

ШКАЛА РИСКА КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Веселовская Н.Г.^{1,3}, Чумакова Г.А.^{1,2}, Отт А.В.^{2,3}, Гриценко О.В.^{1,3}, Шенкова Н.Н.²

¹ФГБУ НИИ «Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН, Кемерово, Россия (650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6), e-mail: olb61@mail.ru

²ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул, Россия (656038, г. Барнаул, проспект Ленина, 40), e-mail: rector@agmu.ru

³КБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, Россия (656055, г. Барнаул, ул. Малахова, 46), e-mail: g.a.chumakova@mail.ru

В последние годы изучена роль висцеральной жировой ткани и десятков адипокинов в риске коронарного атеросклероза. Но шкалы для стратификации коронарного риска не учитывают основные патогенетические механизмы, связывающие ожирение с сердечно-сосудистыми осложнениями. Цель исследования создать шкалу риска субклинического коронарного атеросклероза у больных с ожирением (СКАБО). В исследование было включено 67 мужчин, 40-65 лет (50,95±6,54 года), с отсутствием клиники стенокардии и клинических проявлений атеросклероза других локализаций. Пациенты имели общее ожирение I-III степени, ИМТ 35,16±3,32 кг/м² и висцеральное ожирение по показателю толщины эпикардиальной жировой ткани ≥7 мм. В результате проведения коронароангиографии или мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий были выделены 2 группы сравнения: группа I (n=25) - пациенты с наличием коронарного атеросклероза, группа II (n=42) – пациенты с отсутствием коронарного атеросклероза. Потенциальными предикторами риска коронарного атеросклероза в результате сравнения двух групп стали: наличие артериальной гипертензии, наличие углеводных нарушений, триглицериды, лептин, адипонектин и С-реактивный белок. В результате регрессионного анализа с оптимальным шкалированием каждому предиктору присвоены коэффициенты важности. Величина верных классификаций в результате логистической регрессии составила 79,1%, что говорит о хорошей прогностической способности данной регрессионной модели. Шкала СКАБО позволяет оценить риск коронарного атеросклероза при отсутствии клиники заболевания, что является важным в рамках своевременных профилактических мероприятий и предупреждения прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: висцеральное ожирение, шкала коронарного риска.

SCALE OF RISK OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS AT PATIENTS WITH OBESITY

Veselovskaya N.G.^{1,3}, Chumakova G.A.^{1,2}, Ott A.V.^{2,3}, Gritseko O.V.^{2,3}, Shenina N.N.²

¹SRI of Complex Problems of Cardiovascular Diseases of the Siberian Branch of the RAMS, Kemerovo, Russia (650002, Kemerovo, Sosnovii Parkway, 6), e-mail: olb61@mail.ru

²Altai State Medical University, Barnaul, Russia (656038, Barnaul, Lenina avenue, 40), e-mail: rector@agmu.ru

³Altay Regional Cardiological Dispensary, Barnaul, Russia (656055, Barnaul, Malahova str., 46), e-mail: g.a.chumakova@mail.ru

In recent years the role of visceral fat tissue and tens adipokins in risk of coronary atherosclerosis is studied. But scales for stratification of coronary risk don't consider the main pathogenic mechanisms connecting obesity with cardiovascular complications. *Research objective* to create a scale of risk of Subclinical Coronary Atherosclerosis at Patients with Obesity (SCAPO). *Material and methods*: Research included 67 men, 40-65 years (50,95±6,54 years) with absence of clinic of coronary heart disease and clinical manifestations of atherosclerosis of other localizations. Patients had the obesity of the I-III degree, BMI 35,16±3,32 kg/m² and visceral obesity on an indicator of thickness epicardial fat tissue ≥7 mm. As a result of carrying out a coronary angiography or a multisprial computer tomography of coronary arteries 2 groups of comparison were allocated: Group I (n=25) - patients with existence of coronary atherosclerosis, Group II (n=42) – patients with absence of coronary atherosclerosis. *Results*: Potential predictors of risk of coronary atherosclerosis as a result of comparison of two groups became: existence of an arterial hypertension, existence of carbohydrate violations, triglycerides, leptin, adiponectin and C -reactive protein. As a result of the regression analysis with optimal scaling importance coefficients are appropriated to each predictor. The size of right classifications as a result of logistic regression made 79,1% that speaks about good predictive ability of this regression model. *Conclusion*: The scale of SCAPO allows to estimate risk of coronary atherosclerosis in the absence of disease clinic that is important within timely preventive actions and the prevention of progressing of a disease.

Keywords: visceral obesity, scale of coronary risk.

Заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) стоит на первом месте во многих странах мира, в том числе и в России. Одним из основных направлений в профилактике ишемической болезни сердца (ИБС) является совершенствование технологий для выявления лиц высокого сердечно-сосудистого риска, в том числе и с бессимптомными формами коронарного атеросклероза с целью назначения ранних инвазивных диагностических мероприятий, а также проведения агрессивных методов профилактики, направленных на предупреждение прогрессирования заболевания.

В последние годы большое внимание уделяется проблеме ожирения как фактору риска (ФР) ИБС, что связано с его высокой распространенностью среди населения [4]. В первую очередь профилактические мероприятия проводятся в группах высокого коронарного риска. В последние годы изучена роль висцеральной жировой ткани и десятков адипокинов в риске развития и прогрессирования ССЗ [9; 16; 21]. Несмотря на это, шкалы для стратификации коронарного риска, которые применяются в настоящее время (Framingham, PROCAM, SCORE), не учитывают основные патогенетические механизмы, связывающие ожирение с сердечно-сосудистыми осложнениями [7; 8; 10; 24; 27].

Цель работы: создать шкалу риска субклинического коронарного атеросклероза у больных с ожирением (СКАБО).

Материалы и методы. В исследование было включено 67 мужчин, 40-65 лет, средний возраст $50,95 \pm 6,54$ года, с отсутствием клиники стенокардии и клинических проявлений атеросклероза других локализаций. Все пациенты имели общее ожирение I-III степени, ИМТ $35,16 \pm 3,32$ кг/м² и висцеральное ожирение по показателю тЭЖТ ≥ 7 мм [3]. Из исследования были исключены пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) и пациенты с плохой визуализацией на эхокардиографии (ЭХОКГ).

При включении в исследование измеряли рост и вес пациента, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле: вес (кг)/рост (м²). При ИМТ ≥ 30 кг/м² диагностировалось общее ожирение (ВНОК, 2009) [5]. У всех пациентов определяли уровень общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности (ЛПВП/ЛПНП), глюкозы. Определение липопротеина а (Лп(а)), аполипопротеина В (АпоВ) и аполипопротеина А1 (Апо А1) проводилось с использованием метода, основанного на измерении иммунопреципитации. Уровень лептина, адипонектина и резистина, а также концентрацию интерлейкина -6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли (ФНО) α в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (наборы

BioSource, Бельгия). С-реактивный белок (СРБ) определялся высокочувствительным методом иммунопреципитации с латексным усилением с помощью наборов Thermo Fisher Scientific (Финляндия). Эпикардальное ожирение оценивалось с помощью трансторакальной ЭХОКГ в В-режиме на аппарате Vivid 5 (General Electrics, США) с механическим секторным датчиком 3,5 МГц. Регистрировались три сердечных цикла в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка. Толщина эпикардальной жировой ткани (тЭЖТ) измерялась за свободной стенкой правого желудочка в конце систолы по линии максимально перпендикулярно фиброзному кольцу аортального клапана, которое использовалось как анатомический ориентир [14; 15]. Для оценки субклинического коронарного атеросклероза проводилась селективная коронароангиография (КАГ) на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (США) или мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий (МСКТ КА) на томографе Aquilion -64 «Toshiba» (Япония) с обработкой данных на рабочей станции VITREA. В результате КАГ или МСКТ были выделены 2 группы сравнения пациентов с эпикардальным ожирением (ЭО): группу I (n=25) составили пациенты с наличием признаков коронарного атеросклероза, группу II (n=42) – пациенты с отсутствием признаков коронарного атеросклероза. Таким образом, у пациентов с ожирением субклинический коронарный атеросклероз был выявлен в 37% случаев.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся с помощью статистических пакетов STATISTICA 10 и SPSS-21. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Проверка нормальности распределения количественных признаков в группах сравнения проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка. Дескриптивные статистики в тексте представлены как $M \pm SD$, где M – среднее, а SD – стандартное отклонение, при нормальном распределении признака, и как Med (ВКв; НКв) при ненормальном распределении признака. Для сравнения центральных параметров групп использовались параметрические и непараметрические методы: t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна–Уитни. Для создания шкалы прогнозирования коронарного атеросклероза в качестве регрессионной модели была выбрана регрессия с оптимальным шкалированием (Regression with Optimal Scaling (CATREG)), которая реализована в статистической программе SPSS.

Результаты. Клиническая характеристика пациентов I и II групп представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Группы		P
	Группа I (n=25)	Группа II (n=42)	
тЭЖТ, мм Med (Нкв;Вкв)	10 (7,0;11,0)	7,5(7,0;8,0)	0,042
Возраст, лет, M±SD	53,52±6,08	49,42±6,39	0,012
Артериальная гипертензия, n(%) из них	22(88)	26(62)	0,021
I стадия	2(9)	7(27)	0,114
II стадия	20(91)	19(73)	0,114
гипотензивная терапия, n(%)	11(50)	14(54)	0,790
Нарушение углеводного обмена, n(%)	8(32)	5(12)	0,044
Табакокурение, n(%)	20(80)	26(62)	0,122
Дислипидемия, n(%)	19(76)	20(48)	0,022

У пациентов группы I чаще встречалась артериальная гипертензия (АГ), нарушения углеводного обмена и дислипидемия.

С целью анализа взаимосвязи субклинического коронарного атеросклероза с предполагаемыми предикторами его развития были изучены основные и дополнительные метаболические, нейрогуморальные ФР и маркеры сосудистого воспаления для определения набора показателей, имевших статистическую связь с зависимой переменной (наличие субклинического коронарного атеросклероза), и формирования предварительного списка переменных для регрессионного анализа. Сравнительная характеристика потенциальных предикторов коронарного атеросклероза представлена в таблице 2.

Было выявлено, что в группе I были более высокие значения ТГ ($p=0,027$) и более низкие показатели ХС ЛПВП ($p=0,047$).

При анализе показателей нейрогуморальной активности висцерального жира в группе I отмечались более высокие уровни лептина, чем в группе II ($p=0,002$), и более низкие адипонектина ($p=0,020$). Кроме того, отмечалась тенденция к более высоким показателям резистина, различия между группами были близки к статистической значимости ($p=0,054$).

Сравнительный анализ маркеров провоспалительной активности плазмы показал, что в группе I отмечались более высокие показатели ИЛ-6 ($p=0,042$) и более высокие показатели СРБ ($p=0,031$).

Таблица 2

Сравнительная характеристика предикторов наличия или отсутствия субклинического коронарного атеросклероза в изучаемых группах

Предиктор	Группы	Группа I (n=25)	Группа II (n=42)	P
ИМТ, кг/м ² , Med (НКв, ВКв)		36 (33; 39)	34 (32; 37)	0,099
Глюкоза, ммоль/л, Med (НКв, ВКв)		6,0 (4,9; 6,8)	5,3 (5,0; 6,0)	0,072
ОХС, ммоль/л, Med (НКв, ВКв)		6,0 (4,7; 6,5)	5,8 (4,8; 6,4)	0,845
ХСЛПВП, ммоль/л, Med (НКв, ВКв)		0,9 (0,9; 1,1)	1,1 (0,97; 1,2)	0,047
ХСЛПНП, ммоль/л, Med (НКв, ВКв)		3,0 (2,5; 4,0)	2,7 (2,0; 3,2)	0,051
ТГ, ммоль/л, Med (НКв, ВКв)		2,0 (1,7; 2,4)	1,8 (1,5; 2,0)	0,027
АпоА1, г/л, M±SD		1,05±0,29	1,32±0,34	0,067
АпоВ, г/л, M±SD		1,4±0,20	1,15±0,31	0,074
ЛПА, мг/л, Med (НКв, ВКв)		220 (170; 300)	160 (120; 230)	0,055
Лептин, нг/мл (НКв, ВКв)		14,7 (13,8; 16,7)	9,75 (6,7; 15,6)	0,002
Адипонектин, мкг/мл, M±SD		8,38±2,21	10,13±3,26	0,020
Резистин, нг/мл, Med (НКв, ВКв)		11,6 (10,6; 12,9)	7,8 (5,6; 14,5)	0,054
ФНО-α, пкг/мл, Med (НКв, ВКв)		4,8 (3,9; 5,4)	4,3 (2,6; 5,1)	0,058
ИЛ-6, пкг/мл, Med (НКв, ВКв)		5,4 (4,5; 5,8)	4,5 (3,2; 5,7)	0,042
СРБ, г/л, Med (НКв, ВКв)		5,0 (2,0; 6,0)	2,0 (1,0; 3,0)	0,031

Таким образом, в число потенциальных предикторов вошли: наличие АГ, наличие углеводных нарушений (гипергликемия натощак или НТГ), ТГ, лептин, адипонектин и СРБ. Для определения пороговых значений количественных предикторов и редукции интервальных переменных в категориальные был проведен ROC-анализ.

Так, для ТГ оптимальной точкой отсечения было значение 1,8 мм/л (чувствительность 72%, специфичность 66,7%), для лептина 12,8 нг/мл (чувствительность 80%, специфичность 64%) (рисунок 1).

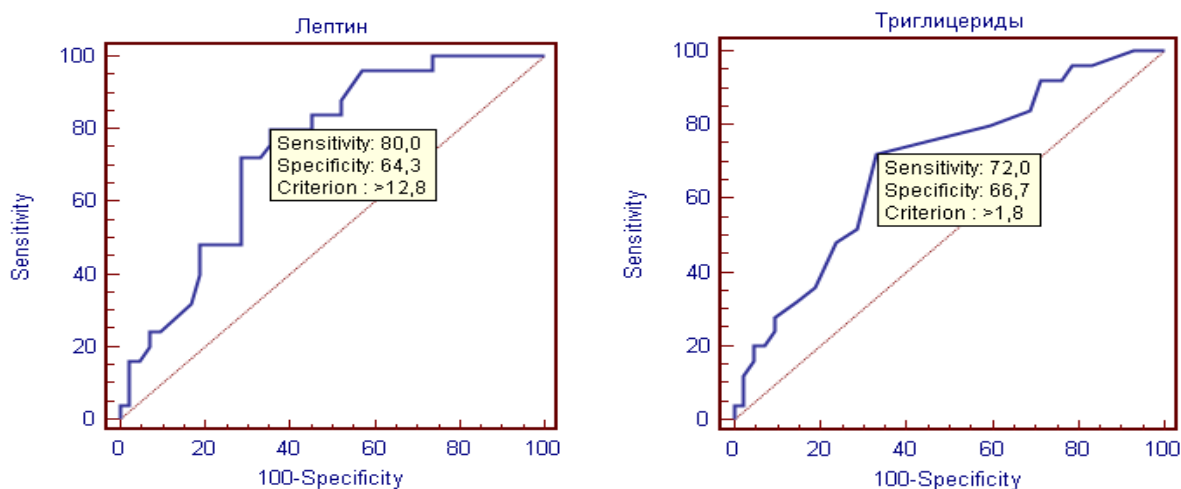


Рисунок 1. ROC – кривые оценки лептина и ТГ как предикторов субклинического коронарного атеросклероза.

Для адипонектина точкой отсечения стало значение 10 мкм/мл (чувствительность 84%, специфичность 45%), для СРБ 5 мг/мл (чувствительность 64%, специфичность 76%) (рисунок 2).

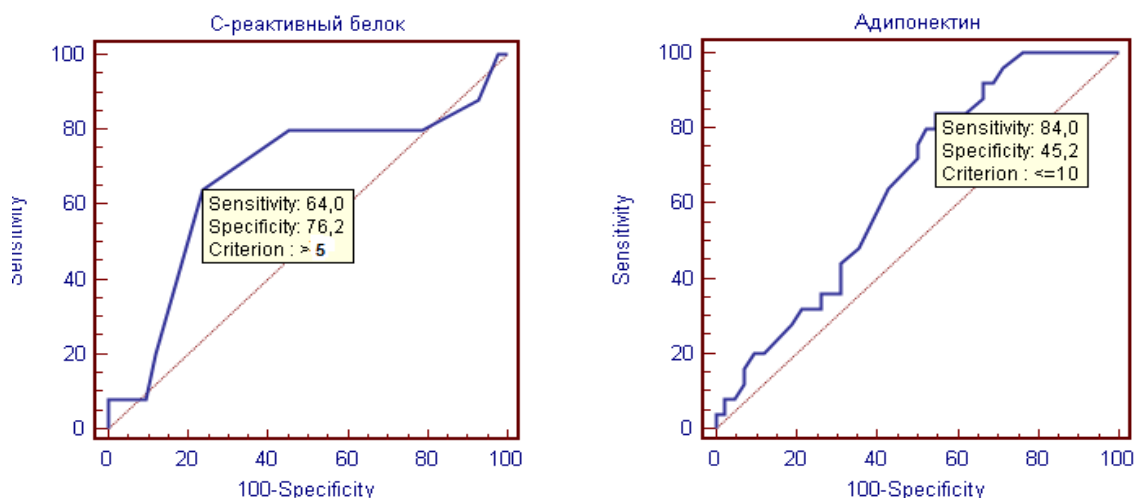


Рисунок 2. ROC – кривые оценки адипонектина и СРБ как предикторов субклинического коронарного атеросклероза.

После получения пороговых точек отсечения был проведен регрессионный анализ с оптимальным шкалированием для оценки значимости предикторов шкалы СКАБО. Полученные коэффициенты важности были выбраны в качестве весовых значений для создания шкалы. Для каждого из 6 включенных в регрессионную модель предикторов был подсчитан балл путем умножения абсолютного значения соответствующего коэффициента важности на 100 и округления до целых чисел (таблица 3).

Таблица 3
Результаты регрессионного анализа оценки значимости предикторов шкалы СКАБО

Предикторы	Значение порогов отсечения	Стандартизованные коэффициенты		Стат. знач., P	Коэф. частной корреляции	Коэф. важности	Баллы
		Бета	Стандартная ошибка				
Триглицериды	≥1,8	0,262	0,105	0,015	0,314	0,234	+23
Лептин	≥12,8	0,240	0,147	0,107	0,213	0,246	+25
Адипонектин	≤10,0	0,060	0,087	0,493	0,063	0,043	+4
СРБ	≥5,0	0,233	0,128	0,074	0,251	0,222	+22
Артериальная гипертензия	Есть	0,189	0,089	0,039	0,233	0,126	+13
Углеводные нарушения	Есть	0,236	0,102	0,024	0,278	0,129	+13

Примечание: бета-коэффициент отражает суммарный вклад предиктора в значение отклика; коэффициент частной корреляции отражает самостоятельный вклад предиктора в значение отклика.

Таким образом, была создана шкала как таковая (таблица 3). Анализ адекватности полученной регрессионной модели был проведен с помощью бинарной логистической регрессии (таблица 4). Величина верных классификаций (79,1%) является высоким показателем, что говорит о хорошей прогностической способности данной регрессионной модели.

Таблица 4

Результаты адекватности классификации с помощью регрессионной модели

Наблюдаемые результаты	Предсказанные результаты		Процент верных предсказаний	Общий процент верных предсказаний	ОШ
	Атеросклероз есть	Атеросклероза Нет			
Атеросклероз есть	20	5	80,0	79,1	14,7
Атеросклероза нет	9	33	78,6		

Примечание: ОШ - отношение шансов

С помощью полученного уравнения были вычислены теоретические значения вероятности наличия субклинического коронарного атеросклероза для каждого пациента. Диаграмма рассеяния, отражающая данную зависимость, представлена на рисунке 9.

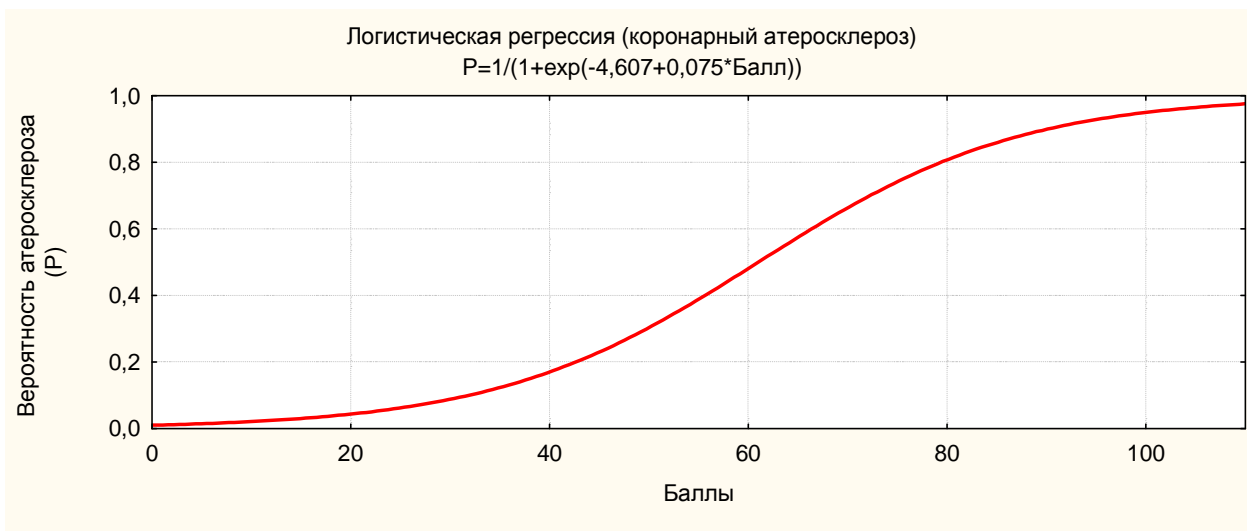
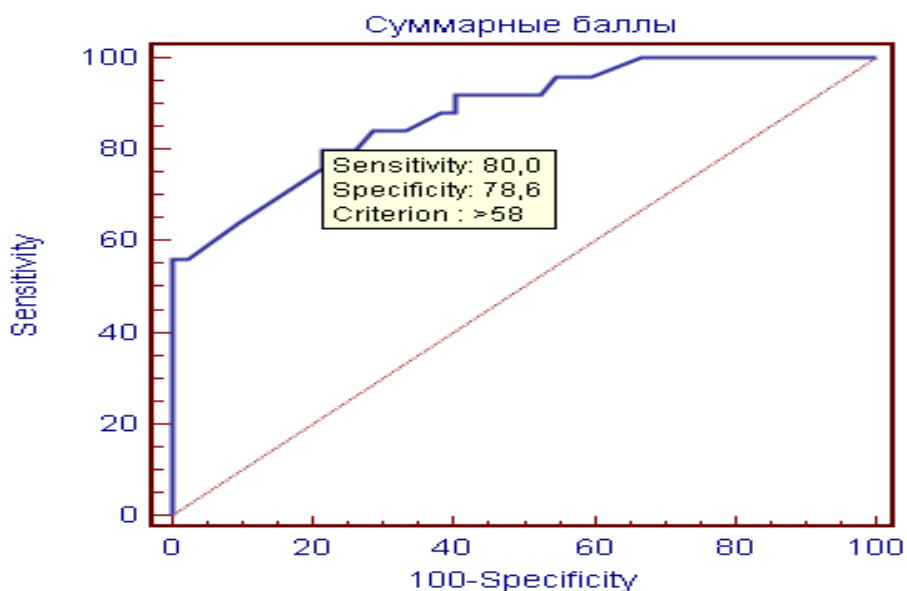


Рисунок 3. Уравнение и график функции логистической регрессии, отражающий зависимость вероятности наличия коронарного атеросклероза от суммарных баллов

Для определения порогового значения суммарного балла, связанного с высоким риском наличия субклинического коронарного атеросклероза, была построена ROC-кривая (рисунок 4).



Area under the ROC curve (AUC)	0,880
Standard error	0,0478
95% Confidence interval	0,777 to 0,946
z statistic	7,942
Significance level P (Area=0.5)	0,0001

Рисунок 4. ROC-кривая модели прогнозирования субклинического коронарного атеросклероза. Площадь под кривой равна 0,880.

Оптимальный порог отсечения суммы баллов (cut-off value), позволяющий разделить больных на 2 группы, соответствовал значению 58 баллов. Таким образом, при наличии вероятности коронарного атеросклероза $\geq 40\%$, риск его относится к градации высокого (рисунок 3). При проведении кросс-проверки адекватности модели на обучающей выборке была подсчитана фактическая частота случаев наличия субклинического коронарного атеросклероза у пациентов в группе высокого расчетного риска по шкале СКАБО (суммарный балл ≥ 58).

Таблица 5

Кросс-проверка адекватности модели на обучающей выборке

Суммарный балл пациентов	Доля случаев прогноза коронарного атеросклероза, % (n)
Выше 58 (n=30)	76,6 (23)
Ниже 58 (n=37)	5,4 (2)
Статистическая значимость различий по χ^2 , P	<0,001

Так, фактическое наличие коронарного атеросклероза у пациентов высокого риска (сумма баллов ≥ 58) по шкале СКАБО определялось в 76,6% случаев.

Для удобства и простоты практического применения предлагаемого рискметра СКАБО был создан вероятностный калькулятор (MS Excel, MS Office 2007). Кроме того, воспользоваться шкалой для оценки риска при отсутствии компьютерного обеспечения можно с помощью графика функции логистической регрессии, отражающего зависимость вероятности наличия коронарного атеросклероза от суммарных баллов (рисунок 3).

Обсуждение. У пациентов с ожирением оценка субклинического атеросклероза проводилась в единичных исследованиях. В группе с морбидным ожирением и ИМТ ≥ 40 кг/м² без клиники ИБС (средний возраст $50,4 \pm 10$ лет, ИМТ $43,8 \pm 4,8$ кг/м²) ($n=41$) в Италии у 61% были выявлены стенозы хотя бы одной коронарной артерии (КА) [18]. В другом исследовании, проведенном среди латиноамериканцев, 88,7% участников которого имели ожирение и 53,2% метаболический синдром (МС), в 34,8% случаев были выявлены признаки атеросклероза сонных артерий по данным дуплексного сканирования [17]. У пациентов с МС, диагностированного по классификации АТР III и без клиники ИБС, признаки субклинического коронарного атеросклероза при оценке кальциноза КА были выявлены в 24,7% случаев [13]. В одном из российских исследований у пациентов с абдоминальным ожирением в возрасте от 30 до 55 лет атеросклеротические бляшки в общих и внутренних сонных артериях были обнаружены у 35% пациентов [2]. Так, в нашем исследовании у пациентов с висцеральным ожирением по показателю тЭЖТ ≥ 7 мм субклинический коронарный атеросклероз определялся в 37% случаев.

Сравнительная оценка метаболических ФР в нашем исследовании показала, что в группе I с субклиническим коронарным атеросклерозом определялись более высокие показатели ТГ ($p=0,027$), лептина ($p=0,002$), ИЛ-6 (0,042) и СРБ (0,031) и более низкие показатели адипонектина ($p=0,020$), ХСЛПВ ($p=0,047$). В одном из исследований у молодых людей уровень СРБ коррелировал с толщиной комплекса интима-медиа в сонных артериях [12]. Также ранее была выявлена связь СРБ с атеросклеротическим поражением как коронарных, так и других периферических артерий [6]. Ранее было доказано, что СРБ и окисленные ХСЛПНП непосредственно связаны с воспалительным повреждением артерий при ИБС [1]. В другом исследовании провоспалительный маркер ИЛ-6 ассоциировался с кальцинозом КА [26]. Уровень лептина также ассоциировался с кальцинозом КА независимо от веса и других ФР, что доказывает проатерогенную роль лептина [25]. Известно, что СРБ является одним из основных маркеров хронического воспаления и непосредственно участвует в прогрессировании атеросклероза коронарных артерий [20]. В одном из исследований выявлено, что висцеральная жировая ткань стимулирует синтез СРБ

[23]. У пациентов с ИБС и низким уровнем адипонектина выявляются более выраженные атеросклеротические изменения КА по данным КАГ, чем у больных с высокими его концентрациями [22]. Низкие концентрации адипонектина в сочетании с высокими концентрациями ИЛ-6 у пациентов с ожирением и МС ассоциировались с риском развития ССЗ, а самый высокий риск развития СД 2 типа и ИБС наблюдается у пациентов с сочетанием низких концентраций адипонектина с низким уровнем ХС ЛПВП [11]. Кроме того, низкие концентрации адипонектина положительно коррелировали со степенью кальциноза КА и бессимптомными стенозами, выявленными ангиографически у пациентов с СД 2 типа и без него [19].

Заключение. Созданная шкала СКАБО оценки риска развития субклинического коронарного атеросклероза у больных с ожирением позволяет учитывать основные патогенетические механизмы, связывающие ожирение и коронарный атеросклероз. Так, анализ ТГ, лептина, адипонектина, СРБ, наличие АГ и углеводных нарушений (гипергликемия, НТГ) у конкретного пациента с ЭО позволяет с вероятностью 79,1% прогнозировать наличие или отсутствие коронарного атеросклероза при отсутствии клиники заболевания, что является особенно важным в рамках назначения своевременных профилактических мероприятий и предупреждения прогрессирования заболевания.

Список литературы

1. Алекперов Э.З., Наджафов Р.Н. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе // Кардиология. - 2010. – Т. 50, № 6. - С. 88-91.
2. Беляева О.Д., Мандал В., Ананьева Н.И. Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий как ранний маркер атеросклероза у пациентов с абдоминальным ожирением // Артериальная гипертензия. - 2008. – Т. 14, № 1. - С. 71-76.
3. Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Отт А.В., Гриценко О.В. Неинвазивный маркер инсулинорезистентности у пациентов с ожирением // Российский кардиологический журнал. - 2013. - № 6. - С. 28-32.
4. Мкртумян А.М. Ожирение - проблема XXI века. Пути решения // РМЖ. - 2005. - Т. 13, № 7. - С. 448-450.
5. Национальные клинические рекомендации «Диагностика и лечение метаболического синдрома» (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 2. – 2009. – 8 (6). - С.4-6.

6. Панюгова Е.В., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Атеросклеротическое поражение сосудов у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца: связь с С-реактивным белком // Кардиология. - 2009. – Т. 49, № 4. – С. 40-45.
7. Assmann G., Cullen P., Schult H. The Munster Heart Study (PROCAM) // European Heart Journal. - 1998. - Vol. 19 (Suppl A). - P. 2-11.
8. Brindle P., Emberson J., Lampe F. et al Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study // BMJ. - 2003. - Vol. 327. - P. 1267-1270.
9. Brook R.D. Obesity, weight loss, and vascular function // Endocrine. - 2006. - Vol. 29, № 1. - P. 21-25.
10. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P. et al Estimation of ten-year risk cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // Eur Heart J. - 2003. - Vol. 24. – P. 987 - 1003.
11. Gnacińska M., Małgorzewicz S., Lysiak-Szydłowska W. et al. The serum profile of adipokines in overweight patients with metabolic syndrome // Endokrynol Pol. - 2010. - Vol. 61. – P. 36-41.
12. Hayaishi-Okano R., Yamasaki Y., Katakami N. et al. Elevated C-reactive protein associates with early-stage carotid atherosclerosis in young subjects with type 1 // Diabetes Care. - 2002. - Vol. 25, № 8. – P. 1432–1438.
13. Hunt M.E., O'Malley P.G., Feuerstein I. et al. The relationship between the 'metabolic score' and sub-clinical atherosclerosis detected with electron beam computed tomography // Coron Artery Dis. - 2003. - Vol. 14, № 4. – P. 317-22.
14. Iacobellis G., Assael F., Ribaldo M.C. et al Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction // Obes Res. - 2003. - Vol. 11. – P. 304-10.
15. Iacobellis G., Willens H.J. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications // J Am Soc Echocardiogr. - 2009. - Vol. 22. – P. 1311-9.
16. Juge-Aubry C.E., Henrichot E., Meier C.A. Adipose tissue: a regulator of inflammation // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. - 2005. - Vol. 19, № 4. - P. 547–566.
17. Laing S.T., Smulevitz B., Vatcheva K.P. et al. High Prevalence of Subclinical Atherosclerosis by Carotid Ultrasound among Mexican Americans: Discordance with 10-Year Risk Assessment using the Framingham Risk Score // Echocardiography. - 2012. - Vol. 11. - P. 56-58.
18. Lubanski M.S., Vanhecke T.E., Chinnaiyan K.M. Subclinical coronary atherosclerosis identified by coronary computed tomographic angiography in asymptomatic morbidly obese patients // Heart Int. - 2010. - Vol. 5, № 2. – P. 15-19.
19. Maahs D.M., Ogden L.G., Kinney G.L. et al. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification // Circulation. - 2005. - Vol. 111. – P. 747-753.

20. Momiyama Y., Ohmori R., Fayad Z.A. et al Associations between plasma C-reactive protein levels and the severities of coronary and aortic atherosclerosis // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. - 2010. - Vol. 17, № 5. – P. 460–467.
21. Montani J.P., Carroll J.F., Dwyer T.M. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases // *Int J Obes Relat Metab Disord*. - 2004. - Vol. 28. – P. 58–65.
22. Otsuka F., Sugiyama S., Kojima S. et al. Plasma adiponectin levels are associated with coronary lesion complexity in men with coronary artery disease // *J Am Coll Cardiol*. - 2006. - Vol. 48. – P. 1155-1162.
23. Ouchi N., Kihara S., Funahashi T. et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue // *Circulation*. - 2003. - Vol. 107, № 5. – P. 671–674.
24. Pocock S.J., McCormack V., Gueyffier F. et al. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure based on individual patient data from randomized controlled trials // *BMJ*. - 2001. - Vol. 323. – P. 75-81.
25. Reilly M.P., Iqbal N., Schutta M. et al Plasma leptin levels are associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetes // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2004. - Vol. 89, № 8. – P. 3872–3878.
26. Saremi A., Anderson R.J., Luo P. et al. Association between IL-6 and the extent of coronary atherosclerosis in the veterans affairs diabetes trial (VADT) // *Atherosclerosis*. - 2009. – Vol. 203, № 2. – P. 610–614.
27. Thomsen T.F., McGee D., Davidsen M. et al. A cross –validation of risk –scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study // *Int J Epidemiol*. - 2002. - Vol. 31. – P. 817-822.

Рецензенты:

Попова М.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет ХМАО-Югры», г. Сургут.

Петрова М.М., д.м.н., профессор, проректор по НЗ, зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздравсоцразвития России, г. Красноярск.