

Ассоциации циркулирующих адипокинов и ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста

Худякова А.Д., Полонская Я.В., Щербакова Л.В., Кузьминых Н.А., Шрамко В.С., Каштанова Е.В., Рагино Ю.И.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук" (НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН). Новосибирск, Россия

Цель. Оценить ассоциации абдоминального ожирения (АО), адипокинов и наличие ранней ишемической болезни сердца (ИБС) у лиц молодого возраста для более глубокого понимания механизмов развития атеросклероз-ассоциированных заболеваний.

Материал и методы. Обследовано 1457 человек, в т.ч. 653 (44,8%) мужчины. Средний возраст $36,7 \pm 6,0$ года. Ранняя ИБС выявлена у 46 человек, были сформированы 4 подгруппы (всего 138 человека): с ИБС и с АО, с ИБС без АО, контрольные по возрасту и полу группы: без ИБС и с АО, без ИБС и без АО.

Результаты. Показано, что шанс наличия ранней ИБС у лиц молодого возраста ассоциирован с повышением уровня холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности (ХС нелВП). При однофакторном анализе получено, что шанс наличия ИБС повышался на 1% при увеличении уровня адипонектина, и на 0,2% при повышении на 1 нг/мл уровня резистина. При многофакторном регрессионном анализе (в модель включались пол, возраст, окружность талии, ХС нелВП, адипонектин и резистин) значимые ассоциации были получены для ХС нелВП и адипонектина. На фоне АО шанс наличия ИБС повышался на 0,6% при повышении уровня PAI-1 (ингибитора активатора плазминогена 1 типа). Однако при включении в модель ХС нелВП значимость для данного биомаркера не была достигнута.

Заключение. У лиц молодого возраста наличие ИБС ассоциировано с повышением уровней ХС нелВП, адипонектина, резистина и PAI-1. Независимые ассоциации с ранней ИБС получены только для адипонектина, что делает данный маркер перспективным для изучения у лиц молодого возраста.

Ключевые слова: ранняя ишемическая болезнь сердца, адипонектин, резистин, PAI-1, ХС нелВП, абдоминальное ожирение, молодой возраст.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы "Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике" (FWNR-2024-0004) и при поддержке гранта Российского научного фонда № 21-15-00022.

Поступила 26/02-2024

Рецензия получена 04/03-2024

Принята к публикации 23/04-2024



Для цитирования: Худякова А.Д., Полонская Я.В., Щербакова Л.В., Кузьминых Н.А., Шрамко В.С., Каштанова Е.В., Рагино Ю.И. Ассоциации циркулирующих адипокинов и ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(5):3965. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3965. EDN NCGYJW

Associations of circulating adipokines and coronary artery disease in young adults

Khudyakova A. D., Polonskaya Y. V., Shcherbakova L. V., Kuzminykh N. A., Shramko V. S., Kashtanova E. V., Ragino Yu. I.
Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Institute of Cytology and Genetics. Novosibirsk, Russia

Aim. To evaluate the associations of abdominal obesity (AO), adipokines and premature coronary artery disease (CAD) in young people for a deeper understanding of the pathogenesis of atherosclerotic diseases.

Material and methods. A total of 1457 people were examined, including 653 (44,8%) men. Mean age was $36,7 \pm 6,0$ years. Premature CAD was detected in 46 people, while 4 following subgroups were

formed (138 people in total): with CAD and AO; with CAD, without AO; control groups by age and sex: without CAD, with AO; without CAD, without AO.

Results. Premature CAD in young people is associated with an increase in non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C). Univariate analysis found that the probability of CAD increased by 1% with an increase in adiponectin level, and by 0,2% with an increase of 1 ng/ml in resistin level.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: alene.elene@gmail.com

[Худякова А.Д. — к.м.н., зав. лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ORCID: 0000-0001-7875-1566, Полонская Я.В. — д.б.н., с.н.с. лаборатории клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-3538-0280, Щербакова Л.В. — с.н.с. лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9270-9188, Шрамко В.С. — к.м.н., н.с. лаборатории клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-0436-2549, Кузьминых Н.А. — к.м.н., н.с. лаборатории клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-8649-1979, Каштанова Е.В. — д.б.н., доцент, в.н.с. с.в.о. зав. лабораторией, ORCID: 0000-0003-2268-4186, Рагино Ю.И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель, ORCID: 0000-0002-4936-8362].

Multivariate regression analysis, including sex, age, waist circumference, non-HDL-C, adiponectin, and resistin, significant associations were obtained for non-HDL-C and adiponectin. With AO, the CAD probability increased by 0,6% with an increase in plasminogen activator inhibitor-1 level (PAI-1). However, when non-HDL-C was included in the model, significance for this biomarker was not achieved.

Conclusion. In young people, CAD is associated with increased levels of non-HDL cholesterol, adiponectin, resistin and PAI-1. Independent associations with premature CAD were obtained only for adiponectin, which makes this marker promising for study in young people.

Keywords: premature coronary artery disease, adiponectin, resistin, PAI-1, non-HDL cholesterol, abdominal obesity, young age.

Relationships and Activities. The study was carried out within the budget theme "Study of molecular genetics and molecular biological mechanisms of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention" (FWNR-2024-0004) and with the support of the Russian Science Foundation grant № 21-15-00022.

Khudyakova A. D.* ORCID: 0000-0001-7875-1566, Polonskaya Y. V. ORCID: 0000-0002-3538-0280, Shcherbakova L. V. ORCID: 0000-0001-9270-9188, Kuzminykh N. A. ORCID: 0000-0001-8649-1979, Shramko V. S. ORCID: 0000-0002-0436-2549, Kashtanova E. V. ORCID: 0000-0003-2268-4186, Ragino Yu. I. ORCID: 0000-0002-4936-8362.

*Corresponding author:
alene.elene@gmail.com

Received: 26/02-2024

Revision Received: 04/03-2024

Accepted: 23/04-2024

For citation: Khudyakova A. D., Polonskaya Y. V., Shcherbakova L. V., Kuzminykh N. A., Shramko V. S., Kashtanova E. V., Ragino Yu. I. Associations of circulating adipokines and coronary artery disease in young adults. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(5):3965. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3965. EDN NCGYJW

АГ — артериальная гипертензия, АО — абдоминальное ожирение, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МК — Миннесотский код, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ХС неЛВП — ХС, не входящий в состав ЛВП, ЭКГ — электрокардиография, GIP — глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид, GLP-1 — глюкагоноподобный пептид-1, IL-6 — интерлейкин 6, MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, OR — odds ratio (отношение шансов), PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1 типа, PP — панкреатический полипептид, PYY — пептид тирозин-тирозин, TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Висцеральная жировая ткань является самостоятельным гормон-продуцирующим органом, синтезирующим биологически активные вещества (адипокины).
- В мире отмечается высокая распространенность абдоминального ожирения, наличие которого ассоциировано с наличием ишемической болезни сердца.

Что добавляют результаты исследования?

- У лиц молодого возраста ранняя ишемическая болезнь сердца ассоциирована с повышением в крови уровня адипонектина, резистина и холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности.
- У лиц молодого возраста с абдоминальным ожирением ранняя ишемическая болезнь сердца ассоциирована с повышением в сыворотке крови уровня ингибитора активатора плазминогена 1 типа.

Key messages

What is already known about the subject?

- Visceral adipose tissue is an independent hormone-producing organ synthesizing biologically active substances (adipokines).
- There is a high prevalence of abdominal obesity in the world, the presence of which is associated with coronary artery disease.

What might this study add?

- In young people, premature coronary artery disease is associated with increased blood levels of adiponectin, resistin and cholesterol, which is not part of high-density lipoproteins.
- In young people with abdominal obesity, premature coronary artery disease is associated with increased serum levels of plasminogen activator inhibitor 1.

Введение

На 2022г по данным Росстата заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в России составила 4928,7 тыс. случаев или 33,6 случая/1 тыс. населения. Обращает на себя внимание, что уровень смертности от ССЗ в России достаточно высок, а на долю смертей среди лиц молодого возраста приходится 75,2 случая/100 тыс. населения (данные за 2019г). Вероятнее всего, это связано с большей распространенностью среди молодого населения факторов риска ССЗ, в т.ч. абдоминаль-

ного ожирения (АО), и меньшей приверженностью к их коррекции [1]. Аналогичные данные были получены нами для молодой популяции г. Новосибирска, где отмечалась крайне высокая распространенность АО — 42,4%, наличие которого ассоциировано с целым рядом хронических неинфекционных заболеваний [2].

Традиционно считается, что ожирение является независимым фактором риска развития ССЗ, обусловленных атеросклерозом. При этом, согласно данным EUROASPIRE IV (A European Society

of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries) лишь 37,6% пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших аортокоронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство или острый коронарный синдром, страдали ожирением (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²). В свою очередь АО было зарегистрировано у 58,2% обследованных [3], что свидетельствует о более весомом вкладе АО в развитие и прогрессирование ССЗ. Ранее нами опубликовано, что наличие ИБС у молодого населения в большей степени ассоциировано с артериальной гипертензией (АГ) и повышением в крови уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП), ХС, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности (ХС неЛВП) и триглицеридов (ТГ), чем с наличием АО [4].

Хорошо известно, что висцеральная жировая ткань является самостоятельным гормон-продуцирующим органом, синтезирующим огромное количество биологически активных веществ. Поэтому в настоящее время многие научные коллективы уделяют большое значение изучению экспрессии адипокинов как причин развития и прогрессирования атеросклероза.

Адипокины классифицируются как провоспалительные и противовоспалительные. Обнаружено, что при АО провоспалительные адипокины повышаются за счет снижения противовоспалительных адипокинов. Данный дисбаланс способствует стойкому слабовыраженному воспалительному ответу [5]. Висцеральная жировая ткань рассматривается как связующее звено между формированием метаболических нарушений и сердечно-сосудистой патологии. Ряд исследований демонстрируют, что адипокиновый дисбаланс в значительной степени сопряжен с повышенными рисками кардиометаболических заболеваний и их осложнений [6-8].

Данные о взаимосвязи экспрессии адипокинов и возраста, пола и других параметров противоречивы. Тимофеев Ю. С. и др. в своей монографии подтверждают вклад нарушения секреции адипокинов в развитие ССЗ, в частности атеросклероз-ассоциированных, однако подчеркивается необходимость проведения большего количества исследований, в т.ч. фундаментальных, для лучшего понимания феномена "парадокса ожирения" [9].

В связи с вышесказанным выявление факторов, потенциально влияющих на течение и прогноз ИБС, продолжает оставаться актуальной проблемой, требующей дальнейшего изучения патогенетических взаимосвязей адипокинов и факторов риска ССЗ, что позволит существенно продвинуться в улучшении стратификации риска для пациентов.

Цель настоящего исследования — оценить ассоциации АО, адипокинов и наличие ранней ИБС

у лиц молодого возраста для более глубокого понимания механизмов развития атеросклероз-ассоциированных заболеваний.

Материал и методы

На базе НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН в 2013-2016 гг. проведено популяционное обследование населения г. Новосибирска в возрасте 25-44 лет. Скрининг включал 1457 человек, из них 653 (44,8%) мужчины и 804 (55,2%) женщины. Средний возраст обследованных составил $36,7 \pm 6,0$ года. От всех лиц было получено информированное согласие на обследование и обработку персональных данных.

Эпидемиологический диагноз ИБС ставился по валидизированному эпидемиологическим (по кардиологическому опроснику Роуза) и клинико-функциональным критериям — запись электрокардиограммы (ЭКГ) с расшифровкой по Миннесотскому коду (МК). Диагноз "Определенная ИБС" ставился при наличии критериев: перенесенный крупноочаговый инфаркт миокарда (ЭКГ с МК), стенокардия напряжения (опросник Роуза), ишемические изменения на ЭКГ без гипертрофии левого желудочка (ЭКГ с МК), нарушения ритма и проводимости (ЭКГ с МК).

АГ регистрировали при систолическом артериальном давлении (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическом артериальном давлении (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст.

Расчет ИМТ проводился по формуле: масса тела (кг), деленная на квадрат роста (м²). Повышенным ИМТ считали ≥ 25 кг/м². АО регистрировали по данным измерения окружности талии (ОТ): у мужчин >94 см, у женщин >80 см.

Курящими считались лица, выкуривающие хотя бы одну сигарету в сут.

Однократное взятие крови из локтевой вены проводилось натощак через 12 ч после приема пищи. Показатели в крови липидного профиля, глюкозы и креатинина измеряли энзиматическим методом с использованием стандартных реактивов ThermoFisher на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i (Финляндия). Пересчет глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы крови осуществлялся по формуле: глюкоза плазмы (ммоль/л) = $-0,137 + 1,047 \times$ глюкоза сыворотки (ммоль/л). Повышенным уровнем в крови ХС ЛНП считали $\geq 3,0$ ммоль/л, повышенным уровнем в крови ХС неЛВП считали $\geq 3,4$ ммоль/л, повышенным уровнем в крови ТГ считали $\geq 1,7$ ммоль/л.

Ранняя ИБС была выявлена у 46 человек. Для анализа на основании выявленной ранней ИБС были сформированы 4 подгруппы обследованных лиц, включенных в настоящее исследование (контрольные группы подбирались методом случайных чисел с учетом пола и возраста). Всего в анализ вошли 138 человек:

- 1) лица с ИБС и с АО — 24 человека (мужчин — 8, женщин — 16),
- 2) лица с ИБС без АО — 22 человека (мужчин — 11, женщин — 11),
- 3) контрольные по возрасту и полу лица без ИБС и с АО — 35 человека (мужчин — 19, женщин — 16),
- 4) контрольные по возрасту и полу лица без ИБС и без АО — 57 человек (мужчин — 19, женщин — 38).

Методом мультиплексного анализа на мультиплексном анализаторе Milliplex (Merck, Millipore) с использова-

Таблица 1

Клиническая и антропометрическая характеристика обследованных подгрупп, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Лица без ИБС, n=92		Лица с ИБС, n=46	
	Без АО	С АО	Без АО	С АО
Возраст, лет	38,8 [32,7; 43,1]	40,3 [35,9; 43,7]	38,2 [31,7; 41,6]	41,8 [38,6; 44,6]
p	0,410		0,010	
САД, мм рт.ст.	117,5 [109,0; 122,0]	123,0 [112,3; 137,8]	111,8 [104,0; 130,0]	128,0 [110,6; 153,9]
p	0,019		0,059	
ДАД, мм рт.ст.	77,5 [71,5; 81,5]	80,0 [72,3; 89,8]	76,8 [68,8; 81,6]	83,8 [74,4; 96,6]
p	0,171		0,017	
ФА, ч/нед.	1,0 [0,0; 3,0]	0,0 [0,0; 2,0]	1,5 [0,0; 4,0]	0,0 [0,0; 1,9]
p	0,333		0,239	
ЧСС, уд./мин	73,0 [68,0; 80,0]	76,0 [68,3; 80,8]	66,5 [62,5; 80,0]	74,5 [60,0; 81,8]
p	0,616		0,088	
ИМТ, кг/м ²	23,6 [20,8; 26,1]	30,0 [28,2; 33,2]	23,1 [20,3; 24,6]	28,4 [25,2; 32,8]
p	0,001		0,001	
ОТ, см	79,0 [73,0; 90,0]	97,0 [89,5; 105,0]	79,5 [68,6; 82,5]	95,0 [85,8; 101,3]
p	0,001		0,001	
ХС ЛНП, ммоль/л	2,9 [2,3; 3,6]	3,1 [2,6; 3,7]	3,0 [2,3; 3,6]	3,3 [2,9; 4,2]
p	0,419		0,037	
ХС неЛВП, ммоль/л	3,5 [2,6; 4,2]	3,7 [3,1; 4,3]	3,4 [2,7; 3,9]	4,2 [3,5; 5,1]
p	0,144		0,005	
ТГ, ммоль/л	0,8 [0,6; 1,1]	1,1 [0,9; 1,6]	0,8 [0,6; 1,0]	1,4 [0,7; 2,4]
p	0,004		0,002	
Общий ХС, ммоль/л	4,8 [4,2; 5,3]	4,9 [4,3; 5,5]	4,8 [3,9; 5,3]	5,5 [4,7; 6,5]
p	0,341		0,006	
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3 [1,1; 1,5]	1,2 [1,0; 1,3]	1,2 [1,1; 1,5]	1,1 [1,03; 1,5]
p	0,112		0,582	

Примечание: АО — абдоминальное ожирение, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, ФА — физическая активность, ХС — холестерин, ХС неЛВП — ХС, не входящий в состав ЛВП, ЧСС — частота сердечных сокращений.

нием панели Human Metabolic Hormone V3 (MILLIPLEX) определяли уровни амилина, С-пептида, грелина, глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (GIP), глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1), глюкагона, интерлейкина 6 (ИЛ-6), инсулина, лептина, моноцитарного хемотаксического фактора 1 (MCP-1), панкреатического полипептида (PP), фактора некроза опухоли альфа (TNF- α). Для определения уровней адипонектина, адипсина, липокалина-2, ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) и резистина использовалась панель Human Adipokine Magnetic Bead Panel 1.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного пакета SPSS (версия 13.0). Нормальность распределения проверялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Данные представлены для категориальных переменных в виде абсолютных и относительных значений — n (%), в случае непрерывных переменных — в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха [Q25; Q75]. Для сравнения двух независимых выборок использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения долей использовался критерий χ^2 Пирсона. Ассоциации оценивались с помощью множественного логистического регрессионного анализа, выполненного при следующих условиях: зависимая переменная, являет-

ся дихотомической: наличие/отсутствие ИБС; независимость наблюдений; отсутствие мультиколлинеарности, т.е. ситуаций, когда независимые переменные сильно коррелируют друг с другом ($r > 0,7$); линейная зависимость между каждой независимой переменной и логарифмом отношения шансов (odds ratio, OR) (логарифмические коэффициенты); независимость остатков. Результаты множественного логистического регрессионного анализа были представлены как OR и 95% доверительный интервал (ДИ) для OR. Критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) был принят равным 0,05.

Исследование выполнено в рамках бюджетной темы "Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике" (FWNR-2024-0004) и при поддержке гранта Российского научного фонда № 21-15-00022, и одобрено локальным Этическим комитетом протокол № 167 от 26.11.2019.

Результаты

Лица с ИБС и АО были старше чем лица без АО, имели более высокие показатели ДАД, а так-

Таблица 2

Отношение шансов наличия ИБС,
связанное с факторами риска ИБС, у всех обследованных лиц (n=138)

Показатели и факторы риска ИБС	OR	95% ДИ	p
Возраст на 1 год	1,003	0,933-1,078	0,942
Пол, мужской vs женский	0,920	0,406-2,086	0,842
ОТ на 1 см	0,949	0,916-0,983	0,051
САД на 1 мм рт.ст.	1,012	0,990-1,034	0,295
ХС неЛВП на 1 ммоль/л	1,015	1,004-1,025	0,005

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ДИ — доверительный интервал, ОТ — окружность талии, OR — odds ratio (отношение шансов), САД — систолическое артериальное давление, ХС неЛВП — холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности.

Таблица 3

Уровни исследованных адипокинов при ИБС, Ме [Q25; Q75]

Адипокины	Лица без ИБС (n=92)	Лица с ИБС (n=46)	p
Амилин, пг/мл	6,6 [3,2; 13,3]	14,1 [5,2; 18,6]	0,046
Грелин, пг/мл	22,7 [13,5; 62,0]	54,4 [26,3; 95,9]	0,024
GIP, пг/мл	27,2 [16,4; 47,9]	30,2 [23,0; 58,8]	0,196
GLP-1, пг/мл	233,8 [174,1; 414,2]	345,4 [148,0; 542,2]	0,504
Глюкагон, пг/мл	9,6 [4,9; 19,4]	16,4 [8,5; 36,2]	0,027
Адипонектин, мкг/мл	36,0 [26,1; 86,9]	121,3 [38,6; 137,7]	0,008
Адипсин, мкг/мл	10,5 [6,2; 14,3]	12,1 [8,4; 14,4]	0,186
Липокалин-2, нг/мл	372,6 [222,9; 626,5]	486,7 [297,5; 1120,7]	0,109
PAI-1, нг/мл	21,8 [15,3; 29,7]	25,7 [14,9; 29,8]	0,384
Резистин, нг/мл	108,6 [14,7; 237,4]	327,6 [85,1; 664,0]	0,008
IL-6, пг/мл	1,3 [0,7; 2,8]	1,7 [0,8; 6,4]	0,205
Инсулин, пг/мл	446,0 [296,0; 646,6]	406,9 [360,4; 859,1]	0,697
Лептин, пг/мл	4,9 [1,7; 12,9]	5,5 [1,8; 9,8]	0,599
МСР-1, пг/мл	231,2 [151,2; 309,9]	211,3 [146,1; 293,7]	0,529
PP, пг/мл	46,3 [25,3; 80,5]	59,4 [20,2; 107,4]	0,467
PYY, пг/мл	46,6 [36,5; 67,6]	48,6 [29,8; 83,7]	0,595
Секретин, пг/мл	21,9 [15,8; 39,9]	22,3 [18,7; 99,2]	0,551
TNF-α, пг/мл	4,5 [2,9; 6,4]	4,1 [3,1; 6,3]	0,810
C-пептид, нг/мл	1,0 [0,4; 1,5]	0,9 [0,6; 1,8]	0,360

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1 типа, IL-6 — интерлейкин 6, МСР-1 — моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа, GIP — глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид, PP — панкреатический полипептид, GLP-1 — глюкагоноподобный пептид-1, PYY — пептид тирозин-тирозин.

же имели более высокие показатели липидов крови: при АО уровни ХС ЛНП, ТГ, общего ХС и ХС неЛВП были выше по сравнению с лицами без АО. В свою очередь, в контрольной группе достоверные различия были получены только по уровням ТГ и по САД между лицами с АО и без АО (таблица 1).

У лиц с ИБС и АО чаще чем у лиц без АО регистрировались избыточная масса тела и ожирение (79,2 vs 15,8%, $p=0,001$), АГ (41,7 vs 9,1%, $p=0,012$), повышенный уровень ХС неЛВП (83,3 vs 50%, $p=0,016$). Гипертриглицеридемия регистрировалась только при наличии АО (в 26,3% случаев, у мужчин — 19,6%, у женщин — 25,0%). У мужчин с ранней ИБС и АО также чаще чем без АО регистрировались избыточная масса тела и ожирение (87,5 vs 18,2%, $p=0,003$), АГ (87,5 vs 9,1%, $p=0,001$), повышенный уровень ХС

неЛВП (100 vs 45,5%, $p=0,012$). У женщин с ранней ИБС достоверные различия между лицами с АО и без АО были получены только для частоты избыточной массы тела и ожирения (75 vs 9,1%, $p=0,001$).

При выполнении многофакторного регрессионного анализа, было получено, что шанс наличия ранней ИБС у лиц молодого возраста увеличивался при повышении ХС неЛВП на 1 ммоль/л на 1,5% (таблица 2).

Следующим этапом исследования было изучение концентрации адипокинов у лиц с ИБС и без нее. Получено, что у лиц с ранней ИБС в 2,1 раза выше уровень амилина, в 2,4 раза выше уровень грелина, в 1,7 раз выше уровень глюкагона и более чем в 3 раза выше уровни адипонектина и резистина по сравнению с лицами без ИБС (таблица 3).

Таблица 4

Результаты регрессионного анализа
связи адипокинов с шансом наличия ИБС

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	Exp B	95% ДИ	p	Exp B	95% ДИ	p
Возраст на 1 год	—	—	—	1,032	0,989-1,185	0,656
Пол, муж vs жен	—	—	—	0,273	0,058-1,279	0,099
ОТ на 1 см	—	—	—	1,004	0,944-1,068	0,906
ХС нЛВП на 1 ммоль/л	—	—	—	1,026	1,005-1,046	0,013
Амилин на 1 пг/мл	1,027	0,970-1,088	0,360	—	—	—
Грелин на 1 пг/мл	1,001	0,997-1,005	0,723	—	—	—
GIP на 1 пг/мл	1,003	0,994-1,012	0,567	—	—	—
GLP-1 на 1 пг/мл	1,001	0,999-1,003	0,389	—	—	—
Глюкагон на 1 пг/мл	1,025	0,996-1,054	0,088	—	—	—
Адипонектин на 1 мкг/мл	1,010	1,002-1,018	0,019	1,014	1,002-1,026	0,027
Адипсин на 1 мкг/мл	1,035	0,966-1,108	0,328	—	—	—
Липокалин-2 на 1 нг/мл	1,000	1,0001-1,001	0,346	—	—	—
РАI-1 на 1 нг/мл	1,020	0,982-1,058	0,306	—	—	—
Резистин на 1 нг/мл	1,002	1,000-1,004	0,019	1,002	1,000-1,005	0,065
IL-6 на 1 пг/мл	0,997	0,979-1,015	0,744	—	—	—
Инсулин на 1 пг/мл	1,000	0,999-1,002	0,408	—	—	—
Лептин на 1 пг/мл	1,000	0,999-1,001	0,253	—	—	—
MCP-1 на 1 пг/мл	0,997	0,992-1,002	0,201	—	—	—
PP на 1 пг/мл	1,000	0,991-1,010	0,933	—	—	—
PYY на 1 пг/мл	1,005	0,991-1,019	0,509	—	—	—
Секретин на 1 пг/мл	1,001	0,999-1,003	0,507	—	—	—
TNF-α на 1 пг/мл	1,001	0,851-1,177	0,992	—	—	—
С-пептид на 1 нг/мл	1,146	0,674-1,950	0,615	—	—	—

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ХС нЛВП — холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности, РАI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1 типа, IL-6 — интерлейкин 6, MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа, GIP — глюкозозависимый инсулиотропный полипептид, PP — панкреатический полипептид, GLP1 — глюкагоноподобный пептид-1, PYY — пептид тирозин-тирозин, Exp B — экспонента.

У лиц без ИБС при АО в 1,7 раз выше чем без АО уровень GLP-1, в 1,5 раза выше адипсин и липокалин-2, в 4 раза выше резистин, в 2,3 раза выше IL-6, в 1,7 раз выше инсулин, в 6 раз выше лептин, в 1,4 раз выше TNF-α, в 1,9 раз выше С-пептид (рисунок 1). Не было получено различий по уровням амилина, грелина, GIP, глюкагона, адипонектина, РАI-I, MCP-1, PP, пептид тирозин-тирозин (PYY) и секретина.

У лиц с ИБС в свою очередь также при АО в 1,4 раз выше, чем без АО уровень адипсина, в 6,3 раз выше лептин, в 2,8 раз выше С-пептид (рисунок 2). Не было получено различий по уровням амилина, грелина, GIP, глюкагона, адипонектина, РАI-I, MCP-1, PP, PYY, GLP-1, липокалина-2, TNF-α и секретина.

Следующим этапом исследования было включение изучаемых адипокинов в логистический регрессионный анализ. При однофакторном анализе оценки шанса наличия ИБС у лиц молодого возраста со стандартизацией по полу, возрасту и ОТ получено, что шанс наличия ИБС повышался на 1% при увеличении уровня адипонектина

на 1 мкг/л, и на 0,2% при повышении на 1 нг/мл уровня резистина. При включении уровней данных биомолекул в многофакторную модель значимые ассоциации были получены для ХС нЛВП и адипонектина (таблица 4).

Другие ассоциации были получены при оценке шанса наличия ИБС на фоне АО. Шанс наличия ИБС повышался на 5,9% при повышении уровня РАI-1 на 1 нг/мл. Однако при включении в модель ХС нЛВП значимость для данного биомаркера не была достигнута (таблица 5).

Обсуждение

В молодой популяции бóльший вклад в развитие ИБС вносит не столько "традиционное" повышение уровня ХС ЛНП, сколько повышение уровня ХС нЛВП, который включает в себя все аполипептиды В-содержащие липопротеины плазмы крови. Этот факт находит подтверждение в ряде когортных исследований, где были обнаружены ассоциации повышенного уровня ХС нЛВП и смертности от ССЗ [10-12]. Однако, учитывая высокую вариабельность среднепопуляционных значений

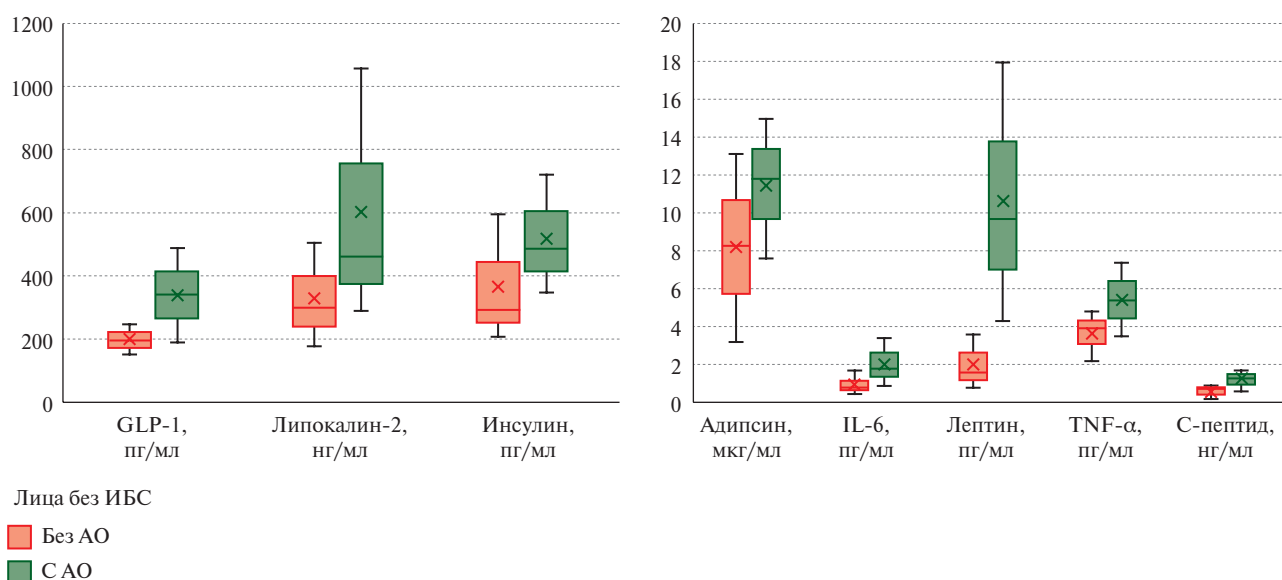


Рис. 1 Уровни исследованных адипокинов у лиц без ИБС на фоне АО и без него.

Примечание: АО — абдоминальное ожирение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, IL-6 — интерлейкин 6, TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа, GLP1 — глюкагоноподобный пептид-1.

Таблица 5

Результаты регрессионного анализа связи адипокинов с шансом наличия ИБС на фоне АО

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	Exp B	95% ДИ	p	Exp B	95% ДИ	p
Возраст на 1 гол	—	—	—	1,360	0,929-1,992	0,114
Пол, муж vs жен	—	—	—	1,628	0,169-15,658	0,673
ХС неЛВП на 1 ммоль/л	—	—	—	1,033	1,004-1,063	0,027
Амилин на 1 пг/мл	1,031	0,950-1,118	0,464	—	—	—
Грелин на 1 пг/мл	0,998	0,989-1,006	0,588	—	—	—
GIP на 1 пг/мл	1,001	0,986-1,016	0,903	—	—	—
GLP-1 на 1 пг/мл	1,001	0,998-1,004	0,557	—	—	—
Глюкагон на 1 пг/мл	1,004	0,965-1,043	0,858	—	—	—
Адипонектин на 1 мкг/мл	1,005	0,996-1,015	0,264	—	—	—
Адипсин на 1 мкг/мл	1,067	0,960-1,185	0,230	—	—	—
Липокалин-2 на 1 нг/мл	1,000	0,999-1,001	0,548	—	—	—
РАI-1 на 1 нг/мл	1,059	1,002-1,120	0,044	1,046	0,978-1,120	0,189
Резистин на 1 нг/мл	1,001	0,999-1,003	0,345	—	—	—
IL-6 на 1 пг/мл	0,992	0,900-1,093	0,866	—	—	—
Инсулин на 1 пг/мл	1,000	0,999-1,002	0,585	—	—	—
Лептин на 1 пг/мл	1,000	0,999-1,0001	0,251	—	—	—
МСР-1 на 1 пг/мл	0,998	0,993-1,004	0,595	—	—	—
РР на 1 пг/мл	0,997	0,985-1,010	0,657	—	—	—
РYY на 1 пг/мл	1,004	0,987-1,022	0,635	—	—	—
Секретин на 1 пг/мл	1,001	0,999-1,003	0,343	—	—	—
TNF-α на 1 пг/мл	0,914	0,733-1,139	0,423	—	—	—
С-пептид на 1 нг/мл	1,264	0,642-2,490	0,498	—	—	—

Примечание: ДИ — доверительный интервал, РАI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1 типа, IL-6 — интерлейкин 6, МСР-1 — моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа, GIP — глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид, РР — панкреатический полипептид, GLP-1 — глюкагоноподобный пептид-1, РYY — пептид тирозин-тирозин, Exp B — экспонента.

ХС неЛВП в разных странах [13], говорить о широком применении данного показателя для стратификации риска развития ССЗ в настоящее время видится не совсем корректным.

Учитывая установленные связи между адипонектином и инсулинорезистентностью, ожирением и дислипидемией [14], логично предположить, что повышение уровня адипонектина должно играть за-

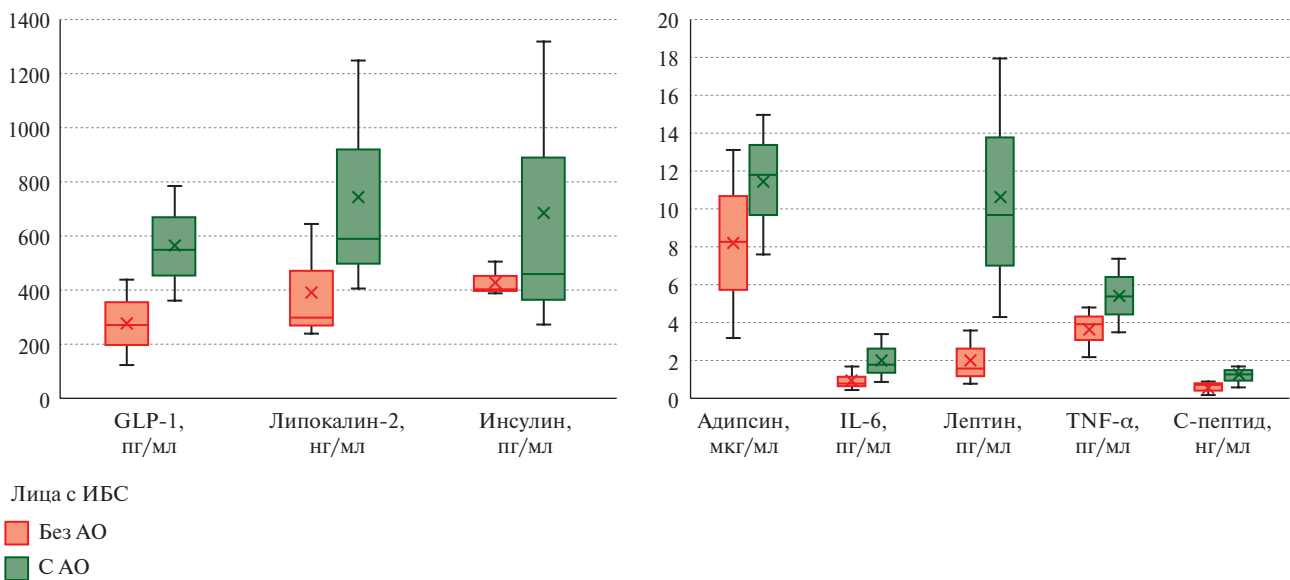


Рис. 2 Уровни исследованных адипокинов у лиц с ИБС на фоне АО и без него.

Примечание: АО — абдоминальное ожирение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, IL-6 — интерлейкин 6, TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа, GLP-1 — глюкагоноподобный пептид-1.

щитную роль против ИБС. Действительно, в ряде исследований продемонстрировано, что снижение уровня адипонектина в плазме крови ассоциировано с ИБС [15] и с неблагоприятными исходами [16]. Однако, метаанализ Yang L, et al., показал, что повышенный уровень адипонектина является независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин у пациентов с ИБС (12 исследований, включавших 10974 пациента с ИБС) [17]. В исследовании Гавриловой Н. Е. и др. у лиц с коронарным атеросклерозом более высокие показатели адипонектина также регистрировались при более неблагоприятном метаболическом профиле — у лиц с сахарным диабетом 2 типа уровень адипонектина был выше, чем у лиц без сахарного диабета 2 типа [18]. Наши данные также демонстрируют, что повышение уровня адипонектина независимо от других факторов риска ассоциировано с наличием ранней ИБС у лиц молодого возраста. При этом примечательно, что данные ассоциации не были получены у лиц с АО.

Ранее было показано, что уровень резистина может выступать в качестве маркера стратификации риска неблагоприятного течения ИБС у пациентов, перенесших коронарное стентирование [19]. В исследовании Niaz S, et al. показано, что уровень резистина в сыворотке выше у пациентов с АГ и ИБС по сравнению с лицами без ИБС, но с АГ и контрольной группой [20]. Это наталкивает на мысль о независимых ассоциациях циркулирующего резистина и ИБС. Этот факт находит подтверждение в исследовании Заковряшиной И. Н. и др., где мужчины, перенесшие инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST с избыточной массой тела, имели повышенный уровень резистина в крови, который значительно

снижался через год наблюдения, но при этом оставался значимо выше по сравнению со здоровыми добровольцами [21]. По нашим данным при однофакторном регрессионном анализе со стандартизацией по возрасту, полу и ОТ, резистин был ассоциирован с ранней ИБС, однако, при включении в модель адипонектина и ХС неЛВП, значимость пропадала. Так же, как и для адипонектина, не было получено ассоциаций резистина и ИБС у лиц с АО.

Фундаментальное исследование, выполненное на артериях, пораженных атеросклерозом, подтвердило значительно более высокий уровень матричной рибонуклеиновой кислоты PAI-1 в сосудах с сильно выраженным атеросклерозом по сравнению с нормальными или слабо пораженными артериями [22]. Кроме того, существует гипотеза о том, что повышенная экспрессия PAI-1 в атероме может способствовать разрыву бляшки из-за более низкого клеточного компонента фиброзной шапочки [23]. Результаты исследования, проведенного в Японии, показали, что уровень PAI-1 ассоциирован с дисфункцией эндотелия коронарных артерий, связанных с зоной инфаркта, и с прогрессирующей дисфункцией пораженной инфарктом области левого желудочка [24]. Кроме этого, в ряде исследований были продемонстрированы независимые связи между уровнем PAI-1 и компонентами метаболического синдрома, в частности ИМТ и ОТ [25-27]. В исследовании Bilgic Gazioglu S, et al. были сделаны выводы, что сывороточные уровни PAI-1 были значительно выше у пациентов с ожирением и ИБС по сравнению с пациентами с ожирением без ИБС [28]. По нашим данным PAI-1 ассоциирован с ИБС только при наличии у обследуемых АО, но, как и для резистина, при включении в модель ХС неЛВП, значимость пропадает.

Заключение

У лиц молодого возраста наличие ИБС ассоциировано с повышенным уровнем ХС нЛВП, который отражает концентрацию в плазме атерогенных фракций липопротеинов. При этом вклад АО в наличие ИБС у лиц молодого возраста во многом определяется секреторной активностью жировой ткани. Из изученных адипокинов ассоциации с ранней ИБС были получены для адипонектина, резистина и PAI-1. Однако независимые ассоциации с ранней ИБС получены только для адипонектина,

что делает данный маркер перспективным для изучения у лиц молодого возраста.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы "Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике" (FWNR-2024-0004) и при поддержке гранта Российского научного фонда № 21-15-00022.

Литература/References

- Krzysztozek J, Laudańska-Krzemińska I, Bronikowski M. Assessment of epidemiological obesity among adults in EU countries. *Ann Agric Environ Med.* 2019;26(2):341-9. doi:10.26444/aaem/97226.
- Ragino Yul, Khudyakova AD, Striukova EV, et al. Prevalence of diseases and pathological conditions in young people under 45 years of age with abdominal obesity in Siberia. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2021;20(4):39-48. (In Russ.) Рагино Ю.И., Худякова А.Д., Стрюкова Е.В. и др. Распространенность заболеваний и патологических состояний у молодых людей до 45 лет с абдоминальным ожирением в Сибири. *Бюллетень сибирской медицины.* 2021;20(4):39-48. doi:10.20538/1682-0363-2021-4-39-48.
- EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(6):636-48. doi:10.1177/2047487315569401.
- Ragino Yul, Kuzminykh NA, Oblaukhova VI, et al. Risk factor profile in young adults with early coronary artery disease and abdominal obesity. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2020;9(2):64-73. (In Russ.) Рагино Ю.И., Кузьминых Н.А., Облаухова В.И. и др. Характеристика факторов риска у молодых людей с ранней ишемической болезнью сердца на фоне абдоминального ожирения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2020;9(2):64-73. doi:10.17802/2306-1278-2020-9-2-64-73.
- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(2):85-97. doi:10.1038/nri2921.
- Ha EE, Bauer RC. Emerging Roles for Adipose Tissue in Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(8):e137-44. doi:10.1161/ATVBAHA.118.311421.
- Carbone S, Canada JM, Billingsley HE, et al. Obesity paradox in cardiovascular disease: where do we stand? *Vasc Health Risk Manag.* 2019;15:89-100. doi:10.2147/VHRM.S168946.
- Dutheil F, Gordon BA, Naughton G, et al. Cardiovascular risk of adipokines: a review. *J Int Med Res.* 2018;46(6):2082-95. doi:10.1177/0300060517706578.
- Timofeev YuS, Dzhiyeva ON, Drapkina OM. Biological markers in obesity: fundamental and clinical and laboratory aspects. Monograph. M.: FSBI "NMIC TPM" Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow: ROPNIZ, LLC "Silicea-Polygraph", 2024, p. 108. (In Russ.) Тимофеев Ю.С., Джиоева О.Н., Драпкина О.М. Биологические маркеры при ожирении: фундаментальные и клинико-лабораторные аспекты. Монография. М.: ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, М.: РОПНИЗ, ООО "Силицея-Полиграф", 2024, 108 с. ISBN: 978-5-6050540-9-2. doi:10.15829/ROPNIZ-t1-2024.
- Huang Y, Yan MQ, Zhou D, et al. The U-shaped association of non-high-density lipoprotein cholesterol with all-cause and cardiovascular mortality in general adult population. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1065750. doi:10.3389/fcvm.2023.1065750.
- Cheng Q, Liu XC, Chen CL, et al. The U-Shaped Association of Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels With All-Cause and Cardiovascular Mortality Among Patients With Hypertension. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:707701. doi:10.3389/fcvm.2021.707701.
- Abdullah SM, Defina LF, Leonard D, et al. Long-Term Association of Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Cardiovascular Mortality in Individuals at Low 10-Year Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2018;138(21):2315-25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034273.
- Nikitin YP, Makarenkova KV, Malyutina SK, et al. Blood Lipid Parameters In Populations of Russia, Poland And Czech Republic: The Hapieve Study. *Kardiologiya.* 2015;55(5):34-9. (In Russ.) Никитин Ю.П., Макаренкова К.В., Малюткина С.К. и др. Липидные параметры крови в российской, польской и чешской популяциях: The Hapieve Study. *Кардиология.* 2015;55(5):34-9. doi:10.18565/cardio.2015.5.34-39.
- Petrenko YV, Gerasimova KS, Novikova VP. Biological and pathophysiological role of adiponectin. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2019;10(2):83-7. (In Russ.) Петренко Ю.В., Герасимова К.С., Новикова В.П. Биологическая и патофизиологическая значимость адипонектина. *Педиатр.* 2019;10(2):83-7. doi:10.17816/PED10283-87.
- Diah M, Lelo A, Lindarto D, et al. Plasma Concentrations of Adiponectin in Patients with Coronary Artery Disease and Coronary Slow Flow. *Acta Med Indones.* 2019;51(4):290-5.
- Polyakova EA. Low level of adiponectin in the blood as a risk factor for severe coronary heart disease. *Atherosclerosis and Dyslipidemia.* 2022;1(46):47-56. (In Russ.) Полякова Е.А. Низкий уровень адипонектина в крови как фактор риска тяжелого течения ишемической болезни сердца. *Атеросклероз и Дислипидемии.* 2022;1(46):47-56. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0005.
- Yang L, Li B, Zhao Y, et al. Prognostic value of adiponectin level in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):227. doi:10.1186/s12944-019-1168-3.
- Gavrilova NE, Metelskaya VA, Boytsov SA, et al. Markers of visceral adipose tissue metabolic abnormalities in patients with coronary atherosclerosis in relation to the presence of type 2 diabetes mellitus. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2015;87(10):31-6. (In Russ.) Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Бойцов С.А. и др. Маркеры нарушения метаболизма висцеральной жировой ткани у пациентов с коронарным атеросклерозом в зависимости от на-

- личия сахарного диабета 2-го типа. Терапевтический архив. 2015;87(10):31-6. doi:10.17116/terarkh2015871031-36.
19. Teplyakov AT, Akhmedov SD, Suslova TY, et al. Influence of resistin on the course of ischemic heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Bulletin of Siberian Medicine. 2015; 14(5):73-82. (In Russ.) Тепляков А. Т., Ахмедов Ш. Д., Суслова Т. Е. и др. Влияние резистина на течение ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Бюллетень сибирской медицины. 2015;14(5):73-82. doi:10.20538/1682-0363-2015-5-73-82.
20. Niaz S, Latif J, Hussain S. Serum resistin: A possible link between inflammation, hypertension and coronary artery disease. Pak J Med Sci. 2019;35(3):641-6. doi:10.12669/pjms.35.3.274.
21. Zakovryashina IN, Khaisheva LA, Shlyk SV. Study of the level of resistin and lipid profile in patients with myocardial infarction with ST segment elevation, results of annual follow-up. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2022;4(45):51-8. (In Russ.) Заковряшина И. Н., Хаишева Л. А., Шлык С. В. Изучение уровня резистина и липидного профиля у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, результаты годового наблюдения. Атеросклероз и дислипидемии. 2022;4(45):51-8. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2021.04.0006.
22. Schneiderman J, Sawdey MS, Keeton MR, et al. Increased type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in atherosclerotic human arteries. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992;89(15):6998-7002. doi:10.1073/pnas.89.15.6998.
23. Schneider DJ, Hayes M, Wadsworth M, et al. Attenuation of neointimal vascular smooth muscle cellularity in atheroma by plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1). J Histochem Cytochem. 2004;52(8):1091-9. doi:10.1369/jhc.4A6260.2004.
24. Shimizu T, Uematsu M, Yoshizaki T, et al. Myocardial Production of Plasminogen Activator Inhibitor-1 is Associated with Coronary Endothelial and Ventricular Dysfunction after Acute Myocardial Infarction. J Atheroscler Thromb. 2016;23(5):557-66. doi:10.5551/jat.32300.
25. Barnard SA, Pieters M, Nienaber-Rousseau C, et al. Degree of obesity influences the relationship of PAI-1 with body fat distribution and metabolic variables in African women. Thromb Res. 2016;146:95-102. doi:10.1016/j.thromres.2016.09.003.
26. Barbato A, Iacone R, Tarantino G, et al. Olivetti Heart Study Research Group. Relationships of PAI-1 levels to central obesity and liver steatosis in a sample of adult male population in southern Italy. Intern Emerg Med. 2009;4(4):315-23. doi:10.1007/s11739-009-0240-9.
27. Landin K, Stigendal L, Eriksson E, et al. Abdominal obesity is associated with an impaired fibrinolytic activity and elevated plasminogen activator inhibitor-1. Metabolism. 1990;39(10):1044-8. doi:10.1016/0026-0495(90)90164-8.
28. Gazioglu SB, Akan G, Atalar F, et al. PAI-1 and TNF- α profiles of adipose tissue in obese cardiovascular disease patients. Int J Clin Exp Pathol. 2015;8(12):15919-25.