

Особенности обмена адипокинов у женщин с артериальной гипертензией та ожирением в зависимости от состояния диастолической функции левого желудочка

Н.М. Кириченко

Сумський державний університет

Диастолическая дисфункция (ДД) нередко пов'язана із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду, ожирінням і частіше спостерігається в осіб жіночої статі. На сьогодні недостатньо вивченою асоціація рівнів у крові адипокинів з ДД лівого шлуночка.

Мета дослідження: вивчення особливостей рівнів адипокинів у жінок з ожирінням і артеріальною гіпертензією залежно від стану диастолическої функції.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 82 пацієнта. Пацієнти з нормальною диастолическою функцією були включені до групи 1, пацієнти з ДД 1-го ступеня – до групи 2, пацієнти з ДД 2-го ступеня – до групи 3. Усім пацієнтам були визначені рівні адипокинів у крові.

Результати. Середній вік досліджуваної групи становив $51,2 \pm 4,4$ року. Пацієнти з нормальною диастолическою функцією мали значно нижчі рівні лептину в плазмі крові порівняно з пацієнтами з ДД 1-го і 2-го ступеня: 13,3 нг/мл порівняно з 18,7 нг/мл при ДД 1-го ступеня та 24,4 нг/мл при ДД 2-го ступеня ($p < 0,01$). Також пацієнти з ДД 2-го ступеня мали достовірно більший рівень лептину, ніж пацієнти з ДД 1-го ступеня ($p < 0,05$). Рівень адипонектину у пацієнтів з нормальною диастолическою функцією був достовірно вище, ніж у пацієнтів з ДД 2-го ступеня ($p < 0,05$).

Заключення. У жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням у віці 40–60 років спостерігається підвищення вмісту лептину в крові зі збільшенням ступеня диастолических розладів лівого шлуночка. Достовірне зниження рівня адипонектину в крові даного контингенту хворих відбувається тільки в умовах наявності псевдонормального типу диастолическої дисфункції лівого шлуночка.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ожиріння, диастолическа дисфункція, адипокини.

Features of adipokines metabolism in women with arterial hypertension and obesity, depending on the left ventricular diastolic function

N.M. Kyrychenko

Diastolic dysfunction is often associated with heart failure with a preserved ejection fraction, obesity and often observed in females. The association of adipokines blood levels with diastolic left ventricular dysfunction remains poorly understood.

The objective: study of the features of adipokine levels in women with obesity and arterial hypertension depending on the diastolic function.

Materials and methods. The study involved 82 patients. Patients with normal diastolic function were assigned to group 1, patients with diastolic dysfunction of the 1st degree – to group 2, and patients with diastolic dysfunction of the 2nd degree – to group 3. Blood levels of adipokines were measured in all patients.

Results. The average age of the study group was 51.2 ± 4.4 years. Patients with normal diastolic function had significantly lower plasma leptin levels compared with patients with grade 1 and 2 diastolic dysfunction: 13.3 ng/ml compared to 18.7 ng/ml for grade 1 DD and 24.4 ng/ml at 2 grade of DD ($p < 0.01$). Also, patients with DD 2 grade had a significantly higher level of leptin than patients with grade 1 of DD ($p < 0.05$). Adiponectin levels in patients with normal diastolic function were significantly higher than in patients with grade 2 of DD ($p < 0.05$).

Conclusion. In women with arterial hypertension and obesity aged 40–60, there is an association of an increase in blood leptin with an increase in the degree of diastolic disorders of the left ventricular. A significant decrease of adiponectin level in this patients was only in pseudo-normal type of left ventricular diastolic dysfunction.

Key words: hypertension, obesity, diastolic dysfunction, adipokines.

Особенности обмена адипокинов у женщин с артериальной гипертензией и ожирением в зависимости от состояния диастолической функции левого желудочка

Н.Н. Кириченко

Диастолическая дисфункция (ДД) нередко связана с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, ожирением и чаще наблюдается у лиц женского пола. На сегодня недостаточно изучена ассоциация уровней в крови адипокинов с ДД левого желудочка.

Цель исследования: изучение особенностей уровней адипокинов у женщин с ожирением и артериальной гипертензией в зависимости от состояния диастолической функции.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 82 пациента. Пациенты с нормальной диастолической функцией вошли в группу 1, пациенты с ДД 1-й степени – в группу 2, пациенты с ДД 2-й степени – в группу 3. У всех пациентов определяли уровни адипокинов в крови.

Результаты. Средний возраст исследуемой группы составил $51,2 \pm 4,4$ года. У пациентов с нормальной диастолической функцией отмечали более низкие уровни лептина в плазме крови по сравнению с пациентами с ДД 1-й и 2-й степени: 13,3 нг/мл по сравнению с 18,7 нг/мл при ДД 1-й степени и 24,4 нг/мл при ДД 2-й степени ($p < 0,01$). Также у пациентов с ДД 2-й степени зафиксирован достоверно больший уровень лептина, чем у пациентов с ДД 1-й степени ($p < 0,05$). Уровень адипонектина у пациентов с нормальной диастолической функцией был достоверно выше, чем у пациентов с ДД 2-й степени ($p < 0,05$).

Заключение. У женщин с артериальной гипертензией и ожирением в возрасте 40–60 лет отмечают повышения содержания лептина в крови с увеличением степени диастолических расстройств левого желудочка. Достоверное снижение уровня адипонектина в крови данного контингента больных имеет выявляют только в условиях наличия псевдонормального типа диастолической дисфункции левого желудочка.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, диастолическая дисфункция, адипокины.

Діастолічна дисфункція (ДД) – стан, що характеризується аномальним серцевим розслабленням, збільшенням жорсткості або порушенням наповнення. З ДД нерідко пов'язана серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду (СН-зФВ) [29]. У розвинених країнах поширеність серцевої недостатності становить близько 1–2% серед дорослого населення і $\geq 10\%$ серед осіб віком понад 70 років [29]. Близько половини пацієнтів із СН мають СН-зФВ [40]. Незважаючи на те, що СН-зФВ є серйозною проблемою охорони здоров'я у США і Європі та активно вивчається протягом останніх десяти років, повного розуміння механізмів цього стану, як і раніше, немає. Існують повідомлення, що, СН-зФВ пов'язана з жіночою статтю, віком і ожирінням [29]. Причини переважання жінок у групі СН-зФВ залишаються до кінця незрозумілими [18]. Тому викликає інтерес вивчення факторів, пов'язаних з ДД (у тому числі метаболічних), що дозволить зрозуміти можливі специфічні для статі механізми, які призводять до появи СН-зФВ.

Жирова тканина є ендокринним органом, який виробляє цілу низку біологічно активних речовин, зокрема адипокіни, – групу білкових гормонів з функціями регуляції енергетичного обміну, чутливості до інсуліну, запалення, атеросклерозу і проліферації клітин [23]. Біологічно важливими адипокінами є фактор некрозу пухлини- α , інтерлейкін-6, інтерлейкін-10, лептин, адипонектин та інші [33]. Адипонектин у великій кількості секретується жировою тканиною і за останні десять років було показано, що він має протидіабетичні, протизапальні, антиатерогенні та кардіопротективні властивості [23]. Низькі рівні адипонектину можуть бути пов'язані з розвитком резистентності до інсуліну і з наявністю артеріальної гіпертензії (АГ) [9]. Зниження адипонектину в плазмі крові може бути асоційоване з метаболічним синдромом [35] або більш високим ризиком інфаркту міокарда [26]. При цьому, як не парадоксально, рівень адипонектину має тенденцію підвищуватися при зростанні тяжкості хронічної СН [5].

Лептин є важливим регулятором енергетичного гомеостазу людини. Існує гіпотеза, що лептин працює як «сигнал ожиріння» для мозку, регулюючи масу тіла [20]. Лептин і його ізоформи експресуються не тільки в жировій тканині, а й в серцево-судинній, зокрема в ендотеліальних [31], гладком'язових клітинах [6] і кардіоміоцитах [18]. Ці дані свідчать про те, що лептин специфічно впливає на міокард [23].

З огляду на структуру і функцію серця припускають, що рівні лептину асоційовані з гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ) [33], збільшенням товщини стінки міокарда і порушенням скорочувальної функції серця [9]. Дійсно, за даними низки досліджень, підвищені рівні лептину були пов'язані з СН у пацієнтів як зі зниженою, так і зі збереженою ФВ [5, 26, 35]. Отже, лептин проявляє широкий спектр серцево-судинних ефектів і пов'язаний із серцево-судинним прогнозом.

Оскільки СН-зФВ переважає в жіночій популяції, ДД є безпосереднім предиктором СН-зФВ, а також залишається недостатньо вивченою асоціація рівнів у крові адипокінів з ДДЛШ серця було проведено дослідження.

Мета дослідження: вивчення особливостей рівнів адипокінів у жінок з ожирінням і АГ залежно від стану діастолічної функції ЛШ. Розуміння зв'язку між ожирінням, адипокінами і діастолічною функцією ЛШ серця має важливе значення для розроблення методів лікування і профілактики діастолічної СН.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 82 пацієнта. Дослідження було виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження був схвалений локальним етичним комітетом для всіх учасників. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду всіх пацієнтів. Залежно від стану діастолічної функції ЛШ досліджувана когорта була розподілена на три групи:

- група 1 (n=34) – пацієнти з нормальною діастолічною функцією,

- група 2 (n=34) – пацієнти з ДД 1-го ступеня (порушення релаксації),

- група 3 (n=14) – пацієнти з ДД 2-го ступеня (псевдонормалізація).

Критерії включення у дослідження:

- жінки віком 40–60 років,
- наявність АГ 2 стадії, II і III ступенями,
- ожиріння 2–3 ступенями зі збереженою фракцією викиду ЛШ (ФВЛШ $>50\%$).

Критерії виключення з дослідження:

- наявність ФВЛШ $<50\%$,
- симптоматичні форми АГ,
- цукровий діабет (ЦД),
- вроджені та набуті вади серця, хронічна СН, операції на серці та судинах в анамнезі,
- системні захворювання сполучної тканини,
- гострі або загострення хронічних захворювань нирок,
- аутоімунні хвороби,
- онкопатологія,
- психічні захворювання,
- зловживання алкоголем.

Пацієнткам усіх груп проводили комплексне клінічне обстеження. Діагноз встановлювали на підставі скарг, анамнезу, даних об'єктивного обстеження, результатів лабораторних та інструментальних методів обстеження. Діагноз АГ був встановлений згідно з рекомендаціями Європейської спілки кардіологів та Європейської спілки гіпертензії з діагностики та лікування гіпертензії [39]. Діагноз та ступінь ожиріння встановлювали відповідно до рекомендацій ВООЗ (1997 р.). Ступінь ДД оцінювали згідно з рекомендаціями робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії [2, 21]. Рівні адипокінів (лептину та адипонектину) визначали у сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу. Ультразвукові дослідження серця проводили в одно-, двовимірному і доплерівському режимах з кольорним картуванням на ультразвуковому сканері Siemens USA Acuson X300 Premium Edition за загальноприйнятими методиками. Статистичне оброблення отриманих цифрових даних проводили з використанням пакета програм Statistica for Windows версії 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До проведення лабораторних досліджень усім пацієнткам для визначення толерантності до фізичного навантаження був проведений тест з 6-хвилинною ходьбою. За результатами дослідження величини дистанції тесту у пацієнтів груп 1 і 2 виявилися в межах норми, у той час як результати пацієнтів групи 3 були значно гірше і мали статистично достовірну ($p<0,05$) різницю з показниками перших груп.

У таблиці наведені клінічні і лабораторні показники досліджуваної вибірки (n=82). Середній вік досліджуваної групи становив $51,2\pm 4,4$ року. Результати дослідження свідчать, що підвищення ступеня ДДЛШ асоційовалося зі збільшенням індексу маси тіла (ІМТ) у групах спостереження, однак достовірних відмінностей медіан ІМТ у групах спостереження виявлено не було. Дисліпідемія спостерігалася у 22,1% обстежених, причому її поширеність у групі з максимальними порушеннями діастолічної функції була достовірно більше, ніж у перших двох групах ($p<0,05$). Участь у дослідженні взяли тільки пацієнти зі збереженою ФВЛШ, проте спостерігалися достовірні відмінності у медіанах ФВ у пацієнтів 1 і 3 груп ($p<0,05$).

Пацієнти з нормальною діастолічною функцією мали значно нижчі рівні лептину у плазмі крові порівняно з пацієнтами з ДД 1-го і 2-го ступеня: $13,3$ нг/мл порівняно з $18,7$ нг/мл при ДД 1-го ступеня та $24,4$ нг/мл при ДД 2-го ступеня ($p<0,01$). Також пацієнти з ДД 2-го ступеня мали достовірно більший рівень лептину, ніж пацієнти з ДД 1-го ступеня ($p<0,05$).

Характеристика медіан показників вибірки у групах порівняння

Показник	Норма	Діастолічна дисфункція	
	Група 1, n=34	Група 2, n=34	Група 3, n=14
Вік, років	52,8	53,3	55,1
ІМТ, кг/м ²	36,8	37,6	38,4
Тбхв, м	630,3 ³	610,5 ³	466,0 ^{1,2}
Дисліпідемія, %	44,1 ³	41,2 ³	57,1 ^{1,2}
САТ	155,8	159,4	164,2
ДАТ	98,3	102,4	108,1
Лептин, нг/мл	13,3 ^{2,3}	18,7 ^{1,3}	24,4 ^{1,2}
Адипонектин, мкг/мл	7,2 ³	6,4	6,1 ¹
ФВ, %	64,2 ³	62,2	55,1 ¹
Е/А	1,2 ²	0,67 ^{1,3}	1,4 ²
DT, мс	157,3 ²	234,1 ^{1,3}	161,2 ²
IVRT, мс	74,2 ²	104,2 ^{1,3}	81,1 ²
Е/е'	6,4 ³	7,3	8,9 ¹

Примітки: Е/А – співвідношення швидкостей у фазі раннього діастолічного і пізнього діастолічного наповнення ЛШ, DT – час уповільнення швидкості потоку у фазу раннього діастолічного наповнення, IVRT – час ізоволюметричного розслаблення ЛШ, Е/е' – відношення швидкостей раннього діастолічного наповнення ЛШ за даними спектрального та тканинного доплерівських досліджень, САТ – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск. Індeksi 1, 2, 3 вказують на номери груп, між якими існують статистично достовірні відмінності (p<0,05).

У міру погіршення діастолічної функції спостерігали зниження рівнів адипонектину, яке достовірних відмінностей у групах ДД не мало. Рівень адипонектину у пацієнтів з нормальною діастолічною функцією був достовірно вище, ніж у пацієнтів з ДД 2-го ступеня, тобто з максимальною ДД у даному дослідженні (p<0,05).

Жирова тканина є активним ендокринним органом, здатним секретувати низку адипокінів, які беруть участь у ремоделюванні міокарда і розвитку СН. Результати дослідження демонструють, що підвищення рівня лептину в крові у жінок з ожирінням пов'язані зі збільшенням ступеня тяжкості ДД. Навпаки, рівні адипонектину не відрізнялися в групах з ДД різного ступеня, але були достовірно вищі в групі ДД 2-го ступеня порівняно з групою нормальної діастолічної функції ЛШ.

Відомо, що деякі адипокіни, такі, як лептин, адипонектин, резистин, ангіотензиноген, ІЛ-6 та інгібітор активатора плазміногену-1, відіграють роль у серцево-судинному гомеостазі, особливо при хронічній коронарній хворобі серця [12, 13]. Проте вплив цих речовин на структуру і функцію міокарда недостатньо вивчений [7].

Лептин регулює витрати енергії і обмін речовин, надаючи гальмівну дію на почуття голоду [13, 16]. Більш високі рівні лептину в плазмі пов'язані з підвищенням ІМТ, і більшість людей з ожирінням страждають на гіперлептинемію через стан резистентності до лептину. Лептин також може впливати на серцево-судинну систему, реалізуючи протромботичну, прозапальну і проатерогенну дію [13, 16]. Проте залишається спірним, чи пов'язана гіперлептинемія з підвищенням ризиком атеросклеротичних серцево-судинних подій [36]. Тривале підвищення рівня лептину може викликати структурні, функціональні та метаболічні зміни в серці: лептин чинить мітогенну дію, може спричинити гіпертрофію міокарда, збільшувати навантаження кардіоміоцитів жирними кислотами і зменшувати скорочення кардіоміоцитів [13]. Результати даного дослідження свідчать, що більш високі рівні лептину асоційовані з погіршенням діастолічної функції, що узгоджується з даними літератури [1, 3, 25, 30].

Адипонектин бере участь у регуляції енергетичного обміну і резистентності до інсуліну [14]. Зниження рівня адипонектину фіксують при ожирінні, ЦД, ендотеліальній дисфункції, атеросклерозі, АГ і коронарній хворобі серця [14, 28]. Експериментальні дослідження продемонстрували, що зниження рівня адипонектину може змінювати структуру і функцію ЛШ, сприяючи гіпертрофії, фіброзу і його ремоделюванню [11, 37]. У двох невеликих дослідженнях, які включали пацієнтів із СН [22], не було виявлено зв'язку зниження рівня адипонектину з погір-

шенням діастолічної функції ЛШ. У даному дослідженні також не виявлено значного зв'язку між зниженням рівня адипонектину в крові і погіршенням параметрів діастолічної функції.

Відомо, що жінки відрізняються від чоловіків більш високою загальною масою жиру і структурою розподілу жирової тканини. Це може бути причиною наявності специфічних, що залежать від статі, впливів адипокінів на структуру і функцію міокарда у жінок [24]. Центральне ожиріння і вісцеральний жир є метаболічно найбільш активними жировими відкладеннями і основним джерелом вироблення адипокінів. У дослідженні взяли участь жінки від 40 до 60 років, коли відбувається зниження активності естрогенів, які здатні позитивно впливати на діастолічну функцію, сприяти секреції оксиду азоту, пригнічувати проліферацію гладких м'язів [19] і посилювати периферичну вазодилатацію [32]. Отже, долучені до дослідження жінки перебували в зоні підвищеного ризику розвитку ДД серця і СН.

Ожиріння в обстежених жінок є незалежним чинником ризику розвитку СН [15, 38]. Більш того, відомо, що ожиріння асоційоване з субклінічною ДД [4, 34], яка є важливим предиктором симптомної СН, особливо СН-зФВ [17]. У низці досліджень продемонстрований зв'язок ДД зі збільшенням ІМТ. До того ж є відомо, що абдомінальне ожиріння – основне джерело секреції адипокінів [10] – є більш сильною детермінантою ризику СН, серцево-судинної смертності [27] і ДД [7] порівняно з ІМТ. Отже, зв'язок між ожирінням, ДД і СН може бути частково опосередкованим секрецією адипокінів [38]. Результати даного дослідження підтверджують цю гіпотезу, демонструючи зв'язок між збільшенням рівня лептину в крові зі зростанням порушення діастолічної функції ЛШ.

Результати дослідження можуть мати позитивні клінічні наслідки, тобто сприяти ранньому виявленню і корекції субклінічної ДД, а, отже, профілактиці розвитку СН.

ВИСНОВКИ

У жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням у віці 40–60 років спостерігається асоціація підвищення вмісту лептину в крові зі збільшенням ступеня діастолічних розладів ЛШ. Достовірне зниження рівня адипонектину в крові даного контингенту хворих виявлено тільки в умовах наявності псевдонормального типу діастолічної дисфункції лівого шлуночка.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Сведения об авторе

Кириченко Наталия Николаевна – Кафедра внутренней медицины последипломного образования Сумского государственного университета, 40018, г. Сумы, ул. Санаторная, 31; тел.: (80542) 333-632

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Драпкина О.М. Шепель Р.Н., Дева Т.А. Оценка уровня лептина в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом и гипертрофией миокарда левого желудочка. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2018;14(1):27-33.
2. Рекомендації з ехокардіографічної оцінки діастолічної функції лівого шлуночка [Електронний ресурс] / [В.М. Коваленко, О.С. Сичов, М.М. Долженко та ін.]. – 2018. – Режим доступу до ресурсу: <http://amosovinstitute.org.ua/wp-content/uploads/2018/11/Rekomendatsiyi-diastola.pdf>.
3. Шаронова Л.А., Вербовой А.Ф., Цанова И.А., Вербовой Н.И. Влияние уровней адипонектина и лептина в сыворотке крови на ремоделирование миокарда у больных с сахарным диабетом 2-го типа и подагрой. Клин. мед. 2016; 94(2): 120–127.
4. Aljaroudi W, Halley C, Houghtaling P, et al. Impact of body mass index on diastolic function in patients with normal left ventricular ejection fraction. Nutr Diabetes 2012;2:e39
5. Attanasio P, Anker SD, Doehner W, von Haehling S. Hormonal consequences and prognosis of chronic heart failure. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2011;18:224–30.
6. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. Eur Heart J. 2011;32:670–9
7. Canepa M, Strait JB, Abramov D, et al. Contribution of central adiposity to left ventricular diastolic function (from the Baltimore Longitudinal Study of Aging). Am J Cardiol 2012;109:1171-8
8. Caulin-Glaser T, Garcia-Cardena G, Sarrel P, et al. 17 beta-estradiol regulation of human endothelial cell basal nitric oxide release, independent of cytosolic Ca²⁺ mobilization. Circ Res 1997;81:885-92
9. Chow WS, Cheung BMY, Tso AWK, et al. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: a 5-year prospective study. Hypertension. 2007;49:1455–61.
10. Cornier MA, Despres JP, Davis N, et al. Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2011;124:1996-2019
11. Duda MK, O'Shea KM, Lei B, et al. Dietary supplementation with omega-3 PUFA increases adiponectin and attenuates ventricular remodeling and dysfunction with pressure overload. Cardiovasc Res 2007;76:303-10
12. Falcao-Pires I, Castro-Chaves P, Miranda-Silva D, et al. Physiological, pathological and potential therapeutic roles of adipokines. Drug Discov Today 2012;17:880-9
13. Fontes-Carvalho, R., Pimenta, J., Bettencourt, P., et al. (2015). Association between plasma leptin and adiponectin levels and diastolic function in the general population. Expert Opinion on Therapeutic Targets, 19(10), 1283–1291
14. Han SH, Quon MJ, Kim JA, Koh KK. Adiponectin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. J Am Coll Cardiol 2007;49:531-8
15. Hu G, Jousilahti P, Antikainen R, et al. Joint effects of physical activity, body mass index, waist circumference, and waist-to-hip ratio on the risk of heart failure. Circulation 2010;121:237-44
16. Koh KK, Park SM, Quon MJ. Leptin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. Circulation 2008;117:3238-49
17. Lam CS, Lyass A, Kraigher-Krainer E, et al. Cardiac dysfunction and noncardiac dysfunction as precursors of heart failure with reduced and preserved ejection fraction in the community. Circulation 2011;124:24-30
18. Lam CSP, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2011;13:18–28.
19. Ling S, Dai A, Dille RJ, et al. Endogenous estrogen deficiency reduces proliferation and enhances apoptosis related death in vascular smooth muscle cells: insights from the aromatase knockout mouse. Circulation 2004;109:537-43
20. Maggioni AP, Dahlström U, Flippa-
- tos G, et al. EUR observational research programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail. 2013;15:808–17.
21. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. // J Am Soc Echocardiogr. – 2016. – N 4. – P. 277-314.
22. Negi SI, Jeong EM, Shukrullah I, et al. Association of low plasma adiponectin with early diastolic dysfunction. Congestive heart failure 2012;18:187-91
23. Nigro E, Scudiero O, Monaco ML et al. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. Biomed Res Int. 2014;2014:658913.
24. Norvik, J. V., Schirmer, H., Ytrehus, K., et al. (2017). Low adiponectin is associated with diastolic dysfunction in women: a cross-sectional study from the Tromsø Study. BMC Cardiovascular Disorders, 17(1)
25. Nugraha, Fauzi, Akbar, M., Aprami, Toni & Martha, Januar. (2019). Correlation between Leptin with Diastolic Function in Young Adult Obesity. ACI (Acta Cardiologia Indonesiana). 5. 54.
26. Persson J, Lindberg K, Gustafsson TP, et al. Low plasma adiponectin concentration is associated with myocardial infarction in young individuals. J Intern Med. 2010;268:194–205.
27. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. N Engl J Med 2008;359:2105-20
28. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. JAMA 2004;291:1730-7
29. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2016;37:2129–2200m.
30. Puurunen, V. P., Lepojärvi, E. S., Piira, O. P., et al. (2016). High plasma leptin levels are associated with impaired diastolic function in patients with coronary artery disease. Peptides, 84, 17–21.
31. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA. 2003;289:194–202.
32. Reis SE, Gloth ST, Blumenthal RS, et al. Ethinyl estradiol acutely attenuates abnormal coronary vasomotor responses to acetylcholine in postmenopausal women. Circulation 1994;89:52-60
33. Rega-Kaun G, Kaun C, Wojta J. More than a simple storage organ: adipose tissue as a source of adipokines involved in cardiovascular disease. Thromb Haemost. 2013;110:641–50.
34. Russo C, Jin Z, Homma S, et al. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort. J Am Coll Cardiol 2011;57:1368-74
35. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. Circ J. 2004;68:975–81.
36. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, et al. Leptin and coronary heart disease: prospective study and systematic review. J Am Coll Cardiol 2009;53:167-75
37. Shibata R, Ouchi N, Ito M, et al. Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. Nat Med 2004;10:1384-9
38. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, et al. Obesity and risk of incident heart failure in older men with and without pre-existing coronary heart disease: does leptin have a role? J Am Coll Cardiol 2011;58:1870-7
39. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. European Heart Journal, Volume 34, Issue 28, 21 July 2013, Pages 2159–2219
40. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. J Am Coll Cardiol. 2013;62:e147–239.

Статья поступила в редакцию 07.11.2019