

ОГЛЯДИ

УДК 577.112:576.32/32:616.11:616.379-008.64

БІОЛОГІЧНА РОЛЬ ФЕТУЇНУ А ТА ЙОГО ПОТЕНЦІЙНЕ ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ ПРОГНОЗУ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ*

М. Ю. ГОРШУНСЬКА¹, Ю. І. КАРАЧЕНЦЕВ^{1,2}, Н. О. КРАВЧУН²,
Є. ЙЕНСЕН³, Ж. А. ЛЕЩЕНКО², О. І. ГЛАДКИХ², Н. С. КРАСОВА²,
Т. В. ТИЖНЕНКО², Ю. А. ОПАЛЕЙКО², В. В. ПОЛТОРАК²

¹Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна;

²ДУ «Інститут проблем ендокринної патології

ім. В. Я. Данилевського НАМН України», Харків;

³Національний інститут охорони здоров'я та довкілля, Нідерланди;

e-mail: maryanagr@mail.ru

В огляді узагальнено дані літератури і результати власних досліджень щодо біологічної ролі глікопротеїну фетуїну А. Встановлено як пряму кореляцію вмісту в крові фетуїну А з деякими адипокінами, задіяними у формуванні інсулінорезистентності та за атерогенезу (програнулін, оментин-1), так і з остеопротегерином (новітнім чинником кардіоваскулярного ризику), та підвищення циркуляторних рівнів фетуїну А у хворих на цукровий діабет 2-го типу з метаболічними ознаками високого кардіоваскулярного ризику, але без проявів макросудинних ускладнень. Це обґрунтовує залучення фетуїну А до комплексу біомаркерів субклінічного атеросклерозу.

Ключові слова: фетуїн А, цукровий діабет 2-го типу, кардіоваскулярний ризик, адипокіни, атеросклероз, інсулінорезистентність.

Фетуїн А (також відомий як α -2 Heremans-Schmid glycoprotein, АНСГ) – багатофункціональний глікопротеїн, який в людини секретується переважно печінкою [1]. Тривалий час фетуїн А розглядався виключно як один із потенційно значимих від'ємних регуляторів осифікації судин – кальцифікації [2], що відіграє стрижневу роль у захисті судин від кальцифікації шляхом розчинення кальцію та фосфору в сироватці [3, 4], оскільки він діє як сильний інгібітор ектопічної мінералізації [5]. Окрім цього, фетуїн А традиційно вважається одним із небагатьох негативних реактантів гострої фази запалення [6, 7]. Біомінералізація є реакцією хімічної преципітації, яка зустрічається спонтанно в супернасичених або метастабільних сольових розчинах. Генетичні програми скеровують прекурсорні клітини в мінералізаційнокомпетентний стан в умовах фізіологічного утворення кісток (остеогенез) та до мінералізації (ектопічна мінералізація

або кальцифікація) за патології. Мономерний протеїн фетуїн зв'язує малі кластери кальцію та фосфату, і ця взаємодія призводить до утворення пренуклеарних навантажених фетуїном А мономерів, кальцій-протеїнових мономерів та значно більших агрегатів протеїну і мінеральних кальцій-протеїнових часток. Обидві (мономерна і агрегована) форми мінералізованого фетуїну А накопичуються в кислих протеїнах плазми за включенням альбуміну, стабілізуючи у такий спосіб супернасичені та метастабільні мінеральні іонні розчини як колоїди. Дефіцит фетуїну А пов'язаний із кальцифікацією м'яких тканин у мишей та людей [5]. Так, у нокаутних за фетуїном А мишей, котрі отримували збагачену на мінерали та вітамін D діету, спостерігалася кальцифікація артеріальних судин або м'яких тканин, або обох [8, 9].

З іншого боку, було також повідомлено, що як екзогенний, так і ендогенний фетуїн А гальмують активність тирозинкінази інсулінового

*Роботу презентовано на Міжнародній науково-практичній конференції «Прискорене старіння: механізми, діагностика, профілактика» (Київ, Україна, жовтень, 2012)

рецептора в гризунів та *in vitro* через блокування автофосфорилляції тирозинкінази та інсулін-рецепторної субстанції-1 й індукує запалення низької інтенсивності [10], що призводить до інсулінорезистентності [11–14]. Нокаутні за фетуїном А миші мають підвищені кліренс глюкози та чутливість до інсуліну. Вони також характеризуються резистентністю до збільшення маси і низькими рівнями в сироватці вільних жирних кислот та тригліцеролів у відповідь на високожирову дієту [14, 15]. Більш того, гальмівна дія фетуїну А бика, мишей, вівці та свині на тирозинкіназу інсулінового рецептора формує думку про консервативну функцію гомологів фетуїну А [13, 16].

Як доповнення до вищенаведених ефектів фетуїну А на інсулінові рецептори в м'язах та печінці можна зазначити, що є й інші механізми дії цього протеїну, які призводять до системної інсулінорезистентності. Так, нещодавно було визначено зв'язок поліморфізму гену, що кодує фетуїн А людини, з розвитком цукрового діабету (ЦД) 2-го типу [17] та дією цього протеїну на ефекти інсуліну в адипоцитах [18]. Більш того, фетуїн А виявляє прямі проадипогенні властивості [19].

У людей фетуїн А розглядається як потенційно важлива ланка, що з'єднує ожиріння та інсулінорезистентність [20, 21]. Концентрації фетуїну А корелюють із накопиченням жиру в печінці і підвищуються в осіб з інсулінорезистентністю [22]. Вищі рівні фетуїну А в крові пов'язані зі збільшенням вісцеральної жирової тканини – головного компонента метаболічного синдрому (МС) [23]. З іншого боку, спостерігалось зниження підвищених рівнів фетуїну А в опасистих дітей після зменшення маси тіла, зумовленого фізичним навантаженням та дієтою [24].

Подібне виразне зменшення рівнів фетуїну А визначено в крові дорослих осіб з ожирінням (індекс маси тіла (ІМТ): $45,6 \pm 8,1$ кг/м²) через 16 місяців після бариатричної операції (ІМТ: $31,6 \pm 6,8$ кг/м², $P < 0,001$) [25] та зменшення маси тіла внаслідок тривалого (дворічного) дієтичного лікування в дослідженні DIRECT [26].

Результатами нещодавніх епідеміологічних досліджень доведено зв'язок вмісту фетуїну А в сироватці з інсулінорезистентністю [21, 22, 27] та із захворюваннями, що розвиваються на її тлі, а саме МС [34] та ЦД 2-го типу [27–29]. Епідеміологічним дослідженням, проведеним у Китаї, яке охопило 5227 осіб віком від 40 років і вище, доведено самостійний внесок підвищених рівнів фетуїну А у фор-

мування інсулінорезистентності і встановлено вищий його вміст у сироватці хворих на ЦД 2-го типу [27]. Аналогічний зв'язок між фетуїном А та ЦД 2-го типу було визначено також в американській популяції людей похилого віку (70 років і старіше) [28] і в популяції німців віком 35–60 років [29]. Слід наголосити, що прямий зв'язок рівнів фетуїну А з інсулінорезистентністю підтверджено на великій гетерогенній групі досліджених з використанням індексу HOMA-IR для контролю зниженої чутливості до інсуліну [27]. Важливо відмітити відсутність модулюючого впливу рівня глюкози на кореляцію рівнів фетуїну А з інсулінорезистентністю в недавньому (2011) епідеміологічному дослідженні Song A. та співавт. [27]. Вищенаведене формує думку про можливість інших шляхів реалізації взаємозв'язку між фетуїном А та інсулінорезистентністю за межами глюкозної дисрегуляції. Так, A. M. Hennige зі співавт. повідомив, що фетуїн А може гальмувати продукцію адипонектину в тварин та людей [10].

Доречно наголосити, що адипонектин є найрозповсюдженішим адипокіном, що експресується виключно в білій жировій тканині [30]. Адипонектин – це мультифункціональний протеїн, якому притаманні плейотропні інсулінсенсibiliзуючі ефекти. Він знижує продукцію глюкози в печінці [31] та збільшує поглинання глюкози і окислення жирних кислот у скелетних м'язах [32]. Адипонектину притаманні антиатерогенні властивості, що реалізуються шляхом гальмування експресії адгезивних молекул, зменшення проліферації клітин гладеньких м'язів та конверсії макрофагів у піністі клітини [33, 34], підвищення продукції ендотеліального оксиду азоту [35]. Окрім того, повідомлено про антизапальну дію адипонектину [36].

Слід зазначити, що гени, які кодують фетуїн А (*AHSG*) та адипонектин (*ADIPOQ*) у людини, тобто важливу детермінанту системної чутливості до інсуліну [37–39] та кардіоваскулярної хвороби (КВХ) [40–42], локалізуються один поряд з іншим на хромосомі 3q27. Місце локалізації їх становить локус чутливості до ЦД 2-го типу та МС [43, 44] і тісно зціплено з коливанням рівнів адипонектину в плазмі [45]. Однак не всі коливання рівнів циркулюючого в крові адипонектину можуть бути пояснені генетичними варіаціями гену *ADIPOQ* [45]. Сформована думка, що інші гени, які знаходяться під вершиною цього зціплення, можуть кодувати протеїни,

регулюючи продукцію адипонектину, серед яких найімовірнішим кандидатом є *AHSB* [10]. Зокрема, за використання людських моноцитарних THP1 клітин *in vitro* диференційованих адипоцитів мишей C57BL/6 та плазми 122 осіб з нормальною або порушеною толерантністю до вуглеводів і хворих на ЦД 2-го типу показано, що фетуїн А спричинює запалення низької інтенсивності, пригнічує продукцію адипонектину в тварин та людей [10]. Так, за результатами цього дослідження фетуїн А – це незалежна детермінанта рівня адипонектину в плазмі крові. За використання гіперінсулінемічного, еулікемічного затискача було визначено позитивну кореляцію адипонектину із чутливістю до інсуліну та від'ємну кореляцію фетуїну А в плазмі з рівнями загального та, особливо, адипонектину з високою молекулярною масою. Слід зазначити, що в дослідженні Hennige A. M. та співавт. взаємозв'язок між адипонектином та фетуїном А був не дуже сильним ($-0,234 \pm 0,097$, $P < 0,02$), але він залишався значущим після врахування інших коваріант, що впливали на рівень адипонектину [10].

Таким чином, підвищені рівні фетуїну А в крові негативно впливають на системну чутливість до інсуліну шляхом зниження інсулінового сигналіngu в м'язах та печінці [11–13], а також через індукування запалення в жировій тканині та гальмування продукції адипонектину [10]. Окрім того, базуючись на знахідках у дефіцитних щодо фетуїну А мишей, які залишаються худими та інсулінчутливими на високожировій дієті [14], логічною є уява про можливі довгострокові ефекти фетуїну А на втрату енергії та окислення ліпідів незалежно від вищезазначених механізмів.

Оскільки ген фетуїну А людини локалізується на хромосомі 3q27, в місці, яке визначене як локус чутливості до ЦД 2-го типу [44] і пов'язано з кількісними характеристиками локусу МС [43], а інсулінорезистентність виявляється через механізм реалізації його фенотипу, то доведений результатами епідеміологічного дослідження зв'язок між підвищеними рівнями фетуїну А та ознаками МС (фенотип, атерогенний ліпідний профіль) обґрунтовує думку про індукцію фетуїном А МС у людини [20]. Привабливою є гіпотеза щодо індукції атерогенної дисліпідемії фетуїном А завдяки прямим або непрямим гальмуючим ефектам останнього на тирозинкіназу інсулінового рецептора. Відомо, що найчутливішими ефектами інсуліну є гальмування ліполізу в жировій тканині

[46], тому гальмування інсулінового рецептора фетуїном А може спричинити збільшений ліполіз та виток вільних жирних кислот (ВЖК) із жирової тканини. У свою чергу, це збільшує утворення аполіпопротеїн- β -вміщуючих ліпопротеїнів дуже низької щільності [47] і, врешті, призводить до атерогенного ліпідного профілю. Судження щодо незалежного провокування фетуїном А кардіоваскулярного ризику є складнішим, ніж простий зв'язок із МС та атерогенним ліпідним профілем. Наявні попередні дані, які обґрунтовують думку, що скоріш низькі, а не високі концентрації фетуїну А можуть провокувати підвищений кардіоваскулярний ризик [3]. У тварин фетуїн А діє як сильний інгібітор судинних ускладнень [48, 49]. У цьому контексті високі рівні фетуїну А можуть бути протективними відносно кардіоваскулярних судин, утримуючи кальцій та фосфор у сироватці в розчиненому стані і, у такий спосіб, відвертати відкладення гідроксіапатитів на стінках судин. Дійсно, у хворих із кінцевою стадією ниркової хвороби, що характеризується зміненим обміном кальцію та фосфору і надмірно високим кардіоваскулярним ризиком, низькі концентрації фетуїну А корелювали з високими темпами кардіоваскулярної та загальної смертності [3]. Більше того, наявні повідомлення епідеміологічних досліджень про незалежну кореляцію низьких рівнів фетуїну А з більш тяжкою кальцифікацією коронарних артерій, але не з товщиною інтимедіа за відсутності маніфестної ішемічної хвороби серця (ІХС) [50, 51].

Однак за відсутності ниркової хвороби залишається дискусійним питання щодо можливої індукції кальцифікації судин, стабільності [52, 53] або нестабільності [54] бляшок. Низькі рівні фетуїну А корелювали зі смертністю та подіями ІХС в осіб із кінцевою стадією ниркової хвороби [3, 55], у хворих на ЦД 2-го типу за наявності ранньої діабетичної нефропатії – із макросудинними пізніми ускладненнями за відсутності зв'язку фетуїну А з метаболічним статусом та мікросудинними ускладненнями [56].

У той самий час популяційне дослідження засвідчило зв'язок високих рівнів фетуїну А в плазмі зі збільшеним ризиком інфаркту міокарда та ішемічного інсульту [57]. На противагу, за результатами шестирічного амбулаторного спостереження пацієнтів із маніфестною ІХС був відсутній зв'язок між фетуїном А та традиційними чинниками кардіоваскулярного ризику, кардіоваскулярними подіями або

МС [56]. Суперечливі результати було також опубліковано стосовно ролі фетуїну А в макросудинній хворобі та у хворих на ЦД 2-го типу. Так, в деяких дослідженнях визначено зв'язок нижчих рівнів фетуїну А із хворобою периферичних артерій за наявності ЦД 2-го типу та відсутності кардіоваскулярної або ниркової хвороби [58, 59], в інших – кореляційний зв'язок підвищених рівнів фетуїну А з кальцифікацією коронарних артерій та артеріальною негнучкістю в осіб без діалізу [60]. Доведено, що підвищені рівні фетуїну А є незалежними чинниками ризику розвитку діабету [29], які пов'язані з атеросклерозом та його маніфестацією в пацієнтів без ураження нирок [57, 61]. Можливе залучення фетуїну А до патогенезу КВХ підтверджується результатами трансєвропейського когортного дослідження 2520 пацієнтів без ураження нирок [61]. Більше того, на противагу Erasó L. H. та співавт. [59], які спостерігали нижчі концентрації фетуїну А у хворих на сполучений із периферичною артеріальною хворобою ЦД 2-го типу, Logan D. P. та співавт. визначили вищі циркуляторні рівні фетуїну А в подібного контингенту хворих [62].

Привертає увагу суперечливість даних щодо взаємозв'язку рівнів фетуїну А із прозапальними цитокінами. Так, повідомлялося як про відсутність кореляції між ними [20, 27], так і про підвищення фетуїном А експресії прозапальних цитокінів [4, 10, 28, 29]. Також є дані про ослаблення запальної відповіді на карагінін ендогенним фетуїном А [63].

Фетуїн А розглядається як один із небагатьох негативних регуляторів (протеїнів) гострої фази запалення [6, 7]. Є дані, що засвідчують зв'язок між низьким рівнем фетуїну А в сироватці та маркерами запалення, такими як С-реактивний протеїн [3, 64]. Вищезазначене логічно приводить до думки, що за інсулінорезистентного стану, пов'язаного з ожирінням, швидше мало б місце гальмування регуляції рівня фетуїну А, ніж його підвищення [65]. Однак останніми дослідженнями показано [10], що фетуїн А спричинював продукцію запальних цитокінів, а один із головних медіаторів дії запальних цитокінів – ядерний фактор NF-κB – стимулював синтез фетуїну А [66]. Ці суперечливі дані засвідчують необхідність подальших досліджень щодо ролі фетуїну А в генезі МС та ЦД 2-го типу в людини, зокрема, необхідно зіставити його рівні із загальним синтезом протеїну в печінці [5].

На сьогодні сформовано думку про двофазний зв'язок фетуїну А (як інгібітора

судинної кальцифікації та медіатора інсулінорезистентності) із хворобою судин: у відносно здорових пацієнтів у разі наявності та за відсутності діабету без хвороби периферичних судин підтверджено пряму кореляцію вищих рівнів фетуїну А з метаболічним та кардіоваскулярним ризиком [29, 57], в той час як у пацієнтів із хворобою периферичних артеріальних судин рівні фетуїну А є меншими [59, 67]. Тобто наголошується унікальна роль дефіциту фетуїну А як незалежного біомаркера хвороби периферичних артерій за наявності ЦД 2-го типу [59]. Вірогідно, ефекти фетуїну А мають більш патогенетичне значення на ранніх стадіях атерогенезу, коли схема кардіоваскулярних чинників ризику (С-реактивний протеїн або адипонектин) відрізняється від класичної системи, а їх модуляція є кращим предиктором первинної профілактики [68].

Вищенаведене обґрунтувало доцільність нашого дослідження щодо визначення рівнів фетуїну А в крові у хворих на ЦД 2-го типу та потенційних його зв'язків із новітніми біомаркерами/чинниками кардіоваскулярного ризику.

Нами було обстежено 61 хворого на ЦД 2-го типу віком $53,93 \pm 1,20$ років із тривалістю захворювання $6,29 \pm 0,67$ років у динаміці (дворазовий аналіз зразків крові) протягом 3-місячного стаціонарного та амбулаторного лікування в ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України». Антидіабетична терапія включала пероральні цукрознижуючі препарати – сульфаніламід, бігуаніди або їх поєднання. Контрольна група (К) складалася з 15 здорових осіб відповідного віку ($53,28 \pm 2,25$ років). Визначали активність глутатіонпероксидази (1.11.1.9), глутатіонредуктази (1.8.1.7) та супероксиддисмутази (1.15.1.1) в еритроцитах із застосуванням комерційних наборів Randox та Ransod (Randox Laboratories Ltd, Велика Британія). Вміст загального глутатіону в еритроцитах визначали після відновлення окисленого глутатіону за допомогою глутатіонредуктази шляхом його реакції з 5,5'-дитіобіс-2-нітробензойною кислотою, а вміст окисленого глутатіону – аналогічним шляхом, але після інактивації відновленого глутатіону 2-вінілпіридином [69].

Інсулінорезистентність оцінювали за індексом HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance) [70], а чутливість до інсуліну – за QUICKI (Quantitative Insulin Check Index) [71].

В обстежених нами хворі на ЦД 2-го типу було зареєстровано гіперглікемію натще та збільшену концентрацію глікозильованого гемоглобіну (NGSP/HbA1c), відзначалися наявність натще гіпертригліцеридемії, гіперінсулінемії, підвищення рівнів ВЖК, НОМА-IR-індексів та зниження чутливості до інсуліну за показниками QUICKI. Зареєстровано виразне зменшення адипонектинемії ($P < 0,001$), а саме рівнів загального адипонектину та ВМВ-адипонектину, а також вірогідне підвищення рівнів фетуїну А ($P < 0,001$) та остеопротегерину ($P < 0,002$) (табл. 1).

Стратифікація хворих у разі наявності та за відсутності клінічно маніфестованих макросудинних ускладнень, а саме ІХС, ГХ (гіпертонічної хвороби), засвідчила істотне підвищення рівнів фетуїну А в обох досліджених підгрупах порівняно з показниками осіб із контрольної групи (табл. 2). При цьому були відсутні значні відмінності в рівнях фетуїну А між підгрупами хворих на ЦД 2-го типу.

Слід зазначити підвищення циркуляторних рівнів фетуїну А у хворих на ЦД 2-го типу без клінічних ознак макроангіопатій, які характеризуються високим ризиком судинних ускладнень: значне підвищення рівнів тригліцеролів, ВЖК та зниження ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) порівняно з контрольною групою (табл. 3). Більше того, в обох підгрупах хворих на ЦД 2-го типу як асоційованих, так і неасоційованих з ІХС, визначені подібні за виявленням гіпертригліцеридемія, підвищені рівні ВЖК та знижені рівні ЛПВЩ за схожою дисглікемією.

Підвищення рівнів фетуїну А в нашому дослідженні за відсутності клінічних проявів ІХС узгоджується з повідомленнями про зв'язок високих рівнів фетуїну А з ригідністю *a. carotis*, що є функціональною характеристикою атеросклерозу і супроводжується субклінічним запаленням, у 141 здорової особи [72].

Разом з тим, гіпертригліцеридемія була виразнішою в діабетичних хворих за наявності

Таблиця 1. Антропометричні, лабораторні та інструментальні показники у хворих на цукровий діабет 2-го типу порівняно з такими в осіб контрольної групи

| Показники, що визначалися | Хворі на ЦД 2-го типу | Контрольна група | P-рівень |
|---------------------------------------|-----------------------|------------------|----------|
| Індекс маси тіла, кг/м ² | 32,68 ± 0,77 | 26,80 ± 0,76 | <0,001 |
| Відношення обводу талії/обводу стегон | 0,90 ± 0,01 | 0,78 ± 0,01 | <0,001 |
| Систолічний АТ, ммНг | 143,22 ± 3,10 | 123,36 ± 5,20 | <0,001 |
| Діастолічний АТ, ммНг | 89,56 ± 2,04 | 79,42 ± 3,41 | <0,01 |
| Глюкоза в крові натще, мМ/л | 8,97 ± 0,37 | 5,52 ± 0,49 | <0,001 |
| NGSP/HbA1c, % | 7,06 ± 0,18 | 5,40 ± 0,10 | <0,001 |
| Інсулін натще, пМ/л | 131,72 ± 11,57 | 85,21 ± 8,00 | <0,001 |
| НОМА-IR індекс, ум. од. | 8,01 ± 0,76 | 3,06 ± 0,28 | <0,0001 |
| QUICKI, ум. од. | 0,47 ± 0,01 | 0,56 ± 0,01 | <0,0001 |
| Тригліцероли, мМ/л | 3,78 ± 0,80 | 1,56 ± 0,20 | <0,05 |
| Вільні жирні кислоти, мМ/л | 1,02 ± 0,05 | 0,70 ± 0,06 | <0,0001 |
| ХС-ЛПВЩ, мМ/л | 1,03 ± 0,03 | 1,51 ± 0,09 | <0,0001 |
| ХС-ЛПНЩ, мМ/л | 3,46 ± 0,12 | 3,84 ± 0,30 | >0,05 |
| Загальний адипонектин, мГ/л | 6,22 ± 0,33 | 11,80 ± 1,45 | <0,001 |
| ВМВ-адипонектин, мГ/л | 2,70 ± 0,20 | 6,80 ± 0,91 | <0,001 |
| Остеопротегерин, пг/мл | 423,23 ± 25,28 | 312,56 ± 24,78 | <0,002 |
| Фетуїн А, мкг/мл | 125,94 ± 4,06 | 103,11 ± 4,44 | <0,001 |

АТ – артеріальний тиск, ВМВ-адипонектин – адипонектин високої молекулярної маси, ум. од. – умовні одиниці, ХС-ЛПВЩ – холестерол ліпопротеїнів високої щільності, ХС-ЛПНЩ – холестерол ліпопротеїнів низької щільності, НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance, NGSP/HbA1c – National Glycohemoglobin Standardization Program/HbA1c, QUICKI – Quantitative Insulin Check Index.

ГХ порівняно з підгрупою, неускладненою останньою ($P < 0,05$).

Дослідження кореляції (табл. 4) вперше довело високозначущий прямий зв'язок циркуляторних рівнів фетуїну А із таким нетрадиційним («новітнім») біомаркером/чинником кардіоваскулярного ризику, як остеопротегерин, рівні якого в обстежених хворих були також підвищено ($P = 0,0015$). У зв'язку з цим, доцільно зауважити, що остеопротегерин є багатообіцяючим предиктором КВХ як в популяції високого ризику (хворі на діабет), так і в інших популяціях [73, 74–77]. Остеопротегерин належить до суперсімейства рецептора ФНП і діє як розчинний рецептор-пастка рецепторного активатора ліганду ядерного фактора NF- κ B (RANKL) та індукуючого ФНП-пов'язаний апоптоз ліганду (TRAIL). У такий спосіб він відвертає активацію остеобластів та резорбцію кістки, а також бере участь у регуляції імунної відповіді та виживанні клітин [78, 79]. Матричну РНК остеопротегерину визначено в різних тканинах людини, зокрема в нирках, серці, легенях [78], а сам протеїн наявний в стінці артерій. Підвищенні циркуляторні рівні остеопротегерину, як вважають, віддзеркалюють підвищену його концентрацію в атеросклеротичних артеріальних судинах [80]. За даними ангіографії та кардіоваскулярними подіями незалежно від традиційних чинників ризику його вміст в кальцифікованих коронарних бляшках корелює з тяжкістю коронарної хвороби [81, 82]. У хворих на ЦД 2-го типу, ускладненого макросудинною хворобою, спостерігаються підвищені рівні остеопротегерину [74, 83, 84]. Більше того, підвищені рівні остеопротегерину виявлено в жінок, хворих на ЦД 2-го типу, за відсутності клінічно маніфестованої макросудинної хвороби, але за наявності метаболічних проявів високого кардіоваскулярного ризику [84]. У хворих на неускладнений ЦД 2-го типу 18-місячне амбулаторне спостереження довело предикторне

значення показників остеопротегерину щодо кардіоваскулярних подій та його зв'язок із виявленою субклінічною кальцифікацією коронарних судин, верифікованою за показниками шкали томографічного визначення коронарного кальцію [75]. За результатами 17-річного амбулаторного спостереження [77] доведено, що остеопротегерин – це сильний і незалежний предиктор кардіоваскулярної захворюваності та смертності у хворих на ЦД 2-го типу. Крім того, доведено інформативність визначення рівнів остеопротегерину в крові як біомаркера субклінічної КВХ в асимптоматичних хворих на ЦД 2-го типу з мікроальбумінурією [74]. Так, серед пацієнтів з високим ризиком (показник коронарного кальцію ≥ 400) збільшений рівень остеопротегерину був незалежним предиктором істотної КВХ – скореговане відношення шансів складало 3,11 (1,01–19,54) та 3,03 (1,00–9,18) для другої і третьої проти першої третілі рівнів остеопротегерину відповідно і залишилося таким після корекції з урахуванням показників коронарної кальцифікації. КВХ діагностувалася за наявності значних дефектів міокардіальної перфузії (під час проведення перфузійної томографії) та/або $>70\%$ стенозу однієї або декількох головних епікардіальних коронарних артерій, визначеного за проведенням коронарної ангіографії. Доречно наголосити, що за фізіологічних умов остеопротегерин розглядають як інгібітор судинної кальцифікації [85] і як чинник ризику прогресування атеросклерозу та КВХ в умовах його дисбалансу [82].

У нашому дослідженні також вперше визначено позитивну кореляцію ($P = 0,0001$) між фетуїном А та оментином-1 – новим специфічним для жирових депо адипоцитокіном, який переважно експресується у вісцеральній (сальниковій) жировій тканині, де він синтезується стромальними судинними клітинами [86, 87]. Йому притаманні інсулінсенсibiliзуючі ефекти, а його рівень у крові за інсулінорезистентних

Таблиця 2. Вміст фетуїну А в крові хворих на діабет 2-го типу, стратифікованого за наявності (+) та відсутності (–) макросудинних ускладнень

| Характер ускладнень | Фетуїн А, мкг/л | |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Наявність ускладнень | Відсутність ускладнень |
| Ішемічна хвороба серця | 124,82 \pm 3,02 ($n = 44$) | 125,29 \pm 4,71 ($n = 28$) |
| Гіпертонічна хвороба | 124,53 \pm 2,86 ($n = 58$) | 126,93 \pm 6,12 ($n = 14$) |

Дані вірогідні відносно контролю: ІХС «+», $P < 0,0001$; ІХС «–», $P < 0,0001$; ГХ «+», $P < 0,0001$; ГХ «–», $P < 0,02$.

Таблиця 3. Біохімічні показники у хворих на цукровий діабет 2-го типу, стратифікованих за наявності (+) та відсутності (-) маніфестних макросудинних ускладнень

| Характер ускладнень | НьА1с, % | | Тригліцероли, мМ/л | | ХС-ЛПНЩ, мМ/л | | ХС-ЛПВЩ, мМ/л | | ВЖК, мМ/л | |
|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | + | - | + | - | + | - | + | - | + | - |
| Ішемічна хвороба серця | 7,05±0,21 n = 35 | 7,09±0,34 n = 18 | 2,98±0,37 n = 36 | 3,75±0,86 n = 24 | 3,60±0,24 n = 25 | 3,21±0,23 n = 10 | 1,07±0,05 n = 26 | 0,99±0,05 n = 14 | 1,04±0,07 n = 59 | 1,00±0,08 n = 42 |
| Гіпертонічна хвороба | 7,00±0,18 n = 45 | 7,43±0,67 n = 8 | 3,46±0,49 n = 49 | 2,52±0,45 n = 11 | 3,58±0,20 n = 30 | 2,92±0,23 n = 5 | 1,04±0,04 n = 35 | 1,08±0,20 n = 5 | 1,02±0,05 n = 81 | 1,06±0,12 n = 21 |

Всі дані вірогідні відносно контролю. НьА1с (глікозильований гемоглобін): ІХС: «+», $P < 0,01$; «-», $P < 0,05$; ГХ: «+», $P < 0,01$; «-», $P < 0,05$; Тригліцероли: ІХС: «+», $P < 0,001$; «-», $P < 0,001$; ГХ: «+», $P < 0,001$; «-», $P < 0,05$; ХС-ЛПНЩ (холестерол ліпопротеїнів низької щільності): ІХС: «+», $P < 0,05$; «-», $P < 0,05$; ГХ: «+», $P < 0,05$; «-», $P < 0,05$; ХС-ЛПВЩ (холестерол ліпопротеїнів високої щільності): ІХС: «+», $P < 0,0001$; «-», $P < 0,0001$; ГХ: «+», $P < 0,0001$; «-», $P < 0,0001$; ВЖК (вільні жирні кислоти): ІХС: «+», $P < 0,05$; «-», $P < 0,05$; ГХ: «+», $P < 0,0001$; «-», $P < 0,0001$.

станів, таких як ожиріння, діабет та синдром полікістозних яєчників, зменшується [88–92]. На сьогодні є свідчення щодо негативної кореляції рівнів оментину-1 з індексом маси тіла, лептином, інсуліном натще, індексами НОМА-IR та позитивної асоціації з адипонектином та холестеролом ЛПВЩ [88, 93, 94]. Нещодавні дослідження акцентують увагу на ефектах цього нового адипокіну стосовно стану судин [95–97]. Цими дослідженнями засвідчено негативну кореляцію рівнів оментину-1 із параметрами атеросклерозу. Крім того, у хворих на ЦД 2-го типу за значно зменшених рівнів оментину-1 у крові доведено незалежну від'ємну кореляцію оментину-1 із ригідністю артерій та наявністю каротидних бляшок, тобто із доклінічними ознаками атеросклерозу [92]. Сформовано думку про доцільність визначення оментину-1 як раннього маркера метаболічної дисфункції.

Встановлення їх прямого зв'язку привертає увагу в нашому дослідженні, зважаючи на протилежні ефекти фетуїну А і оментину – цих нових адипокінів – на чутливість до інсуліну, тобто інсулінінгібуючі та інсулінсенсibiliзуючі ефекти відповідно. Отже, доречно звернути увагу на відомі односпрямовані ефекти фетуїну А та оментину-1 стосовно кальцифікації судин: за фізіологічних умов їм притаманна інгібувальна дія на відкладення кальцію в судинах. Зокрема, *in vitro* оментин-1 стимулює продукцію остеопротегерину та гальмує продукцію RANKL в судинних гладеньком'язових клітинах та остеокластах [98]. Більш того, *in vivo* надекспресія оментину-1 послабляла артеріальну кальцифікацію та втрату кісток нокаутними за остеопротегерином мишами. Всі ці ефекти анулювалися блокадою сигнального шляху – фосфатидилінозитол-3-кіназа/Акт-кіназа. Одержані результати, на думку авторів, формують уявлення про можливість ангіопротекторної дії оментину-1 [98]. Крім того, в нашому дослідженні доведено високозначущу пряму кореляцію фетуїну А з остеопротегерином у разі підвищених їх рівнів, як і фетуїну А з оментином-1 за нормальних рівнів останнього в крові, що спонукає до думки про можливість компенсаторної (але недостатньої) реакції, спрямованої на ослаблення підвищеної кальцифікації артеріальних судин мультифакторного генезу – атеросклеропатії у хворих на ЦД 2-го типу.

У нашому дослідженні також спостерігалася пряма, але менш виразна кореляція між фетуїном А і таким

Таблиця 4. Рангові коефіцієнти за Спірменом між рівнями фетуїну А в сироватці крові та іншими біохімічними показниками у хворих на цукровий діабет 2-го типу ($k = 72$)

| Показники | r | P -рівень |
|---|-----------|-------------|
| Гемоглобін (Hb), мМ/л | 0,039908 | 0,739260 |
| Глутатіонпероксидаза, ум. од./мМ Hb | 0,162074 | 0,173770 |
| Супероксиддисмутаза, ккат/мМ Hb | -0,188546 | 0,112710 |
| Загальний глутатіон, мкмоль/мМ Hb | -0,030062 | 0,802061 |
| Окислений глутатіон, мкмоль/мМ Hb | 0,096107 | 0,421929 |
| Відновлений глутатіон, мкмоль/мМ Hb | -0,052889 | 0,659047 |
| Окислений/відновлений глутатіон | 0,126295 | 0,290452 |
| Вільні жирні кислоти, мМ/л | -0,193745 | 0,102954 |
| Загальний холестерол, мМ/л | -0,002911 | 0,980636 |
| ХС-ЛПВЩ, мМ/л | -0,065013 | 0,587425 |
| ХС-ЛПНЩ, мМ/л | -0,045562 | 0,703920 |
| Тригліцероли, мМ/л | 0,051438 | 0,667845 |
| NGSP/ HbA1c, % | -0,098167 | 0,411999 |
| Глюкоза у крові натще, мМ/л | 0,018048 | 0,880391 |
| Інсулін, пМ/л | -0,092880 | 0,437748 |
| НОМА-IR індекс, ум. од. | -0,058531 | 0,625283 |
| QUICKI, ум. од. | 0,058531 | 0,625283 |
| Високочутливий С-реактивний протеїн, мг/л | 0,027103 | 0,821209 |
| Інтерлейкін-1b/інтерлейкін-1F2, пг/мг | -0,149320 | 0,210615 |
| Інтерлейкін-6, пг/мл | -0,068232 | 0,569019 |
| α -Фактор некрозу пухлин, пг/мл | -0,124074 | 0,299085 |
| Програнулін, нг/мл | 0,263382 | 0,025392 |
| Остеопротегерин, пг/мл | 0,367260 | 0,001506 |
| Оментин-1, нг/мл | 0,462478 | 0,000043 |
| Матриксна металопротеїназа 9, пг/мл | -0,061603 | 0,607212 |
| Загальний адипонектин, мг/л | 0,189762 | 0,110367 |
| Адипонектин із високою молекулярною масою, мг/л | 0,056895 | 0,634999 |
| Васпін, нг/мл | 0,175246 | 0,140911 |
| Ретинолзв'язуючий протеїн-4, мг/л | 0,179741 | 0,130841 |

ХС-ЛПВЩ – холестерол ліпопротеїнів високої щільності, ХС-ЛПНЩ – холестерол ліпопротеїнів низької щільності, Hb – гемоглобін, НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance, NGSP/ HbA1c – National Glycohemoglobin Standardization Program/HbA1c, QUICKI – Quantitative Insulin Check Index.

адипоцитокіном як програнулін ($P = 0,0254$), задіяним в генезі інсулінорезистентності та підвищеного кардіоваскулярного ризику в умовах порушення його фізіологічного балансу. Так, програнулін, який вміщує глікопротеїн, що налічує 593 амінокислоти і мРНК якого часто зустрічається в клітинах гематопоетичної системи та епітелію, є протеїном із важливими

функціями в декількох процесах, у т.ч. імунної відповіді та ембріонального розвитку [99]. На сьогодні вже накопичено дані, які засвідчують зв'язок підвищених циркуляторних рівнів програнуліну з вісцеральним ожирінням, гіперглікемією та дисліпідемією, і його ідентифіковано як новий маркер хронічного запалення в осіб з ожирінням, хворих на ЦД 2-го

типу, який істотно віддзеркалює інфільтрацію макрофагами сальникової жирової тканини [100]. У вищезазначених хворих *in vitro* доведено підвищену експресію програнуліну в жировій тканині з хемоатрактантними властивостями, подібними до таких у моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 [100].

Інші клінічні та метаболічні показники, що визначалися в нашому дослідженні (параметри глікемічного контролю, ліпідного обміну, оксидативного стресу за виключенням глутатіонпероксидази, імунного статусу), як і окремі проатерогенні адипоцитокіни (ретинолзв'язуючий протеїн 4, васпін) та гормональні параметри інсулінорезистентності (інсулін натще, індекси НОМА-IR, QUICKI), не корелювали вірогідно з рівнями фетуїну А в крові. Доведено в нашому дослідженні відсутність вірогідного корелятивного зв'язку між рівнями фетуїну А та адипонектину (загального та ВМВ) імовірно всього пов'язана з гетерогенним генезом гіпоадипонектинемії у хворих на ЦД 2-го типу і детермінуючим значенням інших чинників, передусім перманентної гіперінсулінемії, що ускладнює визначення внеску фетуїну А [84]. Разом з тим, визначення підвищених рівнів фетуїну А в обстежених нами хворих, доведено на тлі виразної гіпоадипонектинемії та встановлених зв'язків з новітніми біомаркерами/чинниками кардіоваскулярного ризику. Це узгоджується з потенційним внеском фетуїну А в патофізіологічні механізми інсулінорезистентності, атеросклерозу та метаболічного синдрому.

Таким чином, внаслідок проведеного дослідження у хворих на цукровий діабет 2-го типу з виразним ступенем інсулінорезистентності, гіпоадипонектинемії та атерогенним характером метаболізму встановлено значне підвищення рівнів фетуїну А в крові. Стратифікація хворих на діабет за урахуванням судинних ускладнень визначила відсутність модулюючого впливу клінічно маніфестованих макроангіопатій на підвищення рівня фетуїну А за наявності порівняного атерогенного потенціалу та глікемічного контролю (дисглікемії) в обох досліджених підгрупах. Доведено вірогідну пряму кореляцію рівнів фетуїну А з остеопротегерином (новітнім чинником кардіоваскулярного ризику). Таким чином, зв'язок підвищених циркуляторних рівнів фетуїну А у хворих на цукровий діабет 2-го типу з метаболічними показниками високого кардіоваскулярного ризику на доклінічній стадії макросудинних ускладнень обґрунтовує

залучення фетуїну А до комплексу біомаркерів субклінічної атеросклеропатії (прискореного атерогенезу). Встановлено як пряму кореляцію вмісту фетуїну А в крові із деякими адипокінами, задіяними у формуванні інсулінорезистентності та в процесі атерогенезу (потенціюючий програнулін; гальмуючий оментин-1), так і відсутність асоціації з іншими (потенціюючі – ІЛ-6, ФНП- α , ретинолзв'язуючий протеїн 4, васпін; гальмуючий адипонектин). Вищезазначене дає можливість дійти висновку про зв'язки фетуїну А – багатофункціонального глікопротеїну – зі складовими адипоцитокіновою мережі у фізіологічних умовах та за наявності у хворих цукрового діабету 2-го типу.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ФЕТУИНА А И ЕГО ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПРОГНОЗА КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

М. Ю. Горшунская¹, Ю. И. Караченцев^{1,2}, Н. А. Кравчун², Э. Енсен³, Ж. А. Лещенко², А. И. Гладких², Н. С. Красова², Т. В. Тыжненко², Ю. А. Опалейко², В. В. Полтораки²

¹Харьковская медицинская академия последилового образования, Украина;

²ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков;

³Национальный институт охраны здоровья и окружающей среды, Нидерланды; e-mail: maryanagr@mail.ru

В обзоре обобщены данные литературы и результаты собственных исследований о биологической роли гликопротеина фетуина А. Установлена как прямая корреляция содержания фетуина А в крови с некоторыми адипокинами, участвующими в формировании инсулинорезистентности и в процессе атерогенеза (програнулин, оментин-1), так и прямая корреляция фетуина А с остеопротегерином (новым фактором кардиоваскулярного риска), и повышение уровня фетуина А в крови больных сахарным диабетом 2-го типа с метаболическими показателями высокого кардиоваскулярного риска, но без проявления макрососудистых осложнений. Это является основанием для включения фетуина А в комплекс биомаркеров субклинического атеросклероза.

Ключевые слова: фетуин А, сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистый риск, адипокины, атеросклероз, инсулинорезистентность.

BIOLOGICAL ROLE OF FETUIN A AND ITS POTENTIAL IMPORTANCE FOR PREDICTION OF CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

M. Yu. Gorshunskaya¹, Y. I. Karachentsev^{1,2}, N. A. Kravchun², E. Jansen³, Zh. A. Leshchenko², A. I. Gladkih², N. S. Krasova², T. V. Tyzhnenko², Y. A. Opaleyko², V. V. Poltorak²

¹Kharkiv Postgraduate Medical Academy, Ukraine;

²SI V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv;

³National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, Netherlands; e-mail: maryanagr@mail.ru

The authors' data and those from literature concerning biological role of fetuin A glycoprotein have been generalized in the article. A direct correlation has been established between fetuin A and some adipokines involved in the formation of insulin resistance and atherogenesis (progranulin, omentin-1), and osteoprotegerin (the novel cardiovascular risk factor) as well as an increase of circulating levels of fetuin A in patients with type 2 diabetes mellitus with high cardiovascular risk metabolic pattern but without manifestations of macrovascular complications. This substantiates the involvement of fetuin A in the complex of biomarkers of subclinical atherosclerosis.

Key words: fetuin A, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular risk, adipokines, atherosclerosis, insulin resistance.

1. Denecke B., Graber S., Schafer C. et al. // Biochem. – 2003. – 376. – P. 135–145.
2. Hayden M. R., Tyagi S. C., Kolb L. et al. // Cardiovasc. Diabetol. – 2005. – 4. – P. 4–25.
3. Ketteler M., Bongartz P., Westenfeld R. et al. // Lancet. – 2003. – 361. – P. 827–833.
4. Ix J. H., Chertow G. M., Shlipak M. G. et al. // Circulation. – 2007. – 115. – P. 2533–2539.
5. Jahnen-Dechent W., Heiss A., Schäfer C. et al. // Circ. Res. – 2011. – 108, N 12. – P. 1494–1509.
6. Daveau M., Christian-Davrinche A., Julen N. et al. // FEBS Lett. – 1988. – 241. – P. 191–194.
7. Li W., Zhu S., Li J. et al. // PLoS One. – 2011. – 6. – P. e16945.
8. Luo G., Ducey P., McKee M. D. et al. // Nature. – 1997. – 386. – P. 78–81.
9. Heiss A., DuChesne A., Denecke B. et al. // Biol. Chem. – 2003. – 278. – P. 13333–13341.
10. Hennige A. M., Staiger H., Wicke C. et al. // PLoS One. – 2008. – 3, N 3. – P. e1765.
11. Rauth G., Poschke O., Fink E. et al. // Eur. J. Biochem. – 1992. – 204. – P. 523–529.
12. Mathews S. T., Chellam N., Srinivas P. R. et al. // Mol. Cell Endocrinol. – 2000. – 164. – P. 87–98.
13. Mathews S. T., Srinivas P. R., Leon M. A. et al. // Life Sci. – 1997. – 61. – P. 1583–1592.
14. Mathews S. T., Singh G. P., Ranalletta M. et al. // Diabetes. – 2002. – 51. – P. 2450–2458.
15. Mathews S. T., Rakhade S., Zhou X. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2006. – 350. – P. 437–443.
16. Cintron V. J., Ko M. S., Chi K. D. et al. // Int. J. Exp. Diabetes. Res. – 2001. – 1. – P. 249–263.
17. Siddiq A., Lepretre F., Herberg S. et al. // Diabetes. – 2005. – 54, N 8. – P. 2477–2481.
18. Dahlman I., Eriksson P., Kaaman M. et al. // Diabetologia. – 2004. – 47, N 11. – P. 1974–1979.
19. Schmidt W., Pöll-Jordan G., Löffler G. // J. Biol. Chem. – 1990. – 265, N 26. – P. 15489–15495.
20. Ix J. H., Shlipak M. G., Brandenburg V. M. et al. // Circulation. – 2006. – 113. – P. 1760–1767.
21. Mori K., Emoto M., Yokoyama H. et al. // Diabetes Care. – 2006. – 29. – P. 462–468.
22. Stefan N., Hennige A., Staiger H. et al. // Diabetes Care. – 2006. – 29. – P. 53–857.
23. Ix J. H., Wassel C. L., Chertow G. M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – 94, N 11. – P. 4492–4498.
24. Reinehr T., Roth C. L. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – 93, N 11. – P. 4479–485.
25. Brix J. M., Stingl H., Höllerl F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – 95, N 11. – P. 4877–4881.
26. Blüher M., Rudich A., Klötting N. et al. // Diabetes Care. – 2012. – 35, N 2. – P. 342–349.
27. Song A., Xu M., Bi Y. et al. // PLoS One. – 2011. – 6, N 4. – P. e19228.
28. Ix L. H., Wassel C. L., Kanaya A. M. et al. // JAMA. – 2008. – 300. – P. 182–188.
29. Stefan N., Fritsche A., Weikert C. et al. // Diabetes. – 2008. – 57. – P. 2762–2767.
30. Maeda K., Okubo K., Shimomura I. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1996. – 221, N 2. – P. 286–289.

31. Berg A. H., Combs T. P., Du X. et al. // *Nat. Med.* – 2001. – 7, N 8. – P. 947–953.
32. Yamauchi T., Kamon J., Minokoshi Y. et al. // *Nat. Med.* – 2002. – 8, N 11. – P. 1288–1295.
33. Okamoto Y., Kihara S., Ouchi N. et al. // *Circulation.* – 2002. – 106, N 22. – P. 2767–2770.
34. Shimada K., Miyazaki T., Daida H. // *Clin. Chim. Acta.* – 2004. – 344. – P. 1–12.
35. Zhu W., Cheng K. K., Vanhoutte P. M. et al. // *Clin. Sci.* – 2008. – 114, N 5. – P. 361–374.
36. Ouchi N., Kihara S., Funahashi T. et al. // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2003. – 14, N 6. – P. 561–566.
37. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – 86, N 5. – P. 1930–1935.
38. Tschritter O., Fritsche A., Thamer C. et al. // *Diabetes.* – 2003. – 52, N 2. – P. 239–243.
39. Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N. et al. // *J. Clin. Invest.* – 2006. – 116, N 7. – P. 1784–1792.
40. Iglseider B., Mackevics V., Stadlmayer A. et al. // *Stroke.* – 2005. – 36, N 12. – P. 2577–2582.
41. Rothenbacher D., Brenner H., März W. et al. // *Eur. Heart. J.* – 2005. – 26, N 16. – P. 1640–1646.
42. Schulze M. B., Shai I., Rimm E. B. et al. // *Diabetes.* – 2005. – 54, N 2. – P. 534–539.
43. Kissebah A. H., Sonnenberg G. E., Myklebust J. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2000. – 97. – P. 14478–14483.
44. Vionnet N., Hani E. H., Dupont März S. et al. // *Am. J. Hum. Genet.* – 2000. – 67, N 6. – P. 1470–1480.
45. Pollin T. I., Tanner K., O'connell J. R. et al. // *Diabetes.* – 2005. – 54, N 1. – P. 268–274.
46. Jensen M. D., Caruso M., Heiling V. et al. // *Diabetes.* – 1989. – 38. – P. 1595–1601.
47. Lewis G. F., Uffelman K. D., Szeto L.W. et al. // *J. Clin. Invest.* – 1995. – 95. – P. 158–166.
48. Schinke T., Amendt C., Trindl A. et al. // *J. Biol. Chem.* – 1996. – 271. – P. 20789–20796.
49. Price P. A., Thomas G. R., Pardini A. W. et al. // *J. Biol. Chem.* – 2002. – 277. – P. 3926–3934.
50. Ix J. H., Barrett-Connor E., Wassel C. L. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – 58, N 23. – P. 2372–2379.
51. Ix J. H., Katz R., de Boer I. H. et al. // *Clin. Chem.* – 2012. – 58, N 5. – P. 887–895.
52. Beckman J. A., Ganz J., Creager M. A. et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2001. – 21. – P. 1618–1622.
53. Huang H., Virmani R., Younis H. et al. // *Circulation.* – 2001. – 103. – P. 1051–1056.
54. Cheng G. C., Loree H. M., Kamm R. D. et al. // *Circulation.* – 1993. – 87. – P. 1179–1187.
55. Hermans M. M., Brandenburg V., Ketteler M. et al. // *Kidney. Int.* – 2007. – 72. – P. 202–207.
56. Roos M., von Eynatten M., Heemann U. et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – 105. – P. 1666–1672.
57. Weikert C., Stefan N., Schulze M. B. et al. // *Circulation.* – 2008. – 118. – P. 2555–2562.
58. Emoto M., Mori K., Lee E. et al. // *Metabolism.* – 2010. – 59, N 6. – P. 873–878.
59. Eraso L. H., Ginwala N., Qasim A. N. et al. // *Diabetes Care.* – 2010. – 33, N 2. – P. 408–410.
60. Mehrotra R., Westenfeld R., Christenson P. et al. // *Kidney Int.* – 1995. – 67. – P. 1070–1077.
61. Fisher E., Stefan N., Saar K. et al. // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2009. – 2, N 6. – P. 607–613.
62. Lorant D. P., Grujicic M., Hoebaus C. et al. // *Diabetes Care.* – 2011. – 34. – P. 156–161.
63. Ombrellino M., Wang H., Yang H. et al. // *Shock.* – 2001. – 15. – P. 181–185.
64. Metry G., Stenvinkel P., Qureshi A. R. et al. // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2008. – 38, N 11. – P. 804–811.
65. Ogawa W., Kasuga M. // *Science.* – 2008. – 322, N 5907. – P. 1483–1484.
66. Dasgupta S., Bhattacharya S., Biswas A. et al. // *Biochem. J.* – 2010. – 429, N 3. – P. 451–462.
67. Mori K., Ikari Y., Jono S. et al. // *Coron. Artery. Dis.* – 2010. – 21. – P. 281–285.
68. von Eynatten M., Hamann A., Twardella D. et al. // *Eur. Heart. J.* – 2008. – 29. – P. 1307–1315.
69. Viezeliene D., Jansen E., Rodoviccius H. et al. // *Environ. Tox. Pharmacol.* – 2011. – 31. – P. 302–306.
70. Matthews D. R., Hosker J. P., Rudenski A. S. // *Diabetologia.* – 1985. – 28. – P. 412–419.
71. Katz A., Nambi S. S., Mather K. et al. // *J. Clin. Endocrin. Metabol.* – 2000. – 85. – P. 2402–2410.
72. Mori K., Emoto M., Araki T. et al. // *Clin. Endocrinol.* – 2007. – 66, N 2. – P. 246–250.
73. Ito H., Komatsu Y., Mifune M. et al. // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2010. – 15. – P. 9–18.
74. Reinhard H., Hansen P. R., Persson F. et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – 26, N 10. – P. 3242–3249.
75. Anand D. V., Lahiri A., Lim E. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – 47, N 9. – P. 1850–1857.
76. Nybo M., Rasmussen L. M. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2008. – 159, N 5. – P. 603–608.
77. Reinhard H., Lajer M., Gall M. A. et al. // *Diabetes Care.* – 2010. – 33, N 12. – P. 2561–2566.

78. *Simonet W. S., Lacey D. L., Dunstan C. R. et al.* // *Cell.* – 1997. – **89**, N 2. – P. 309–319.
79. *Emery J. G., McDonnell P., Burke M. B. et al.* // *J. Biol. Chem.* – 1998. – **273**, N 23. – P. 14363–14367.
80. *Olesen P., Ledet T., Rasmussen L. M.* // *Diabetologia.* – 2005. – **48**, N 3. – P. 561–568.
81. *Jono S., Ikari Y., Shioi A. et al.* // *Circulation.* – 2002. – **106**, N 10. – P. 1192–1194.
82. *Kiechl S., Schett G., Wenning G. et al.* // *Circulation.* – 2004. – **109**, N 18. – P. 2175–2180.
83. *Browner W. S., Lui L. Y., Cummings S. R. et al.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – **86**, N 2. – P. 631–637.
84. *Горшунська М. Ю.* // Проблеми ендокринної патології. – 2012. – № 2. – С. 91–106.
85. *Bucay N., Sarosi I., Dunstan C. R. et al.* // *Genes Dev.* – 1998. – **12**, N 9. – P. 1260–1268.
86. *Schäffler A., Neumeier M., Herfarth H. et al.* // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2005. – **1732**. – P. 96–102.
87. *Yang R. Z., Lee M. J., Hu Herfarth H. et al.* // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2006. – **290**, N 6. – E1253–1261.
88. *de Souza Batista C. M., Yang R. Z., Lee M. J. et al.* // *Diabetes.* – 2007. – **56**, N 6. – P. 1655–1661.
89. *Tan B. K., Adya R., Farhatullah S. et al.* // *Diabetes.* – 2008. – **57**, N 4. – P. 801–808.
90. *Pan H. Y., Guo L., Li Q.* // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2010. – **88**, N 1. – P. 29–33.
91. *Yan P., Liu D., Long M. et al.* // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2011. – **119**, N 4. – P. 257–263.
92. *Yoo H. J., Hwang S. Y., Hong H. C. et al.* // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2011. – **10**. – P. 103.
93. *Cai R. C., Wei L., Di J. Z. et al.* // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2009. – **89**, N 6. – P. 381–384.
94. *Saremi A., Asghari M., Ghorbani A.* // *J. Sports. Sci.* – 2010. – **28**, N 9. – P. 993–998.
95. *Liu R., Wang X., Bu P. et al.* // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2011. – **93**. – P. 21–25.
96. *Moreno-Navarrete J. M., Ortega F., Castro A. et al.* // *Obesity.* – 2011. – **19**, N 8. – P. 1552–1559.
97. *Zhong X., Zhang H. Y., Tan H. et al.* // *Acta. Pharmacol. Sin.* – 2011. – **32**, N 7. – P. 873–878.
98. *Xie H., Xie P. L., Wu X. P. et al.* // *Cardiovasc. Res.* – 2011. – **92**, N 2. – P. 296–306.
99. *Tolkatchev D., Malik S., Vinogradova A. et al.* // *Protein Sci.* – 2008. – **17**, N 4. – P. 711–724.
100. *Youn B. S., Bang S. I., Klötting N. et al.* // *Diabetes.* – 2009. – **58**, N 3. – P. 627–636.

Отримано 03.01.2013