

**ДИАГНОСТИКА ИНСУЛИНРЕЗИСТЕНТНОСТИ
У ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА:
ФОКУС НА ПЕПТИДНЫЙ ГОРМОН ГРЕЛИН**

Е.В. Белик¹, О.В. Груздева^{1,2}, Ю.А. Дылева¹, Т.Р. Долинчик³, А.А. Кузьмина¹, Е.Е. Бычкова²

¹ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, Сосновый б-р, 6

²ГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22А

³ГБУЗ КО Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. академика Л.С. Барбараша
650002, г. Кемерово, Сосновый б-р, 6

Цель исследования — определить диагностическое значение грелина у пациентов с инфарктом миокарда. **Материал и методы.** Обследовано 200 пациентов (130 мужчин и 70 женщин), средний возраст которых составил $61,4 \pm 1,12$ года, с диагнозом «инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST». На 1-е и 12-е сутки развития ИМ в сыворотке крови определяли содержание глюкозы, инсулина, С-пептида, свободных жирных кислот и грелина. **Результаты.** Инсулинрезистентность (ИР) является достаточно распространенным и характерным феноменом для пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Наличие ИР у лиц с ИМ было ассоциировано с более выраженными нарушениями углеводного и липидного метаболизма по сравнению с пациентами, у которых ИМ протекал без признаков ИР. Уровень грелина был существенно снижен у пациентов с ИМ на протяжении всего периода госпитализации. Установлено, что грелин явился наиболее чувствительным и специфичным маркером ИР, особенно в ранние сроки ИМ. Определение содержания грелина в комбинации со свободными жирными кислотами увеличивает их диагностическую значимость в отношении ИР. **Заключение.** Дефицит грелина является одним из значимых факторов наличия ИР при инфаркте миокарда. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о потенциальной пригодности грелина как нового диагностического маркера метаболических нарушений при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, инсулинрезистентность, грелин, свободные жирные кислоты.

Инсулинрезистентность (ИР) как патофизиологический феномен широко обсуждается при различных заболеваниях, включая инфаркт миокарда, являющийся главной причиной инвали-

дизации и смертности населения [1, 2]. Общая доля кардиологических больных с нарушением толерантности к глюкозе составляет 20–36 %, а доля пациентов, у которых после инфаркта мио-

Белик Екатерина Владимировна — м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, e-mail: sionina.ev@mail.ru

Груздева Ольга Викторовна — д-р мед. наук, зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний НИИ КПССЗ; доцент кафедры медицинской биохимии, Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, e-mail: o_gruzdeva@mail.ru

Дылева Юлия Александровна — канд. мед. наук, с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, e-mail: dyleva87@yandex.ru

Долинчик Татьяна Ринатовна — врач клинко-лабораторной диагностики, e-mail: dolitr@kemcardio.ru

Кузьмина Анастасия Александровна — м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, e-mail: stusha76@mail.ru

Бычкова Евгения Евгеньевна — ординатор кафедры медицинской биохимии, e-mail: eugenia.tarasowa@yandex.ru

карда (ИМ) развивается сахарный диабет (СД) 2 типа, может достигать 45–53 %. Традиционно считается, что ключевым механизмом развития СД 2 типа является патология углеводного обмена с увеличением содержания глюкозы и нарушением инсулинсекреторной функции поджелудочной железы [3]. Вместе с тем при ИМ гликемия не является специфическим показателем прогрессирования ИР в силу многофакторности процесса в условиях развития катехоламинового и глюкокортикоидного стресса [4]. Экспериментальные данные позволяют предположить, что более специфическим маркером ИР и СД может быть грелин – гастроинтестинальный эндокринный пептид, регулирующий секрецию гормона роста, индукцию приема пищи и энергетический гомеостаз [5]. Продemonстрировано, что грелин способствует экспрессии α - и β -субъединиц рецептора инсулина. В то же время инсулин в концентрациях 1–10 нм/л ингибирует базальную и стимулированную норадреналином секрецию грелина, но не влияет на экспрессию мРНК гормона [6, 7]. Кроме того, у пациентов с СД и коронарным атеросклерозом терапия метформином, повышающим тканевую чувствительность к инсулину, сопровождается увеличением уровня грелина в сыворотке крови [8]. Эти результаты свидетельствуют о потенциальной пригодности грелина в качестве нового маркера ИР у пациентов с кардиоваскулярной патологией. Целью настоящего исследования являлось определение диагностического значения грелина у пациентов с ИМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 200 пациентов (130 мужчин и 70 женщин, средний возраст которых составил $61,4 \pm 1,12$ года) с диагнозом «ИМ с подъемом сегмента ST». Диагноз ИМ верифицировался на основании клинических, электрокардиографических, эхокардиографических и биохимических характеристик этого заболевания (ВНОК, 2007). Критериями исключения пациентов из исследования являлось наличие СД 2 типа, а также тяжелых заболеваний, влияющих на прогноз (анемия, почечная и печеночная недостаточность, аутоиммунные, онкологические и инфекционно-воспалительные заболевания в период обострения, длительное лечение кортикостероидами). Все пациенты при отсутствии противопоказаний в период пребывания в стационаре получали комбинированную коронароактивную, антитромботическую терапию. В контрольную группу вошли 33 человека без заболеваний сердечно-сосудистой системы, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами исследуемых групп.

На 1-е и 12-е сутки после развития ИМ в сыворотке крови определяли содержание инсулина и С-пептида с помощью тест-систем фирмы Monobind (Германия). Концентрацию глюкозы и свободных жирных кислот (СЖК) оценивали с помощью тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific (США) на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i (Финляндия). Содержание грелина определяли с использованием тест-систем фирмы Immundiagnostik AG (Германия). ИР оценивали на 1-е и 12-е сутки с помощью структурной математической модели, основанной на определении концентрации инсулина и глюкозы плазмы натощак, с вычислением индекса QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) [2]: $QUICKI = 1/[\log(I_0) + \log(G_0)]$, где I_0 – базальная гликемия (мг/дл); G_0 – базальная инсулинемия (мМЕ/мл). Согласно A. Katz et al. [3], среднее значение QUICKI, равное $0,382 \pm 0,007$, свидетельствует о нормальной тканевой чувствительности к инсулину; значения QUICKI, равные $0,331 \pm 0,010$ и $0,304 \pm 0,007$, говорят об умеренной и выраженной степени тканевой ИР соответственно.

Результаты представлены в виде медианы и значений 25%-го и 75%-го перцентилей, Me (Q1; Q3). Для количественных данных с распределением, отличным от нормального, использовали непараметрические критерии Манна – Уитни и Уилкоксона. Анализ различия частот в двух независимых группах проводили при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью. Значение уровня $p < 0,05$ свидетельствовало о статистической значимости. Наиболее информативные показатели в оценке развития ИР с определением отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (ДИ) выявляли методом пошагового логистического регрессионного анализа и построением характеристической ROC-кривой (receiver operating characteristic) с определением площади под ней (AUC, area under ROC curve).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что ИР является достаточно распространенным и характерным феноменом для пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Так, у 154 пациентов с ИМ (77 %) обнаружена умеренная и выраженная степень ИР, индекс QUICKI равнялся $0,308$ ($0,306$; $0,310$). У 46 человек (23 %) отсутствовали признаки ИР, индекс QUICKI составил $0,380$ ($0,378$; $0,384$). При этом в контрольной выборке индекс QUICKI составил $0,387$ ($0,397$; $0,379$), что соответствует нормальной тканевой чувствительности к инсулину. В зависимости от наличия или отсутствия

ИР пациенты с ИМ были разделены на 2 группы: в первую вошли 46 больных (23 %) с ИМ и нормальной тканевой чувствительностью к инсулину, во вторую – 154 человека (77 %) с уме-

ренной и выраженной степенью ИР. Пациенты этих двух групп были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1). В группе лиц с ИР закономерно чаще наблюдались следующие факторы

Таблица 1

**Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ИМ
в зависимости от наличия или отсутствия ИР в госпитальном периоде заболевания, n (%)**

Показатель	Пациенты без ИР (n = 46)	Пациенты с ИР (n = 154)	p
Количество мужчин, n (%)	29 (63,04)	90 (58,44)	0,21
Возраст, лет	58,15 (44,00; 73,50)	59,43 (48,00; 72,10)	0,07
Индекс массы тела, кг/м ²	25,86 (23,20; 30,10)	29,97 (26,85; 34,50)	0,04
Избыточная масса тела, n (%)	14 (30,43)	117 (75,97)	0,02
Артериальная гипертензия, n (%)	18 (39,13)	93 (60,39)	0,03
Дислипидемия, n (%)	18 (39,13)	80 (51,94)	0,02
Курение, n (%)	23 (50,00)	75 (48,70)	0,35
Отягощенный семейный анамнез по ишемической болезни сердца, n (%)	15 (32,61)	66 (42,86)	0,04
Клиника стенокардии до развития ИМ, n (%)	28 (60,87)	83 (53,89)	0,54
ИМ в анамнезе, n (%)	8 (17,39)	52 (33,77)	0,04
Острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторные ишемические атаки в анамнезе, n (%)	5 (10,87)	9 (5,84)	0,68
Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе, n (%)	23 (50,00)	60 (38,96)	0,04
ИМ:			
Q-образующий	28 (60,87)	106 (68,83)	0,04
Q-необразующий	18 (39,1)	48 (31,17)	0,05
Локализация ИМ:			
задняя стенка ЛЖ	29 (63,04)	76 (49,35)	0,03
задняя стенка ЛЖ с захватом ПЖ	3 (6,52)	9 (5,84)	0,56
передняя стенка ЛЖ	14 (30,43)	69 (44,81)	0,04
циркулярный	0	0	
Класс острой левожелудочковой недостаточности при поступлении (Killip), n (%):			
I	29 (63,04)	84 (54,54)	0,03
II	9 (19,57)	44 (28,57)	0,03
III	6 (13,04)	25 (16,23)	0,08
IV	2 (4,35)	1 (0,65)	0,53
Нарушения ритма сердца, n (%)	3 (6,52)	60 (38,96)	0,02
Ранняя постинфарктная стенокардия, n (%)	8 (17,39)	6 (3,89)	0,65
Рецидив ИМ (за период нахождения в стационаре), n (%)	2 (4,35)	15 (9,74)	0,54
Характеристика поражения коронарного русла:			
1-сосудистое поражение КА, n (%)	10 (21,74)	28 (18,18)	0,31
2-сосудистое поражение КА, n (%)	18 (39,13)	49 (31,82)	0,02
3-сосудистое поражение КА, n (%)	18 (39,13)	77 (50,0)	0,04
Биохимические маркеры повреждения миокарда:			
содержание креатинкиназы, МЕ/л	228,00 (103,00; 735,00)	343,00 (148,00; 2169,00)	0,02
содержание креатинкиназы МВ, мг/дл	60,00 (20,00; 114,00)	78,00 (31,70; 180,00)	0,04
содержание тропонина Т, нг/мл	0,58 (0,17; 2,00)	1,01 (0,20; 3,04)	0,02
Функциональная характеристика левого желудочка:			
фракция выброса, %	59,00 (48,00; 64,00)	48,00 (43,00; 55,00)	0,04

Примечание. ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; КА – коронарные артерии.

Таблица 2
Базальный и постпрандиальный уровень маркеров ИР на 1-е и 12-е сутки развития ИМ, динамика концентрации грелина и СЖК

Группа	Содержание глюкозы, ммоль/л	Содержание инсулина, мМЕ/мл	Содержание С-пептида, нг/мл	Содержание грелина, нг/мл	Содержание СЖК, мкмоль/л
Контрольная группа (n = 33):					
базальный уровень	4,4 (3,60; 5,50)	12,5 (8,70; 18,5)	1,2 (0,73; 1,87)	55,20 (31,61; 90,21)	0,20±0,01
постпрандиальный уровень	4,38 (3,40; 5,80)	28,12 (4,80; 43,20)	1,78 (0,73; 1,98)		
Пациенты с ИМ без ИР (n = 46):					
1-е сутки	6,20 (5,51; 8,10)*	12,71 (2,51; 19,80)	1,03 (0,35; 1,79)	18,36 (18,14; 18,43)*	1,41±0,08*,#
12-е сутки:				18,21 (17,89; 18,73)	0,61±0,04^, #
базальный уровень	5,60 (5,01; 6,20)^	12,52 (2,61; 15,23)	1,01 (0,50; 1,41)		
постпрандиальный уровень	5,80 (4,91; 6,80)	26,72 (2,37; 41,01)	2,43 (0,81; 3,43)		
Пациенты с ИМ в сочетании с ИР (n = 154):					
1-е сутки	6,70 (5,81; 8,10)*	14,11 (8,61; 21,0)	1,01 (0,68; 1,46)	15,07 (13,81; 17,59)*, #	2,20±0,18*
12-е сутки:				14,97 (13,57; 17,61)&	0,93±0,10^
базальный уровень	6,00 (4,80; 7,01)	15,32 (10,52; 22,50)	1,75 (0,72; 1,95)^, #		
постпрандиальный уровень	6,70 (5,81; 8,11)#	38,55 (4,72; 63,60)*, #, &	3,51 (1,06; 6,74)*, &		

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы контроля, ^ – на 1-е сутки, # – пациентов с ИМ без ИР на 1-е сутки, & – пациентов с ИМ без ИР на 12-е сутки; содержание СЖК представлено как среднее арифметическое значение ± ошибка среднего.

Таблица 3

**ОШ, 95%-й ДИ и площадь под характеристической ROC-кривой (AUC)
при выявлении ИР у пациентов с ИМ (биохимические маркеры)**

Показатель	1-е сутки ИМ				12-е сутки ИМ			
	ОШ	95%-й ДИ	<i>p</i>	AUC	ОШ	95%-й ДИ	<i>p</i>	AUC
Содержание глюкозы, ммоль/л	1,17	0,97–1,40	0,09	0,58	3,65	1,79–7,41	0,00	0,79
Содержание инсулина, мМЕ/мл	1,10	1,04–1,17	0,02	0,76	3,65	1,79–7,41	0,00	0,98
Содержание С-пептида, нг/мл	1,08	0,72–1,62	0,71	0,58	0,10	1,02–4,33	0,04	0,64
Содержание СЖК, мкмоль/л	2,90	1,38–6,11	0,01	0,70	1,82	0,60–5,51	0,29	0,56
Содержание грелина, нг/мл	0,22	0,09–0,52	0,01	0,87	0,57	0,42–0,76	0,00	0,82

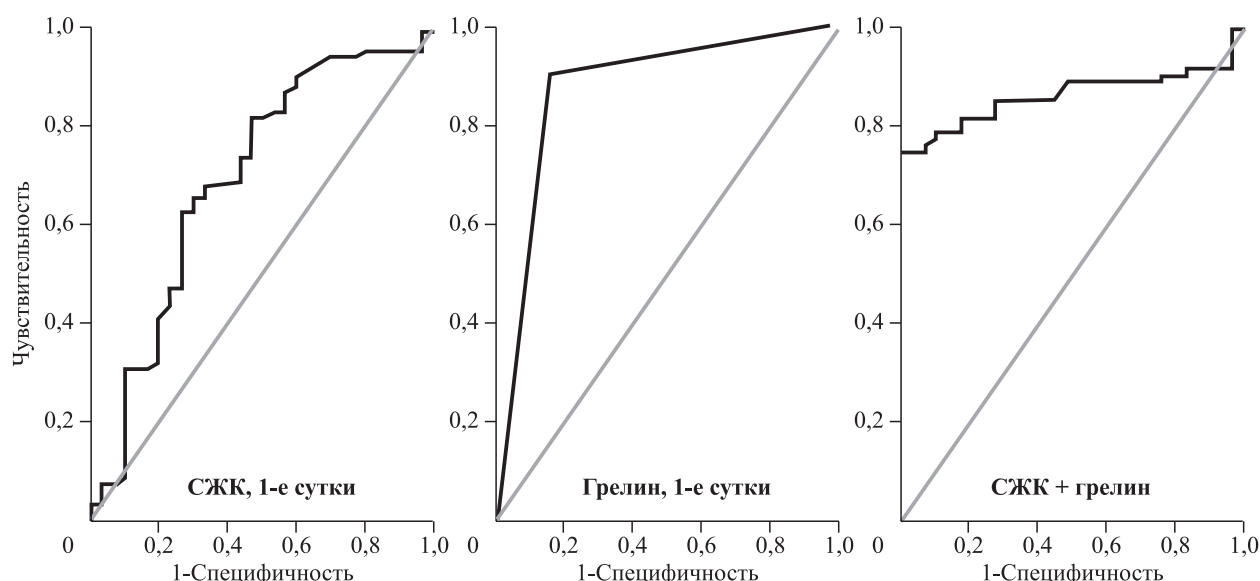
Примечание. *p* – достигнутый уровень значимости при сравнении с группой контроля.

кардиоваскулярного риска: артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, избыточная масса тела и отягощенный семейный анамнез по ишемической болезни сердца, в анамнезе фиксировалось больше случаев стенокардии и хронической сердечной недостаточности. Наличие ИР у больных первой группы ассоциировалось с преобладанием Q-образующего ИМ передней стенки левого желудочка; среди госпитальных осложнений ИМ часто наблюдались II класс острой сердечной недостаточности, нарушения ритма сердца и ранняя постинфарктная стенокардия. Доля курящих пациентов была высокой в обеих группах (см. табл. 1).

Наличие ИР у лиц с ИМ ассоциировано с более выраженными нарушениями углеводного и липидного метаболизма по сравнению с пациентами, у которых ИМ протекал без признаков

ИР. Так, в первой группе пациентов на 1-е и 12-е сутки ИМ наблюдалась базальная и постпрандиальная гипергликемия и гиперинсулинемия, а также статистически значимое увеличение концентрации СЖК (табл. 2). Обращал на себя внимание дефицит грелина у всех обследованных, однако наиболее существенным он был в группе пациентов с ИР (в 3,7 раза) (см. табл. 2).

Для выявления наиболее значимых верификаций ИР-показателей был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ, результаты которого представлены в табл. 3. Установлено, что грелин – наиболее чувствительный и специфичный маркер ИР, особенно в ранние сроки ИМ. Так, низкий уровень грелина на 1-е сутки ИМ увеличивал шансы развития ИР на 78 %. Определено пороговое значение концентрации грелина, оцененное на 1-е



Результаты ROC-анализа – диагностические возможности отдельного определения содержания грелина и в комбинации с СЖК

сутки, для определения наличия ИР по ROC-кривой, которое составило 17,6 нг/мл. Чувствительность – 71,2 %, специфичность – 62,1 %; AUC = 0,780, 95%-й ДИ (0,649–0,910), $p = 0,002$. Кривые кумулятивной доли пациентов по времени дожития относительно концентрации грелина подтвердили достоверность разделения групп, и наибольшее расхождение кривых приходилось на точку 17,6 нг/мл при логарифмическом ранговом критерии (Мантеля – Кокса), равном 3,17, и $p = 0,029$. Одновременное измерение концентрации грелина и СЖК увеличивает их диагностическую значимость в отношении ИР. При комбинации этих показателей, определенных в ранние сроки развития ИМ, площадь под кривой составила 0,95, что соответствует хорошему качеству модели (рисунок).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что ИР является фактором риска при многих патологических состояниях, в том числе при ИМ. Впервые манифестировавшая на фоне ИМ ИР может служить независимым прогностическим фактором развития неблагоприятных исходов в остром периоде ИМ и при повторных острых коронарных событиях. Кроме того, D.P. Sinha et al. показали, что определение ИР у пациентов, поступивших с ИМ, превосходит по диагностической значимости неблагоприятного прогноза измерение уровня гликемии при поступлении [9]. В этой связи особый клинический интерес представляют выявление ИР и оценка ее степени у пациентов кардиологического профиля с целью осуществления стратификации риска для данной категории больных.

Полученные в результате проведенного исследования данные свидетельствуют о высокой распространенности ИР среди пациентов с ИМ, которая была выявлена у 77 % обследованных лиц; о высокой частоте встечаемости ИР у больных ИМ на госпитальном этапе заболевания (68 % и более) сообщают и другие авторы [10]. Наличие ИР сопровождалось преобладанием общепризнанных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе пациентов и более тяжелым течением заболевания на госпитальном периоде, включая нарушения углеводного и липидного обмена. Подобные результаты продемонстрированы L.G. Clavijo et al.: в проведенном ими исследовании ИР при остром ИМ была ассоциирована со значительным увеличением уровня креатинкиназы МВ, большим размером зоны повреждения, повышенным количеством осложнений и частотой острой почечной недостаточности на госпитальном этапе [11].

Гипергликемия служит общепризнанным маркером ИР и независимым предиктором неблагоприятного прогноза у больных с ИМ [12].

Однако в последнее время появляются данные о возможной тесной ассоциации уровня грелина с ИР и его потенциальной роли при диагностике ИР. Так, в исследованиях *in vitro* и *in vivo* продемонстрировано, что грелин способен регулировать метаболизм инсулина и глюкозы: ингибирует секрецию инсулина островками Лангерганса у грызунов, при внутривенном введении здоровым молодым мужчинам нарушает чувствительность к инсулину [13], а у тучных женщин с синдромом поликистозных яичников вызывает снижение концентрации инсулина и незначительное повышение уровня глюкозы [14].

Грелин представляет собой многофункциональный 28-аминокислотный гормон с молекулярной массой 3,3 кДа с ориксигенными свойствами, первоначально он был определен в 1999 г. как эндогенный лиганд для рецептора гормона роста типа 1a [15]. Хотя грелин синтезируется преимущественно в железах желудка, его экспрессия и секреция также обнаружены в других органах и тканях, таких как головной мозг, гипофиз и гипоталамус, почки, легкие, поджелудочная железа, плацента и сердце [16]. Поскольку продемонстрирована широкая экспрессия системы грелина в тканях миокарда и кровеносных сосудах, предполагается, что данный гормон обладает сердечно-сосудистыми функциями. Кроме того, обнаружена способность культуры кардиомиоцитов синтезировать грелин, который, таким образом, может оказывать паракринное/аутокринное влияние на сердце, обладая сосудорасширяющим эффектом, улучшая сердечную функцию и снижая периферическое сосудистое сопротивление у больных с хронической сердечной недостаточностью. Действительно, показано, что грелин подавляет апоптоз кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток, улучшает функционирование левого желудочка при ишемии/реперфузии и ослабляет развитие кахексии у крыс с сердечной недостаточностью [17].

У обследованных нами пациентов с ИМ отмечалось уменьшение содержания грелина в сыворотке крови по сравнению с контролем, причем в группе с ИР – более выраженное. Аналогичные результаты получены другими авторами, согласно которым низкий уровень грелина наблюдается при ряде заболеваний, ассоциированных с ИР, в том числе при акромегалии, ожирении и синдроме поликистозных яичников, гипогонадизме, неалкогольной жировой болезни печени [18]. Однако единого мнения относительно взаимосвязи между ИР и грелином на сегодняшний день не существует. Сообщалось как о стимулирующем, так и об ингибирующем влиянии гормона на инсулин. Ранее проведенные исследования на животных *in vitro* и у лю-

дей во время инфузии инсулина демонстрируют стимулирующее влияние инсулина на секрецию грелина, но данный эффект не подтвержден в аналогичных исследованиях у людей [19]. Показано, что грелин оказывает положительное влияние на метаболизм глюкозы и чувствительность к инсулину, в связи с чем низкий его уровень, выявленный у пациентов с ИР, может служить неблагоприятным маркером при ИМ.

Немногочисленные данные демонстрируют, что гастроинтестинальные гормоны, в частности грелин, способны оказывать влияние на энергетический и липидный метаболизм, приводя к развитию ИР. Полученные нами результаты подтверждают это предположение, поскольку у лиц с ИР наблюдалась базальная и постпрандиальная гипергликемия и гиперинсулинемия, а также статистически значимое повышение содержания СЖК (см. табл. 2). Кроме того, недавно показано, что СД 2 типа и сопутствующая ИР тесно ассоциированы с низким уровнем грелина в плазме [20]. Таким образом, секреция грелина может регулироваться уровнем ИР посредством механизмов, требующих дальнейшего изучения.

В результате проведенного однофакторного логистического регрессионного анализа установлено, что наиболее чувствительным и специфичным маркером ИР уже на 1-е сутки развития ИМ является грелин, при этом одновременное измерение содержания грелина и СЖК повышает их диагностическую значимость в стратификации риска развития ИР (см. рисунок).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, одним из значимых факторов наличия ИР при ИМ является дефицит грелина. Эти результаты свидетельствуют о потенциальной пригодности грелина как нового диагностического маркера метаболических нарушений при сердечно-сосудистых заболеваниях. Необходимы дальнейшие исследования, разъясняющие клиническую эффективность и безопасность, а также вклад каждого механизма в кардиопротекторное воздействие грелина.

ЛИТЕРАТУРА

- Lazzeri C., Sori A., Chiostri M., Gensini G.F., Valente S. Prognostic role of insulin resistance as assessed by homeostatic model assessment index in the acute phase of myocardial infarction in nondiabetic patients submitted to percutaneous coronary intervention // *Eur. J. Anaesthesiol.* 2009. Vol. 26. P. 856–862.
- Rask-Madsen C., Kahn C. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012. Vol. 32. P. 2052–2059.
- Katz A., Nambi S.S., Mather K., Baron A.D., Follmann D.A., Sullivan G., Quon M.J. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. P. 2402–2410.
- Gruzdeva O., Uchasova E., Dyleva Y., Belik E., Kashtalov V., Barbarash O. Relationship between free fatty acids, insulin resistance markers, and oxidized lipoproteins in myocardial infarction and acute left ventricular failure // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2013. Vol. 6. P. 103–111.
- Lee H.M., Wang G., Englander E.W., Kojima M., Greeley G.H. Jr. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: Enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations // *Endocrinology.* 2002. Vol. 143. P. 185–190.
- Yada T., Dezaki K., Sone H., Koizumi M., Damsindorj B., Nakata M., Kakei M. Ghrelin regulates insulin release and glycemia: physiological role and therapeutic potential // *Curr. Diabetes. Rev.* 2008. Vol. 4. P. 18–23.
- Blom W.A., Stafleu A., de Graaf C., Kok F.J., Schaafsma G., Hendriks H.F.J. Ghrelin response to carbohydrate-enriched breakfast is related to insulin // *Am. J. Clin. Nutr.* 2005. Vol. 81. P. 367–375.
- Doogue M.P., Begg E.J., Moore M.P., Lunt H., Pemberton C.J., Zhang M. Metformin increases plasma ghrelin in type 2 diabetes // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2009. Vol. 68. P. 875–882.
- Sinha D.P., Ahmed S., Baneerjee A.K., Das M., Hassan H. Significance of an index of insulin resistance in non-diabetic patients with impaired fasting glucose with acute myocardial infarction and its correlation to short term outcome // *Indian Heart J.* 2009. Vol. 61 (1). P. 40–43.
- Альмухамбетова Р.К., Жангелова Ш.Б., Токсанбаева Г.Т., Мусаев А.А., Кодасбаев А.Т., Мусаев А.Т., Оспанов Б.Ж., Альмухамбетов М.К., Жангелова М.Б., Рустамова Ф.Е., Арипов М.А., Ералиева Л.Т., Батырбаева Д.Ж., Ложкин А.А., Бектураева С.У. Синдром инсулинорезистентности у больных кардиологического профиля // *Соврем. пробл. науки и образования.* 2016. (3). URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24413> (дата обращения: 21.06.2019).
- Clavijo L.C., Pinto T.L., Kuchulakanti P.K., Torguson R., Chu W.W., Satler L.F., Kent K.M., Suddath W.O., Pichard A.D., Waksman R. Metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction is associated with increased infarct size and in-hospital complications // *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2006. Vol. 7 (1). P. 7–11.
- Timmer J.R., Ottervanger J.P., de Boer M.J., Dambrink J.H., Hoorntje J.C., Gosselink A.T., Suryapranata H., Zijlstra F., van 't Hof A.W. Hyperglycemia is an important predictor of impaired coronary flow before reperfusion therapy in ST-segment elevation myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. Vol. 45, N 7. P. 999–1002.
- Vestergaard E.T., Hansen T.K., Gormsen L.C., Jakobsen P., Moller N., Christiansen J.S., Jorgensen J.O. Constant intravenous ghrelin infusion in healthy young

- men: clinical pharmacokinetics and metabolic effects // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 292. P. E1829–E1836.
14. Guido M., Romualdi D., de Marinis L., Porcelli T., Giuliani M., Costantini B., Lanzone A. Administration of exogenous ghrelin in obese patients with polycystic ovary syndrome: effects on plasma levels of growth hormone, glucose, and insulin // *Fertil. Steril.* 2007. Vol. 88. P. 125–130.
15. López M., Lage R., Saha A.K., Pérez-Tilve D., Vázquez M.J., Varela L., Sangiao-Alvarellos S., Torvar S., Raghay K., Rodríguez-Cuenca S., Deoliveira R.M., Castañeda T., Datta R., Dong J.Z., Culler M., Sleeman M.W., Alvarez C.V., Gallego R., Lelliott C.J., Carling D., Tschöp M.H., Diéguez C., Vidal-Puig A. Hypothalamic fatty acid metabolism mediates the orexigenic action of ghrelin // *Cell Metab.* 2008. Vol. 7. P. 389–399.
16. van der Lely A.J., Tschöp M., Heiman M.L., Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin // *Endocr. Rev.* 2004. Vol. 25. P. 426–457.
17. Chang L., Ren Y., Liu X., Li W.G., Yang J., Geng B., Weintraub N.L., Tang C. Protective effects of ghrelin on ischemia/reperfusion injury in the isolated rat heart // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2004. Vol. 43. P. 165–170.
18. Marchesini G., Pagotto U., Bugianesi E., de Iasio R., Manini R., Vanni E., Pasquali R., Melchionda N., Rizzetto M. Low ghrelin concentrations in nonalcoholic fatty liver disease are related to insulin resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88 (12). P. 5674–5679.
19. Schaller G., Schmidt A., Pleiner J., Woloszczuk W., Wolzt M., Luger A. Plasma ghrelin concentrations are not regulated by glucose or insulin: a double-blind, placebo-controlled crossover clamp study // *Diabetes.* 2003. Vol. 52 (1). P. 16–20.
20. Qarni A., Joatar F., Das N., Awad M., Eltayeb M., Al-Zubair A., Ali M., Masaud A., Shire A., Gumaa K., Giha H. Association of plasma ghrelin levels with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus among Saudi subjects // *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. 2017. Vol. 32 (2). P. 230–240.

DIAGNOSIS OF INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS AT HIGH CARDIOVASCULAR RISK: FOCUS ON PEPTIDE HORMONE GHRELIN

E.V. Belik¹, O.V. Gruzdeva^{1,2}, Yu.A. Dyleva¹, T.R. Dolinchik³, A.A. Kuz'mina¹, E.E. Bychkova²

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease
650002, Kemerovo, Sosnovy blvd., 6

²Kemerovo State Medical Academy of Minzdrav of Russia
650029, Kemerovo, Voroshilov str., 22A

³Kemerovo Regional Clinical Cardiology Clinic named after Academician L.S. Barbarash
650002, Kemerovo, Sosnovy blvd., 6

The aim of the research: to determine the diagnostic value of ghrelin in patients with myocardial infarction. **Material and methods.** 200 patients (130 men and 70 women) were examined whose average age was 61.4 ± 1.12 years with a diagnosis of myocardial infarction (MI) with an ST segment elevation. On the 1st and 12th day of the development of MI in the blood serum, the content of glucose, insulin, C-peptide, free fatty acids and ghrelin was determined. **Results.** Insulin resistance (IR) is a fairly common and characteristic phenomenon for patients with high cardiovascular risk. The presence of insulin resistance in people with MI was associated with more pronounced disorders of carbohydrate and lipid metabolism compared with patients in whom MI was without signs of IR. Ghrelin levels were significantly reduced in patients with MI during the entire period of hospitalization. It was established that ghrelin was the most sensitive and specific marker of IR, especially in the early stages of MI. The determination of ghrelin in combination with free fatty acids increases their diagnostic significance in relation to IR. Conclusion: ghrelin deficiency is one of the significant factors for the presence of IR in myocardial infarction. The results of the study indicate the potential suitability of ghrelin as a new diagnostic marker of metabolic disorders in cardiovascular diseases.

Keywords: myocardial infarction, insulin resistance, ghrelin, free fatty acids.

Статья поступила 9 августа 2019 г.
Принята к печати 6 сентября 2019 г.