл. 2), что указывает на возможное влияние инсулинорезистентности на развитие выявленных изменений.

У всех обследованных пациентов наблюдалась дислипидемия, а именно: повышение уровня общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и снижение содержания липопротеидов высокой плотности (см. табл. 1), что может быть связано с повышением ЕМАР-II при этой патологии.

Такие предположения подтверждаются данными корреляционного анализа, в результате которого у обследованных пациентов выявлена прямая связь между уровнем ЕМАР-II и содержанием общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, а также обратная связь с липопротеидами высокой плотности (см. табл. 2).

ВЫВОДЫ

Таким образом, метаболический синдром сопровождается повышением содержания эндотелиального моноцитактивирующего пептида-II (ЕМАР-II) в сыворотке крови. Изменение уровня цитокина наблюдалось во всех группах пациентов и не зависело от критериев их подбора. Ожирение, гипергликемия, дислипидемия и инсулинорезистентность могут влиять на повышение уровня ЕМАР-II. Выявленные нарушения могут быть проявлением эндотелиальной дисфункции при этом патологическом состоянии.

Эндотелиальный моноцитактивирующий пептид-II при метаболическом синдроме

Л.А. Могильницка

Мета дослідження: вивчення вмісту ендотеліального моноцитактивирующего пептиду-II (ЕМАР-II) у сироватці крові як маркера ендотеліальної дисфункції при метаболическом синдромі та аналіз можливого зв'язку з іншими факторами ризику розвитку серцево-судинної патології.

Матеріали та методи. Обстежено 23 пацієнта з метаболическим синдромом за критеріями WHO, 30 осіб з метаболическим синдромом за критеріями по АТР III, 18 – з метаболическим синдромом за критеріями IDF, 22 особи увійшли у контрольну групу. Вміст ЕМАР-II визначали імуноферментним методом з використанням сорбційних колонок «Amprag» (Amersham Lifesilence) і тест-системи «Amersham pharmacia biotech» (England). Дані представлені як середнє ± стандартне відхилення. Достовірність від-

мінності середніх величин визначали за критерієм Стьюдента. Кореляційний аналіз проводили з використанням коефіцієнта Пірсона.

Результати. Виявлено підвищення вмісту ЕМАР-II у сироватці крові хворих з метаболическим синдромом за критеріями WHO, АТР III, IDF порівняно з контрольною групою (4,22±1,96 нг/мл, 3,95±2,04 нг/мл, 3,92±2,04 нг/мл та 1,46±0,65 нг/мл відповідно; p<0,05) Вміст ЕМАР-II корелював з показниками інсулінорезистентності, вуглеводного та ліпідного обміну.

Заключення. Вміст ЕМАР-II підвищений у сироватці крові хворих з різними проявами метаболического синдрому. Це може бути проявом ендотеліальної активації та дисфункції при метаболическом синдромі. Інсулінорезистентність, гіперглікемія, дисліпідемія впливають на розвиток наведених порушень.

Ключові слова: ендотеліальний моноцитактивирующий пептид, ендотеліальна дисфункція, метаболический синдром.

EMAP-II in metabolic syndrome**L.A. Mogylnytska**

The objective: to determine the serum level of EMAP-II as a marker of endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrome, to study its relationship with the other risk factors for cardiovascular disease.

Materials and methods. We examined 23 patients with WHO criteria of metabolic syndrome, 30 patient with ATPIII criteria of metabolic syndrome, 18 – IDF criteria, 22 healthy control subjects. The content of EMAR-II was determined by an enzyme immunoassay using the Amper column (Amersham Lifesilence) and the Amersham pharmacia biotech test system (England). Serum levels of EMAP-II were determined by immunoenzyme assay. The data were presented as

means±SD. Statistical analysis was performed using the Student test, Person rank correlation coefficient.

Results. We found an increased serum level of EMAP-II in patients with WHO, ATPIII, IDF criteria of metabolic syndrome compared to control group ($4,22\pm 1,96$ ng/ml, $3,95\pm 2,04$ ng/ml, $3,92\pm 2,04$ ng/ml and $1,46\pm 0,65$ ng/ml respectively; $p<0,05$). Also, the level of EMAP-II correlated with key markers of insulin resistance, carbohydrate and lipid metabolism ($p<0,05$).

Conclusion. The revealed changes of EMAP-II serum levels could reflect an endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrome. Insulin resistance, hyperglycaemia, dyslipidemia appear to be significant contributing factor to the elevation of EMAP-II.

Key words: EMAP-II, endothelial dysfunction, metabolic syndrome.

Сведения об авторе

Могильницкая Лилия Анатольевна – Хмельницкая областная больница, 29000, г. Хмельницкий, ул. Пилотская,1; тел.: (067) 256-57-08

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Adegbija O., Hoy W.E., Wang Z. Waist circumference values equivalent to body mass index points for predicting absolute cardiovascular disease risks among adults in an Aboriginal community: a prospective cohort study// *BMJ Open*. – 2015. – V. 5 (11). – P. 009185.
2. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome: a new worldwide definition// *Lancet*. – 2005. – V. 366. – P. 1059–1062.
3. DeFronzo R.A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009// *Diabetologia*. – 2010. – V. 53. – P. 1270–1287.
4. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)// *JAMA*. – 2001. – V. 285. – P. 2486–2497.
5. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension// *J Hypertens*. – 2013. – V. 10. – P. 1925–38.
6. Husain K., Hernandez W., Ansari R.A., Ferder L. Inflammation, oxidative stress and renin angiotensin system in atherosclerosis// *World J Biol Chem*. – 2015. – V. 6 (3). – P. 209–17.
7. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man// *Diabetologia*. – 1985. – V. 28. – P. 412–419.
8. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease// *Circulation*. – 2002. – V. 106 (3). – P. 286–8.
9. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999.
10. Van Horsen R., Eggermont A.M., ten Hagen T.L. Endothelial monocyte-activating polypeptide-II and its functions in (patho)physiological processes// *Cytokine Growth Factor Rev*. – 2006. – V. 17 (5). – P. 339–48.
11. Zhang J., Wang D., He S. Roles of antibody against oxygenized low density lipoprotein in atherosclerosis: recent advances// *Int J Clin Exp Med*. – 2015. – V. 8 (8). – P. 11922–9.

Статья поступила в редакцию 03.02.2018