

РЕТИНОЛ-ЗВ'ЯЗУЮЧИЙ ПРОТЕЇН 4 У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ: ЗВ'ЯЗОК З НОВІТНІМИ БІОМАРКЕРАМИ/ЧИННИКАМИ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ¹

Горшунська М. Ю.

Харківська медична академія післядипломної освіти

Резистентність до інсуліну являє собою ранню та потужну детермінанту цукрового діабету (ЦД) 2 типу [1]. Головною причиною інсулінорезистентності є ожиріння, проте дотепер все ще продовжуються дослідження його точного патогенетичного механізму [2].

В останні роки знаходить зростаюче розуміння роль жирової тканини як активно-го ендокринного органу, здатного секретувати ряд специфічних гормонів, задіяних в регуляції біологічних ефектів інсуліну і генезі інсулінорезистентності, таких як адипонектин, лептин і останнім часом — ретинол-зв'язуючий протеїн 4 (Retinol-Binding Protein 4 — RBP4) [3–6].

RBP4 вперше був знайдений в адипоцитах гризунів [7], а пізніше ідентифікований як адипокін, рівні якого в циркуляції збільшувалися у мишей з експериментальними моделями ожиріння та резистентності до інсуліну [5]. Ін'єкція очищеного RBP4 мишам або трансгенна надлишкова експресія RBP4 у мишей викликали інсулінорезистентність (погіршували інсуліновий сигналінг в м'язах та індукували експресію глюкогенетичного ферменту фосфоенолпіруваткарбоксігенази в печінці). Навпаки, експериментальне зменшення рівнів RBP4 призводило до зменшення інсулінорезистентності, викликаної дієтою [5].

RBP4 являє собою єдиний специфічний транспортний білок для ретинолу (вітаміну А) в кровоплинні [8], секретується адипоцитами та печінкою (переважно), може формувати внесок до системної інсулінорезистентності за наявності ожиріння та ЦД 2 типу [5, 9, 10].

Разом з тим, висновок про взаємозв'язок RBP4 з інсулінорезистентністю та асоційованими чинниками кардіоваскулярного ризику у людей, зроблений останнім часом [5, 9, 11], ґрунтується на невеликій та гетерогенній за складом групі обстежених. Так, в роботі Т.Е. Graham та співавт. [9] досліджено 7 чоловіків із ожирінням, 9 — з ожирінням та ЦД 2 типу, 5 контрольних осіб із нормальною вагою без ЦД молодого віку в протигагу суттєво старшим хворим. Кореляція була верифікована в групі дорослих із сімейною обтяженістю діабетом та порушеною толерантністю до глюкози [9, 11].

На доповнення, слід зазначити суперечливий характер повідомлень щодо функціональної ролі RBP4 в генезі інсулінорезистентності. Так, наявні повідомлення, автори яких не спостерігали асоціації RBP4 із інсулінорезистентністю у осіб з нормальною вагою та ожирінням за відсутності та наявності ЦД 2 типу [12–15]. На дум-

¹Робота виконана в межах договору про наукове співробітництво з Національним інститутом охорони здоров'я та довілля (Більтховен, Нідерланди) і ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», презентована на 47-му щорічному з'їзді Європейської асоціації з дослідження діабету (Лісабон, Португалія, вересень 2011).

ку авторів, розходження із результатами Т.Е. Graham та співавт. [9] може бути частково пов'язаним із методами визначення циркулюючого RBP4 (нефелометричний або імуноферментний).

Разом з тим наявні данні щодо асоціації RBP4 та інсулінорезистентності у осіб віком від 20 до 83 років без ожиріння (коливання ІМТ склали 18 — 30 кг/м²) за відсутності спадкової діабетичної обтяженості та діагностованого діабету, що вказує на можливість незалежності зв'язку RBP4 та інсулінорезистентності від ожиріння [16]. Цікаво, що у обстеженого загалу в дослідженні S. Gavi та співавт. [16] була відсутня кореляція між рівнями RBP4 в циркуляції та ІМТ, як і загальною кількістю вісцерального жиру та всією жировою масою, визначеними подвійним абсорбціометричним скануванням енергії R_o-випромінювання (DEXA сканування). Останнє засвідчує секрецію RBP4 не тільки центральною жировою тканиною.

З іншого боку, суттєве підвищення рівнів циркулюючого RBP4 верифіковано у осіб з патологічним ожирінням (ІМТ 46 ± 5 кг/м²), з його виразним зниженням та підвищенням чутливості до інсулі-

ну після падіння маси тіла до 40 ± 5 кг/м², пов'язаного із хірургічним втручанням на шлунку (перев'язування) [17]. Співпадаюче підвищення циркуляторних рівнів RBP4 у осіб з патологічним ожирінням за наявності ЦД 2 типу (ІМТ: 44,7 ± 1,5 кг/м²) та нормальної толерантності до глюкози (ІМТ: 47,6 ± 1,9 кг/м²) було асоційоване із подібним значущим підвищенням експресії RBP4 в оментальних адипоцитах (*vs* осіб з нормальною вагою). Разом з тим, була відсутня кореляція між експресією в адипоцитах RBP4 протеїна та GLUT4 протеїна (транспортера глюкози) [18], що, на думку авторів, може бути пов'язаним з мультифакторним генезом експресії як GLUT4, так і RBP4.

Метою роботи, що подається, було визначення рівнів RBP4 в кровоплинні хворих на ЦД 2 типу та їх потенційної кореляції з показниками гормонального/метаболичного дисбалансу, котрі формують «новітні» маркери/чинники кардіоваскулярного ризику (інсулінорезистентність, підвищені рівні остеопротегерину, прозапальних адипоцитокінів та інші).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Залучено 61 хворого на ЦД 2 типу з тривалістю захворювання 6,29 ± 0,67 років до динамічного обстеження протягом 3-місячного стаціонарного та амбулаторного лікування в ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України». Антидіабетична терапія дослідженого загалу включала пероральні цукрознижуючі препарати — сульфаніламід, бігуаніди або їх поєднання. Контрольну групу (К) склали 21 здорова особа відповідного віку. В доповнення до загальноприйнятого лабораторного дослідження визначалися нижченаведені показники.

Активність глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, супероксиддисмутази та кількість загального глутатіону в еритроцитах оцінена за допомогою комерційних наборів Randox та Ransod (Randox Laboratories Ltd, Велика Британія). Вміст відновленого та окисненого глутатіону в еритроцитах

визначався колориметрично, а співвідношення окиснений глутатіон / відновлений глутатіон (GSSG/GSH) — розраховувано.

Вільні жирні кислоти (ВЖК) вимірювалися з використанням набору Wako Diagnostics (Richmond, VA, США). Окрім того, відповідно до сучасних вимог, верифікація оксидативного стресу проведена за одночасним визначенням різних складових антиоксидантної ємності плазми, спільний аналіз яких утворює більш завершену картину антиоксидантного захисту (FRAP-Ferric Reducing Antioxidant Power, BAP-Biological Antioxidant Power, d-ROMs-Reactive Oxygene Metabolites-derived compounds, OXY) [19]. OXY-adsorbent test вимірює здатність неферментативних антиоксидантних сполук плазми знешкоджувати *in vitro* оксидантну дію HOCl, яка являє собою ендогенно утворений оксидант. Оцінка d-ROMs (реактивних метаболітів кисню) проведена

фотометрично [20]; BAP, FRAP і OXY були виміряні за допомогою наборів Diacron International (Grosseto, Італія) відповідно інструкції виробника. Параоксоназна та діазоксоназна активність PON1 в сироватці крові оцінювалася спектрофотометрично з використанням, відповідно, параоксону та діазоксону в якості субстратів [21].

Наступні параметри були визначені з використанням імуноферментних методів (ELISA) відповідно до інструкцій виробника: високочутливий С-реактивний протеїн (вч-СРП) (Roche Diagnostics, Швейцарія), резистин, матриксна металопротеїназа-9 (ММП-9), остеопротегерин (OPG) (RayBiotech, Norcross, GA, США), RBP4, фетун-А (ICL, Newberg, OR, США), інтерлейкін-6, інтерлейкін-1b/інтерлейкін-1F2, ФНП- α (R@DSystems, Abingdon, Велика Британія), лептин, програнулін, васпін, оментин-1 (Biovendor, Brno, Чеська Республіка), адипонектин загальний та адипонектин із високою молекулярною вагою (ВМВ) (ALPCO Diagnostics, США), інсулін (DRG insulin kit, Німеччина).

Інсулінорезистентність характеризували

за індексом HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance) [22], чутливість до інсуліну визначали за QUICKI (Quantitative Insulin Check Index) [23]. Всі зразки до вимірювання вищеозначених параметрів перевірялися на наявність гемолізу, ліпемії та іктеричного забарвлення.

Статистичний аналіз проведено за програмним комплексом SPSS, версія 13. Нормальність розподілу змінних визначили за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Для порівняння показників, які характеризуються нормальним розподілом, застосували непарний двобічний t критерій Стюдента, для порівняння параметрів із ненормальним розподілом — критерій Манна-Уїтні. Для статистичної оцінки розбіжностей, спостережуваних між емпіричними і теоретичними частотами варіаційного ряду, застосовувався критерій χ^2 . Для виявлення зв'язку між рівнями біохімічних та гормональних показників використали рангову кореляцію Спірмана. Визначали показники вірогідності різниці (P). Перевірка нульових гіпотез проведена з використанням критеріїв t, F і χ^2 , на рівні значущості $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Хворі на ЦД 2 типу характеризувалися значущим підвищенням індексу маси тіла (ІМТ), співвідношення обвід талії / обвід стегон, систолічного та діастолічного тиску відносно контролю (табл. 1). У діабетичного загалу верифікована гіперглікемія натще та збільшена концентрація NGSP/НbA_{1c}, наявність натще гіпертригліцеридемії, гіперінсулінемії, підвищених циркуляторних рівнів RBP4, ВЖК, HOMA-IR індексів, як і виразне зменшення адипонектинемії (загальної та ВМВ-адипонектину), зниження чутливості до інсуліну за показниками QUICKI (див. табл. 1). У хворих на ЦД 2 типу були суттєво вищими циркуляторні рівні OPG ($p < 0,001$), як і рівні фетуну-А ($p < 0,001$), вч-СРП ($p < 0,05$) та ІЛ-6 ($p < 0,01$). Разом з тим, значущість відмінностей між групами щодо рівнів резистину, васпіну та програнуліну не спостерігалася.

Стратифікація діабетичного загалу за наявністю та відсутністю судинних ускла-

ддень засвідчила значуще підвищення циркуляторних рівнів RBP4 порівняно до контрольних осіб в обох підгрупах хворих, при цьому слід акцентувати більшу його виразність за асоціації з клінічнотемніфікованими макроангіопатіями — ішемічною хворобою серця (ІХС) та гіпертонічною хворобою (ГХ) (див. табл. 1, табл. 2). Подібна закономірність була відсутня при співставленні рівнів RBP4 до мікроангіопатій, а саме, ретино- та нейропатій. Слід зауважити, що у пацієнтів за відсутності клінічних проявів макросудинних ускладнень діагностовано високий атерогенний профіль (гіпертригліцеридемія, гіперінсулінемія натще, підвищені HOMA-IR індекси, гіпоадипонектинемія), що узгоджувався з інструментальними доказами раннього атеросклеротичного ураження судин (значуще порівняно до контролю збільшення товщини інтіма-медіа за даними доплерівського дослідження сонних артерій, $p < 0,01$).

Антропометричні, лабораторні та інструментальні показники у хворих на цукровий діабет 2 типу та осіб контрольної групи

Показник	Хворі на ЦД 2 типу	Контрольна група	p-рівень
Вік, роки	53,93 ± 1,20	53,80 ± 0,48	p > 0,05
ІМТ, кг/м ²	32,68 ± 0,77	26,80 ± 0,76	p < 0,001
Відношення обвід талії/обвід стегон	0,90 ± 0,01	0,78 ± 0,01	p < 0,001
Систолічний АТ, ммНг	143,22 ± 3,10	123,36 ± 5,20	p < 0,001
Діастолічний АТ, ммНг	89,56 ± 2,04	79,42 ± 3,41	p < 0,01
ГКН, ммоль/л	8,97 ± 0,37	5,52 ± 0,49	p < 0,001
NGSP/НbA _{1c} , %	7,06 ± 0,18	5,4 ± 0,10	p < 0,001
Інсулін натще, пмоль/л	131,72 ± 11,57	85,21 ± 8,00	p < 0,001
НОМА-IR індекс, у. од.	8,01 ± 0,76	4,53 ± 0,58	p < 0,001
QUICKI, у. од.	0,47 ± 0,01	0,50 ± 0,01	p < 0,05
Тригліцериди, ммоль/л	3,29 ± 0,41	1,56 ± 0,20	p < 0,001
ВЖК, ммоль/л	1,08 ± 0,07	0,70 ± 0,06	p < 0,001
Загальний адипонектин, мг/л	6,22 ± 0,33	11,80 ± 1,45	p < 0,001
ВМВ-адипонектин, мг/л	2,70 ± 0,20	6,80 ± 0,91	p < 0,001
RBP4, мг/л	33,28 ± 0,99	23,01 ± 1,82	p < 0,001

Примітка. АТ — артеріальний тиск; ГКН — глюкоза крові натще; NGSP/НbA_{1c} — National Glycohemoglobin Standardization Program/НbA_{1c}; у. од. — умовні одиниці.

Таблиця 2

Циркуляторні рівні RBP4 у діабетичного загалу, стратифікованого за наявності (+) та відсутності (-) макро-/мікросудинних ускладнень

Характер ускладнення	Рівень RBP4, мг/л	
	+	-
ІХС	35,09 ± 1,77 n = 44	30,02 ± 1,67 n = 28
ГХ	34,35 ± 1,53 n = 58	28,04 ± 1,38 n = 14
Ретинопатія	33,03 ± 1,45 n = 58	34,64 ± 3,7 n = 14
Нейропатія	34,30 ± 1,54 n = 54	29,45 ± 2,08 n = 18

Примітка. ІХС «+» vs К, p < 0,0001; ІХС «-» vs К, p < 0,01; ГХ «+» vs К, p < 0,0001; ГХ «-» vs К, p < 0,02; ретинопатія «+» vs К, p < 0,0001; ретинопатія «-» vs К, p < 0,01; нейропатія «+» vs К, p < 0,0001; нейропатія «-» vs К, p < 0,02.

Подальший аналіз у хворих на ЦД 2 типу визначив статеві відмінності циркуляторних рівнів RBP4 як за наявності, так і відсутності судинних ускладнень, а саме, у чоловіків верифіковані більш високі, порівняно із жінками, рівні RBP4 при сполученні діабету із ІХС, ГХ, ретино- та нейропатіями та

за відсутності всіх досліджених макро- / мікроангіопатій (табл. 3).

Статеві відмінності визначені також і при дослідженні зв'язку рівнів RBP4 у хворих на ЦД 2 типу із проявами судинних ускладнень. Так достеменно пряма асоціація більш широкого патерну судинних ускла-

Циркуляторні рівні RBP4 у хворих на цукровий діабет 2 типу різної статі, стратифікованих за наявності (+) та відсутності (-) макро-/мікросудинних ускладнень

Характер ускладнення	RBP4, мг/л			
	Чоловіки		Жінки	
	+	-	+	-
ІХС	37,44 ± 2,04 n = 22	32,96 ± 1,97 n = 16	32,75 ± 1,51 n = 22	27,08 ± 1,37 n = 12
ГХ	36,64 ± 1,77 n = 30	31,46 ± 1,57 n = 8	32,06 ± 1,28 n = 28	24,62 ± 1,18 n = 6
Ретинопатія	35,81 ± 1,69 n = 28	34,82 ± 3,14 n = 10	30,25 ± 1,21 n = 30	34,45 ± 4,26 n = 4
Нейропатія	36,88 ± 1,75 n = 26	32,68 ± 2,62 n = 12	31,72 ± 1,33 n = 28	26,22 ± 1,53 n = 6

Примітка. ІХС ч «+» vs ж «+», $p < 0,001$; ІХС ч «-» vs ж «-», $p < 0,02$; ІХС ч «+» vs ч «-», $p > 0,05$; ІХС ж «+» vs ж «-», $p < 0,01$; ГХ ч «+» vs ж «+», $p < 0,05$; ГХ ч «-» vs ж «-», $p < 0,001$; ГХ ч «+» vs ч «-», $p < 0,02$; ГХ ж «+» vs ж «-», $p < 0,0001$; ретинопатія ч «+» vs ж «+», $p < 0,01$; ретинопатія ч «-» vs ж «-», $p > 0,05$; ретинопатія ч «+» vs ч «-», $p > 0,05$; ретинопатія ж «+» vs ж «-», $p > 0,05$; нейропатія ч «+» vs ж «+», $p < 0,02$; нейропатія ч «-» vs ж «-», $p < 0,05$; нейропатія ч «+» vs ч «-», $p > 0,05$; нейропатія ж «+» vs ж «-», $p < 0,002$.

день (ІХС, ГХ та нейропатії) із більш виразним підвищенням циркуляторних рівнів RBP4 діагностована у жінок (відповідно, $p < 0,01$; $< 0,0001$ та $< 0,002$) (див. табл. 3). У чоловіків подібна залежність діагностована тільки відносно ГХ ($p < 0,02$).

У хворих на ЦД 2 типу визначена лінійна позитивна кореляція циркуляторних рівнів RBP4 із OPG (табл. 4). Ідентифіковано також прямий взаємозв'язок RBP4 із рівнями інсуліну натще, показниками інсулінорезистентності (НОМА-IR індекси), програнуліном, активністю ММП-9, як і обернену кореляцію із чутливістю до інсуліну (QUICKI) та функцією панкреатичних β -клітин за НОМА-ВСF індексами. Разом з тим, була відсутня значуща кореляція RBP4 із глікемією натще, NGSP/НbA_{1c}, адипонектином (загальним, ВМВ-адипонектином) та іншими адипокінами (резистинном, лептином, васпіном, фетуїном-А, оментином-1). Циркуляторні рівні RBP4 значуще не корелювали із прозапальними адипоцитокінами (ІЛ-6, ІЛ-1b/ІF2) та складовими оксидативного стресу (див. табл. 4).

Верифікована в нашому дослідженні відсутність кореляції плазмових рівнів RBP4 із циркулюючими адипокінами (адипонек-

тин, лептин), які регулюються загальним ожирінням (головним чином кількістю висцерального жиру) [24], співпадає з результатами дослідження, проведеного на людях із залученням осіб без діабету [14], і узгоджується з доведеною натепер переважною продукцією RBP4 печінковим жиром [14], з повідомленнями про відсутність кореляції циркулюючих рівнів RBP4 із ІМТ та відсутністю підвищеної експресії RBP4 в жировій тканині осіб із ожирінням [11, 14, 25]. Про переважну печінкову продукцію RBP4 за умов ектопічного відкладення жиру свідчить також більш потужна кореляція циркулюючих рівнів RBP4 із печінковою чутливістю до інсуліну порівняно із загальною чутливістю до інсуліну [14].

Визначена в нашій роботі наявність кореляції циркулюючих рівнів RBP4 у хворих на ЦД 2 типу не тільки з параметрами інсулінорезистентності та чутливості до інсуліну (відповідно, пряма — із НОМА-IR, гіперінсулінемією натще, обернена — із QUICKI), але й з такими маркерами атерогенезу, як OPG [26] та активність ММП-9 (пряма) [27] обґрунтовує інформативність RBP4 для оцінки ризику ЦД та кардіоваскулярних подій і узгоджується

Рангові коефіцієнти по Спірману між рівнями RBP4 в сироватці крові та іншими біохімічними показниками у хворих на цукровий діабет 2 типу ($n = 72$)

Показник	r	p-рівень
Hb, ммоль/л	0,015330	0,898297
Глютатіонпероксидаза, од./л	-0,030631	0,798398
Глютатіонпероксидаза, од./ммоль Hb	0,025800	0,829670
Супероксиддисмутаза, од./мл	-0,217472	0,066498
Супероксиддисмутаза, код./ммоль Hb	-0,180804	0,128542
Загальний глютатіон, мкмоль/л	-0,135000	0,258202
Загальний глютатіон, мкмоль/ммоль Hb	-0,114590	0,337826
Окиснений глютатіон, мкмоль/л	-0,084756	0,479029
Окиснений глютатіон, мкмоль/ммоль Hb	-0,091675	0,443741
Відновлений глютатіон, мкмоль/л	-0,104313	0,383198
Відновлений глютатіон, мкмоль/ммоль Hb	-0,093312	0,435614
GSSG/GSH	-0,063102	0,598477
ВАР, мкод./л	0,033159	0,783686
FRAP, мкод./л	0,091771	0,446562
ОХУ, мкмоль/л	-0,001737	0,988449
dROMs, U CARR (у. од.)	-0,288615	0,013945
Параоксоназа, од./л	-0,103013	0,389187
Діазоксоназа, од./л	0,096216	0,421398
вч СРП, мг/л	0,014045	0,906783
ВЖК, ммоль/л	-0,191629	0,106842
Загальний холестерин, ммоль/л	-0,088044	0,462076
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,062635	0,601193
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	-0,072593	0,544522
Тригліцериди, ммоль/л	-0,075104	0,530650
Креатинін, мкмоль/л	0,060152	0,615715
Сечова кислота, мкмоль/л	0,106888	0,374963
Інсулін, пмоль/л	0,440388	0,004457
ГКН, ммоль/л	0,214906	0,208139
НОМА-IR індекс, у. од.	0,501008	0,001586
НОМА-BCF індекс, у. од.	-0,281785	0,091098
QUICKI, у. од.	-0,501008	0,001586
NGSP/ HbA1c, %	0,029763	0,803991
ІЛ-1b/-ІF2, пг/мл	-0,008403	0,944152
ІЛ-6, пг/мл	0,092585	0,439212
ФНП- α , пг/мл	0,080652	0,500647
Програнулін, нг/мл	0,318967	0,006317
OPG, пг/мл	0,252929	0,032065
ММП-9, пг/мл	0,240781	0,041608
Загальний адипонектин, мг/л	0,026716	0,823718
ВМВ-адипонектин, мг/л	0,083038	0,488016
Оментин-1, нг/мл	0,122042	0,307129
Васпін, нг/мл	-0,108633	0,363698
Резистин, нг/мл	-0,109653	0,359183
Фетун-А, мкг/мл	0,179741	0,130841
Лептин, нг/мл	0,103798	0,385566

Примітка. НОМА-BCF індекс (НОМА- β -cell function index) — НОМА індекс β -клітин.

з думкою про перспективність антидіабетичної терапії, скерованої на зниження рівнів

RBP4 [9]. Зокрема, зменшення підвищених рівнів RBP4 у широкого загалу людей по-

хилого віку розглядається як майбутній напрямок терапії цієї частини популяції, зважаючи на те, що інсулінорезистентність являє собою потужний чинник розвитку діабету, з одного боку, а інсулінорезистентність або ЦД 2 типу наявні у 50% людей похилого віку [28]. Доцільно зауважити, що в пріоритетному дослідженні Т. Е. Graham та співавторів [9] доведена від'ємна кореляція GLUT4 протеїна в адипоцитах та рівнів RBP4 в сироватці, а також зниження рівнів RBP4 після фізичного навантаження тільки у тих осіб, у яких зменшувалась інсулінорезистентність, визначена за використанням еуглікемічного-гіперглікемічного затискача. Слід зазначити, що прямий зв'язок RBP4 з такими «новітніми» маркерами атеросклерозу, як OPG та MMP-9 у хворих на ЦД 2 типу доведено вперше в нашому дослідженні (в роботі Т. Е. Graham та співавт. [9] параметрами ризику кардіоваскулярних подій була пряма асоціація RBP4 із підвищеними рівнями тригліцеридів, систолічним тиском та зменшеними рівнями холестерину ЛПВЩ).

Верифікований в нашому дослідженні прямий корелятивний зв'язок циркуляторних рівнів RBP4 та OPG заслуговує особливої уваги.

OPG головним чином секретується кістками, але він продукується і іншими тканинами, зокрема ендотеліальними клітинами та гладенькими м'язовими клітинами [29, 30]. Він являє собою глікопротеїн, який належить до суперродина рецептору ФНП і був відкритий як інгібітор резорбції кісток. OPG діє як рецепторна пастка ліганда активатора рецептора нуклеарного

фактора кВ і у такий спосіб гальмує остеокластогенез [31].

Наявні клінічні дослідження свідчать, що підвищені рівні OPG асоційовані із кардіоваскулярною хворобою як в загальній популяції, так і у хворих на діабет, а епідеміологічні дослідження демонструють взаємозв'язок між рівнями OPG та важкістю атеросклерозу [32]. Вищезначене стало підґрунтям для уяви, що OPG відіграє важливу роль в атеросклерозі та може бути маркером атеросклерозу [26, 33].

Привертає увагу і можливий вплив надлишкових рівнів RBP4 на функцію β -клітин. В нашому дослідженні визначена наявність оберненої кореляції RBP4 із функцією панкреатичних β -клітин, верифікованою за НОМА-BCF індексами. Відомо, що ретинол зв'язаний патофізіологічно із функцією β -клітин, а саме, за недостатністю вітаміну А доведено порушення секреції інсуліну *in vivo* та *in vitro* [34]. З іншого боку, RBP4 циркулює в сироватці, утворюючи комплекси із транстиретином-Т — транспортним білком для тироксину. Нещодавно показано, що транстиретин складає функціональний компонент сполучення «стимул-секреція» в панкреатичних β -клітинах [35]. Транстиретин гальмує зв'язування RBP4 із рецептором [36] і у такий спосіб можливе відвернення підвищеними рівнями RBP4 в сироватці дії транстиретина на ефекти «стимул-секреція» в β -клітинах [12]. Так, у чоловіків без ожиріння або за наявності останнього доведена негативна асоціація циркулюючого RBP4 із секрецією інсуліну за відсутності значущого зв'язку із чутливістю до інсуліну та ступенем ожиріння [12].

ВИСНОВКИ

1. У хворих на цукровий діабет 2 типу на тлі метаболічного синдрому верифіковано суттєве підвищення циркуляторних рівнів RBP4.
2. Визначена пряма кореляція RBP4 із гормональними параметрами інсулінорезистентності (гіперінсулінемія натще, НОМА-IR індекс) за наявності зворотного зв'язку із чутливістю до інсуліну (QUICKI) та функцією панкреатичних β -клітин (НОМА-BCF індекс) засвідчує участь цього адипоцитокіну в експресії детермінуючих патогенетичних ланок цукрового діабету 2 типу.
3. У обстеженого загалу верифіковано статеві відмінності щодо виразності підвищення циркуляторних рівнів RBP4 (більша у чоловіків) та

їх зв'язку з макро-/мікросудинними ускладненнями (більш широкий спектр асоціації у жінок).

4. Доведена пряма асоціація RBP4 із «новітніми» маркерами / чинниками атерогенезу, такими як інсулінорезистентність, остеопротегерин, програнулін,

матріксна металопротеїназа-9, обґрунтовує перспективність залучення циркуляторних рівнів RBP4 в якості нового біомаркера для стратифікації осіб із високим кардіоваскулярним ризиком та моніторингу ефективності терапевтичного втручання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Insulin action and age. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) [Text] / E. Ferrannini, S. Vichi, H. Beck-Nielsen [et al.] // *Diabetes*. — 1996. — Vol. 45. — P. 947–953.
2. *DeFronzo, R. A.* Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009 [Text] / R. A. DeFronzo // *Diabetologia*. — 2010. — Vol. 53. — P. 1270–1287.
3. *Trayhurn, P.* Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue [Text] / P. Trayhurn, I. S. Wood // *Br. J. Nutr.* — 2004. — Vol. 92. — P. 347–355.
4. *Arner, P.* Insulin resistance in type 2 diabetes: role of the adipokines [Text] / P. Arner // *Curr. Mol. Med.* — 2005. — Vol. 5. — P. 333–339.
5. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes [Text] / Q. Yang, T. E. Graham, N. Mody [et al.] // *Nature*. — 2005. — Vol. 436. — P. 356–362.
6. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation [Text] / Y. Fu, N. Luo, R. L. Klein [et al.] // *J. Lipid. Res.* — 2005. — Vol. 46. — P. 1369–1379.
7. Retinoids and retinoid-binding protein expression in rat adipocytes [Text] / C. Tsutsumi, M. Okuno, L. Tannous [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 1992. — Vol. 267. — P. 1805–1810.
8. *Newcomer, M. E.* Plasma retinol binding protein: structure and function of the prototypic lipocalin [Text] / M. E. Newcomer, D. E. Ong // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2000. — Vol. 1482. — P. 57–64.
9. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects [Text] / T. E. Graham, Q. Yang, M. Bluher [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 2552–2563.
10. Retinol-binding protein-4 levels and clinical features of type 2 diabetes patients [Text] / K. Takebayashi, M. Suetsugu, S. Wakabayashi [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2007. — Vol. 92. — P. 2712–2719.
11. Plasma retinol-binding protein-4 concentrations are elevated in human subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes [Text] / Y. M. Cho, B. S. Youn, H. Lee [et al.] // *Diabetes Care*. — 2006. — Vol. 29. — P. 2457–2461.
12. Circulating retinol-binding protein-4, insulin sensitivity, insulin secretion, and insulin disposition index in obese and nonobese subjects [Text] / M. Broch, J. Vendrell, W. Ricart [et al.] // *Diabetes Care*. — 2007. — Vol. 30. — № 7. — P. 1802–1806.
13. Retinol-binding protein 4 is associated with components of the metabolic syndrome, but not with insulin resistance, in men with type 2 diabetes or coronary artery disease [Text] / M. von Eynatten, P. M. Lepper, D. Liu [et al.] // *Diabetologia*. — 2007. — Vol. 50. — P. 1930–1937.
14. High circulating retinol-binding protein 4 is associated with elevated liver fat but not with total, subcutaneous, visceral, or intramyocellular fat in humans [Text] / N. Stefan, A. M. Hennige, H. Staiger [et al.] // *Diabetes Care*. — 2007. — Vol. 30. — № 5. — P. 1173–1178.
15. Serum retinol-binding protein 4 is not increased in obesity or obesity-associated type 2 diabetes mellitus, but is reduced after relevant reductions in body fat following gastric bypass [Text] / J. Gomez-Ambrosi, A. Rodriguez, V. Catalan [et al.] // *Clin. Endocrinol.* — 2008. — Vol. 69. — P. 208–215.
16. Retinol-binding protein 4 is associated with insulin resistance and body fat distribution in nonobese subjects without type 2 diabetes [Text] / S. Gavi, L. M. Stuart, P. Kelly [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2007. — Vol. 92. — № 5. — P. 1886–1890.
17. Serum retinol-binding protein 4 is reduced after weight loss in morbidly obese subjects [Text] / D. G. Haider, K. Schindler, G. Prager [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2007. — Vol. 92. — № 3. — P. 1168–1171.
18. Retinol-binding protein 4 (RBP4) protein expression is increased in omental adipose tissue of severely obese patients [Text] / K. R. Kelly, S. R. Kashyap, V. B. O'Leary [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. — 2010. — Vol. 18. — № 4. — P. 663–666.
19. *Costantini, D.* On the measurement of circulating antioxidant capacity and the nightmare of uric acid [Text] / D. Costantini // *Methods in ecology and evolution*. — 2011. — Vol. 2. — P. 321–325.
20. *Schell, Th.* Oxidative stress, implications in equine orthopedic disease, insulin resistance and a potential target for therapy [Text] / Th. Schell, C. Neatu // *JAHYMA*. — 2010. — Vol. 29. — № 1. — P. 11–15.

21. Richter, R. Determination of paraoxonase (pon 1) status requires more than genotyping [Text] / R. Richter, C. E. Furlong // Pharmacogenetics. — 1999. — Vol. 9. — P. 745–753.
22. Matthews, D. R. Homeostasis model assesment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man [Text] / D. R. Matthews, J. P. Hosker, A. S. Rudenski // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28. — P. 412–419.
23. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans [Text] / A. Katz, S. S. Nambi, K. Mather [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2000. — Vol. 85. — P. 2402–2410.
24. Kershaw, E. E. Adipose tissue as an endocrine organ [Text] / E. E. Kershaw, J. S. Flier // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2004. — Vol. 89. — P. 2548–2556.
25. Retinol binding protein 4: serum concentration, adipose secretion, and its relationship to obesity [Text] / R. Z. Yang, M. J. Lee, H. Hu [et al.] // Diabetes. — 2006. — Vol. 55. — Suppl. 1. — P. 87A.
26. Effect of pioglitazone on serum concentrations of osteoprotegerin in patients with type 2 diabetes mellitus [Text] / J. S. Park, M. H. Cho, J. S. Nam [et al.] // EuroP. J. Endocrinol. — 2011. — Vol. 164. — № 1. — P. 69–74.
27. Diabetes Mellitus Enhances Vascular Matrix Metalloproteinase Activity Role of Oxidative Stress [Text] / S. Uemura, H. Matsushita, W. Li [et al.] // Circulation Research. — 2001. — Vol. 88. — P. 1291–1298.
28. Intramuscular and liver triglycerides are increased in the elderly [Text] / M. G. Cree, B. R. Newcomer, C. S. Katsanos [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2004. — Vol. 89. — P. 3864–3871.
29. Receptor activator of NF- κ B and osteoprotegerin expression by human microvascular endothelial cells, regulation by inflammatory cytokines, and role in human osteoclastogenesis [Text] / P. Collin-Osdoby, L. Rothe, F. Anderson [et al.] // J. Biol. Chem. — 2001. — Vol. 276. — P. 20659–20672.
30. Effects of immunosuppressants on receptor activator of NF- κ B ligand and osteoprotegerin production by human osteoblastic and coronary artery smooth muscle cells [Text] / L. C. Hofbauer, C. Shui, B. L. Riggs [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2001. — Vol. 280. — P. 334–339.
31. Hofbauer, L. C. The role of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin in the pathogenesis and treatment of metabolic bone diseases [Text] / L. C. Hofbauer, A. E. Heufelder // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2000. — Vol. 85. — P. 2355–2363.
32. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease [Text] / S. Jono, Y. Ikari, A. Shioi [et al.] // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 1192–1194.
33. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease [Text] / S. Kiechl, G. Schett, G. Wedding [et al.] // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. 2175–2180.
34. Effects of vitamin A deficiency and repletion on rat insulin secretion *in vivo* and *in vitro* from isolated islets [Text] / B. S. Chertow, W. S. Blaner, N. G. Baranetsky [et al.] // J. Clin. Invest. — 1987. — Vol. 79. — P. 163–169.
35. Transthyretin constitutes a functional component in pancreatic beta-cell stimulus-secretion coupling [Text] / E. Refai, N. Dekki, S. N. Yang [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. — 2005. — Vol. 102. — P. 17020–17025.
36. Sivaprasadarao, A. The interaction of retinol-binding protein with its plasma-membrane receptor [Text] / A. Sivaprasadarao, J. B. Findlay // Biochem. J. — 1988. — Vol. 255. — P. 561–569.

РЕТИНОЛ-ЗВ'ЯЗУЮЧИЙ ПРОТЕІН 4 У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ: ЗВ'ЯЗОК З НОВІТНІМИ БІОМАРКЕРАМИ / ЧИННИКАМИ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ

Горшунська М. Ю.

Харківська медична академія післядипломної освіти

Обстежено 61 хворого на цукровий діабет 2 типу (тривалість захворювання $6,29 \pm 0,67$ років) з надлишковою масою тіла або ожирінням, середнього віку, з гормональними та метаболічними проявами інсулінорезистентності (гіперінсулінемія натще, підвищені індекси НОМА-ІR та рівні вільних жирних кислот, гіпоадипонектинемія, гіпертригліцеридемія). Верифіковано значуще підвищення рівнів ретинол-зв'язуючого протеїна 4 (RBP4) в циркуляції, що корелювало з НОМА-ІR індексами, остеопротегерином, програнуліном, матриксною металопротеїназою 9. Визначено вплив статі на виразність підвищення RBP4 та асоційований патерн макро-/мікроангіопатій. Обґрунтована перспективність використання циркуляторних рівнів RBP4 в якості нового біомаркера кардіоваскулярного ризику.

К л ю ч о в і с л о в а: ретинол-зв'язуючий протеїн 4, цукровий діабет 2 типу, інсулінорезистентність, маркери атерогенезу.

РЕТИНОЛ-СВЯЗУЮЩИЙ ПРОТЕІН 4 У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: СВЯЗЬ С НОВЫМИ БИОМАРКЕРАМИ / ФАКТОРАМИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА

Горшунская М. Ю.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Обследован 61 больной с сахарным диабетом 2 типа (длительность заболевания $6,29 \pm 0,67$ лет) с избыточной массой тела или ожирением, среднего возраста, с гормональными и метаболическими проявлениями инсулинорезистентности (гиперинсулинемия натощак, повышенные индексы НОМА-ІR и уровни свободных жирных кислот, гипoadипонектинемия, гипертриглицеридемия). Верифицировано значимое повышение уровней ретинол-связывающего протеина 4 (RBP4) в циркуляции, коррелирующее с НОМА-ІR индексами, остеопротегерином, програнулином, матриксной металлопротеиназой 9. Показано влияние пола на степень повышения RBP4 и ассоциированный паттерн макро- и микроангиопатий. Обоснована перспективность использования циркуляторных уровней RBP4 в качестве нового биомаркера кардиоваскулярного риска.

К л ю ч е в ы е с л о в а: ретинол-связывающий протеин 4, сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, маркеры атерогенеза.