УДК [616-056.52:616.379-008.64]:577.175.8

Демиденко Г.В.

РОЛЬ АПЕЛІНУ У РОЗВИТКУ ГЛЮКОМЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ

(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)

Харківський національний медичний університет МОЗ України, Україна

annademid@rambler.ru

Проаналізована фізіологічна та патогенетична роль адипокіну апеліну, ендогенного ліганду апелінових (APJ або APLNR) рецепторів, у розвитку глюко-метаболічних порушень. Встановленікореляційні залежності апеліну з компонентами вуглеводного обміну підтверджує факт впливу на глюко-метаболічні проявлення. Неоднозначні дані щодо рівняапеліну при синдромі інсулінорезистентності, предіабеті, цукровому діабеті 2 типу, артеріальній гіпертензії потребують подальшого ретельного вивчення. Виявлено тісну асоціацію апеліну з розвитком цукрового діабету 2 типу та предикцієюкардіоваскулярних подій осіб із метаболічним синдромом.

Ключові слова: ожиріння, адипокіни, апелін, кардіометаболічний ризик.

Жирова тканина є не тільки пасивним акумулятором жирних кислот, але й ендокринним органом, що продукує субстанції із локальними (аутокринними) та системними (ендокринними) ефектами [11, 28]. В цілому, клітини підшкірної та вісцеральної жирової тканини експресують більше 50 гетерогенних за своєю структурою та функціями різних адипоцитокінів, що приймають безпосередню участь в забезпеченні гомеостазу, метаболізму глюкози та ліпідів, а також впливають на інтенсивність процесів запалення, згортання крові, ангіогенезу, пухлинного росту, диференціювання тканин, активності імунітету[7, 45].

Відомо два типа адипоцитокинів: специфічні для жирової тканини, біологічно активні речовини, які є справжніми адипоцитокінами, та інші, що у надмірній кількості секретуються жировою тканиною, але не є специфічними для жирової тканини (рис.1, табл. 1).

Частина із наведених речовин, продукується в більшій мірі адипоцитами, а інша частина – «нежировим» компонентом адипозного органу[11, 27].

Продукція лептинуадипоцитамизначно більша за такову для «нежирового матриксу», секреція адипонектинумайже однакова одинакова, а продукція ФНПтаІЛ-6 в жирових клітинах суттєво (до 5-10 раз) слабша, ніж в нежирових.

Увагу науковців привернув нещодавно відкритий адипокін апелін та G-білковий рецептор апеліну (APLNR), що був відкритий в 1993 O'Dowd та колегами в процесі пошуку рецепторів до вазопресину. APLNR, спочатку названий APJ, є 377 амінокислотним 7 трансмембранним доменом G-протеїнового рецептору, ген якого локалізується в 11 хромосомі. APLNR людини гомологічний із таковим щурів на 74%[11].

У 1998, апелін був ізольований Tatemoto та колегами [28]. Ген апеліну кодує утворення препропротеіну, що містить 77 амінокислот та сигнальну частину в N-термінальній частині молекули. Активна форма апеліну отримана із C-термінального 77 амінокислотного препроапеліну. Після транслокації в саркоплазматичинийретикулум та від’єднання сигнального протеіну із пропротеіну, що містить 55 амінокислотних залишків (проапелін-55), утворюються декілька активних ферментів: aпелін-36 (пептид, щомістить 36 амінокислотних залишків, сформований із послідовності 42-77), aпелін-17 (пептид, що містить 17 амінокислотних залишків, сформований із послідовності 61-77) та апелін-13 (пептид, що містить 13 амінокислотних залишків, сформований із послідовності 65-77) [28, 29]. Фрагменти із 36, 17, 13, що містять N-термінальний піроглютаматнийапелін-13 (Pyr 1 -апелін-13), мають біологічну активність invivo, також синтетично отриманий фрагмент із 12 амінокислот із C-термінальної частини може також активувати рецептор. [25]

Деякі автори локалізували транскрипцію APJ в паравентрикулярному та супраоптичних ядрах гіпоталамуса, передній і проміжної частинах гіпофіза та шишкоподібної залози [44, 47]. Інші дослідники [37] продемонстрували експресію апеліну в цих ядрах гіпоталамуса, в тому числі колокалізацію з вазопрессінергічних нейронах супраоптичного ядра. Функціональні дослідження показали ефекти інтрацеребровентрікулярних ін'єкцій апеліну-13 на активність вазопресину у мишей з вільним доступом до води, що наводить на думку про пряму пригнічувальну дію APJ на вазопресин через вазопресинергічні нейрони. Не виключено, що активна форма апеліна має здібність до гіпоталамічної регуляції харчової поведінки та водної потреби, що реалізується більшою мірою за рахунок зниження вивільнення вазопресину [35]. На моделі мишей без APJ показано збільшення вазопрессорної відповіді на ангіотензин II, припускаючи, контррегулюючу роль апеліну у відношенні до ренін-ангіотензинової системи. Однак, інша група повідомила, що апелін призводить до скорочення ізольованих вен[22, 36], що свідчить про недостатнє вивчення дії апеліну на судинний тонус. Наведені твердження мають суперечливий характер та потребують подальшого підвердження [6, 7, 10]. Тимнеменш, екзогенний апелін демонструє помірний діуретичний ефект, що пов'язаний із зниженням рівня вазопресину та підвищенням швидкості клуб очкової фільтрації [10]. Більш того, наведенідоказиіснуванняреципрокноїасоціаціїміжциркулюючимрівнемапелінутавазопресинуприосмотичнійстимуляціївекспериментальнихумовах [9, 11]. Тимнеменш, цепитання потребує подальшого вивчання.

Boucher et al. продемонстрували, що апелін секретується в адипоцитах мишей та людей. Рівень експресії апеліну в жировій тканині, майже співставлений із рівнем активності в клітинах серця та нирок. Дещо нижча експресія встановлена у м'язових клітинах й в бурій жировій тканині. Активності апеліну не зареєстровано у клітинах печінки. Апелін виявлено у недіференцированихпреадипоцитах мишей лінії 3T3F442A, та рівень адипокіну зростав протягом процесу диференціації майже у 4 рази [7].

Встановлено, що апелінє ендогенним лігандом апелінових (APJ або APLNR) рецепторів, властивості якого сходні із лігандом рецептору ангіотензину ІІ (АТ) 1 типу.

Апелін на 54% гомологічний рецептору ангіотензину ІІ 1 типу. Незважаючи на гомологічність, ангіотензин ІІ не зв’язує APJ. Ангіотензин перетворюючий фермент є єдиним відомим ензимом, здатним метаболізуватиапелін. Він відщепляє один амінокислотний залишок від С-термінального апеліну-13 шляхом гідролізу [13]. На даний час невідомо, чи може це інактивуватипротеін, адже дослідження апеліну-17 із видаленою частиною із С-терміналу показало здатність пептиду зв’язуватись із рецептором. [31, 43] В той же час відомо, що період полурозпадуапеліну дуже малий. В середньому, період полурозпаду в організмі людини складає менше 8 хвилин.

Рецептори до апеліну виявлені в багатьох органах та тканинах, таких як серце, легені, нирки, шлунково-кишківний тракт, наднирники, артерії та вени, а також в кістковій тканині [44, 46, 48].

Біологічні ефекти апеліну останнє десятиріччя інтенсивно досліджуються (табл. 2).Апелін у відношенні до карділваскулярної системи має як позитивний, так і негативний вплив.

Одним із важливих прогностичних ефектів апеліну є позитивний вплив на вуглеводний метаболізм, адже ідентифікація апеліну як адипокіну призвела до висновку про зв'язок апеліну із інсуліновим сигнальним шляхом.

Встановлено, що кореляція апеліну із інсулінорезистентністю обумовлена гіперінсулінемією [45]. Схематичне представлення сигнального шляху інсуліну та апеліну на рис. 2

Продемонстровано, що апелін зв'язується з APJ та G протеїновим рецептором, а APJ - із гетеротримерним G протеіномGi [28]. В експерименті показано, що коклюшний токсин (потужний інгібітор Gi) інгібує апелін-стимульоване поглинання глюкози і Akt (протеінкіназа В) фосфарилювання [47], що підтверджуює залучення Gi-сигнального шляху до процесу апелінзалежного контролю поглинання глюкози клітинами. Видалення Gi із гепатоцитів і адипоцитів призводить до розвитку інсулінорезистентності, в той час як гіперекспресіяGi в гепатоцитах, адипоцитах і міоцитах призводить до підвищення чутливості до інсуліну [29, 30].

Рис 2

Відомо, що APJ також зв’язується із Gq, та призводить до накопичення інозитидтрифосфату (IP3) [46]. Крім інгібування Gq-залежних речовин, таких як, фосфоліпаза С, протеїнкіназа С, Na + / H + і Na + / Ca2 + обмін в сарколемі, апелін призводить до блокування aпелінзалежного скорочення міозинів в ізольованих серцях [28]. Тривимірне моделювання APJ за допомогою алгоритму Маркова спрогнозувало високу ймовірність зв’язування із Gq [39]. Таким чином, ці дані переконливо свідчать, що апелін активізує Gq через його взаємодію з APJ. Але й досі залишається невизначеним питання, чи залежить апелін опосередковане поглинання глюкози від Gq.

Зв’язок активності апеліну з інсулінорезистентністю підтверджено в лабораторних умовах декількома групами дослідників. [7, 28]. Boucheretal. продемонстрували, що інсулін безпосередньо залучений до механізмів регуляції синтезу апеліну на моделі мишей invivo та in vitro. Систематичне введення стрептозотоцинурис2мишам призвело до значного підвищення рівня глюкози в плазмі крові, зниження інсуліну й апеліну [7]. Встановлено, що інсулін контролює в адипоцитах експресію генів, які відповідають за синтез апеліну. Виявлено достовірну позитивну кореляцію адипоцитарної експресії транскрипції гену апеліну й рівня інсуліну у гризунів. Статистично значимого взаємозв’язку адипоцитарної експресії транскрипції гену апеліну й глюкози не виявлено.

В нашому дослідженні у 60 % хворих на ГХ встановлено гиперінсулінемія. Аналіз активності апеліну проводився в групах хворих, які були розподілені на 12 групи в залежності від рівня інсуліну натще, (рис. 3)[2].

Рівень апеліну був статистично вищий у хворих із ІР. Це підтверджує зв’язок апеліну із сигнальним шляхом інсуліну. Встановлені креляційні зв’язки пептиду з індксомІРCaro(r=-0,38; <0,05) та рівнем інсуліну натще (r=0,49; <0,05).В групіхворих без ІР встановленийкореляційнийзв’язокапелінузHbA1c(r=0,52<0,05).

Ефекти апеліну на поглинання глюкози були продемонстровані із залученням АМФпротеїнкінази, яка є визнаним посередником в метаболічній реакції із внутрішньоклітинним ATФ [41]. Відомо, що апелін активує AMPK, та інгібування активності AMPK, будь то фармакологічне, генетичне, молекулярне, призводить до нівелювання aпелін- індукованого поглинання глюкози. Інактивація AMPK призводить до інгібіюванняапелінзалежногоAktфосфорилювання. [9, 15]. Тож доведено, що апелін стимулює активність Akt та фосфоінозітол-3-кіназу (PI3K), які є компонентами сигнального шляху інсуліну [9, 15].Апелін впливає на метаболізм глюкози через AMPK із залученням eNOS. Вважаючи на те, що APJ-AMPK-eNOS шлях є найбільш вивченим механізмом впливу апеліну на чутливість до інсуліну, існують також й інші можливі патогенетичні особливості.

В нашому дослідженні[3, 12, 13], ожиріння супроводжується підвищенням рівню апеліну, але більшою мірою, експресія пептида залежить від супутньої дисглікемії та ІР. Дисфункція ендотелію у обстежених хворих встановлена в 89% випадків, щосупроводжувалось зниженням активності eNOS, підвищенням iNOS. Значне підвищення S-нітрозотіолу свідчить про високий ступінь депонування та зниження біодоступності оксиду азоту. У хворих на ГХ, значна дисглікемія, гіперінсулінемія, гіперцитокинемія супроводжувалась зниженням активності апеліну в порівнянні з пацієнтами з ГХ без коморбідних порушень вуглеводного обміну. Гіперекспресія апеліну у хворих на ГХ з помірними порушеннями вуглеводного обміну пов’язана із компенсаторною реакцією.

Жирова тканинавиявляється також локусом запалення, де виникає активація рецепторів TLRліпополісахаридами, зростає продукція прозапальнихцитокінів, що є одним із патогенетичних ланок розвитку цукрового діабету ІІ типу, серцево-судинної патології [4].

Так, показано, що апелін інгібує ативність NF-kB, шляхом взаємодії між APJ й рецептором ангіотензину ІІ 1 типу[32]. Пригнічення активності NF-kB, в свою чергу, призводить до інгібіювання TNF-α-залежної інсулінорезистентності. Дослідження ефектів апеліну на інсулінзалежне поглинання глюкози на моделі культивованих адипоцитів також підтвердило цю думку [48]. Зокрема NF-kB, апелін призводить до зменшення продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-6), реактивних форм кисню, та MCP1 (monocytechemoattractantprotein-1) [23, 26].

Варто відмітити, що прозапальні зміни залежать від локалізації жирової тканини. Концентрація деяких адипокінів та активність ряда ферментів вища у вісцеральному жирі (має вихід до системи портальної вени), а інших, навпаки, - у підшкірній жировій тканині, що пов'язана із загальною циркуляцією крові. В вісцеральному жирі превалює (у порівнянні із підшкірною жировою тканиною) продукція PAI-1, ангіотензиногену, ІЛ-6, вище співвідношення андрогени/естрогени, більша активність 17β-гідроксістеріддегідрогенази. У підшкірній жировій тканині превалює у порівнянні із вісцеральним жиром) продукція адипонектину та лептину, вища активність ароматази.

Збільшення об'єму вісцеральної жирової тканини призводить до системного вивільнення білка резистину та проатерогеннихінтерлейкінів. Підвищення рівня циркулюючих цитокінів пов'язано із розвитком інсулінорезистентності м'язової тканини. Так, при дослідженні характеру розподілу жирової тканини (за даними магнітнорезонансної томографії) та функції мікроциркуляторного русла (відеомікроскопічно) встановлено, що прозапальний стан асоційований із вісцеральним типом ожирінням та обіднінняммікроциркуляторного русла [26].

Біологічний ефект у вигляді стимуляції проліферації паріетальних клітин слизової оболонки шлунка та секреції холецистокінину, а також інгібіювання секреції інсуліну b-клітинами підшлункової залози, гістаміну, соляної кислоти паріетальними клітинами, у сполученні із стимуляцією утилізаці глюкози периферичними тканинами проявляє циркулююча форма апелин-36 [7, 15, 40].

Секреція апелину пригнічується при голодуванні та відновлюється при подальшому прийомі їжі. Після 24 годинного голодування, введення інсуліну мишам лінії C57BL6/J призводила до підвищення рівня апеліну через 3-6 годин в ізольованих адипоцитах у 3 рази. Інсулін підвищує транскрипцію гену апеліну в адипоцитах мишей лінії 3T3F442A. Більш того, потенційна активація рецепторів інсуліноподібного фактору росту-1 інсуліном може бути виключена із патогенетичної ланки, тому, що інсулін не має активності в недиференційованих адипоцитах мишей лінії 3T3F442A. Культивування преадипоцитарних клітин мишей з ожирінням лінії 3T3F442A в умовах високих рівней глюкози не призводила до суттєвого підвищення рівня mRNAапеліну [7].

Встановлено, що інсулін безпосередньо регулює секрецію апеліну жировими клітинами мишей та людини. У хворих на ожиріння в крові підвищений як рівень інсуліну, так і апеліну, причому ці параметри строго корелюють між собою. Порівняння чотирьох різних моделей ожиріння у мишей показало, що найбільша секреція апеліна та його рівень в плазмі крові спостерігався у випадку ожиріння, що сполучений із гіперінсулінемією. Вплив ожиріння та інсулінемії на активність апеліну вивчалась у чоловіків з ожирінням, які мали рівні глюкози та холестерину у межах норми. Встановлено підвищення апеліну й інсуліну в плазмі крові. Також дослідження експресії апеліну в адипоцитах людини, що було культивовано із інсуліном, дозволило встановити підвищення активності апеліну в 6 разів у порівнянні із контролем. Підвищення секреції апеліну менше детерміновано такими факторами, як маса жирової тканини або високожирова дієта. Секреція апеліну в фізіологічних умовах підвищується при прийомі їжі, що збагачена вільними жирними кислотами та тригліцеридами (ТГ). [24, 25, 27]

Інсулін, як сигнальна молекула, має різні шляхи трансдукції в адипоцитах. Тому вивчення патогентичних ланок експресії апеліну в адипоцитах проводилось шляхом використання специфічних інгібіторів. Преінкубація диференційованих 3T3F442A клітин із інгібітором 3 фосфатидилінозітолкінази – вортманіном, призводить до статистично значимого зниження інсулінзалежної індукції mRNAапеліну. Селективне інгібіюванняпротеінкінази С блокує експресію апеліну.

Тож можливо зробити висновок, що інсулін здатний контролювати секрецію апеліну та впливати на метаболізм завдяки опосередкованим ефектам.

В нашомудослідженні[1]для виявленнявікових та гендерних особливостей активності апеліну обстежено 94 хворих на ГХ, середяких- 62жінки (65,9 %),та 32 чоловіки (34,1 %), у віцівід 32 до 74років. У хворих на ГХ рівень апеліну достовірно перевищував показники групи контролю: 0,36±0,27 мкг/мл проти 0,14±0,06 мкг/мл, p<0,05.

Аналіз активності апеліну в залежності від віку показав, що у хворих на ГХ зрілого віку рівень пептиду дещо нижчий (0,32±0,26 мкг/мл) за показники похилого віку (0,40±0,27 мкг/мл). Встановлені достовірні кореляційні зв’язки рівня апеліну з показниками ліпідного обміну в групі хворих похилого віку. Плазмові рівні апеліну позитивно корелювали із ХСЛПВЩ (R=0,40, p<0,05) та інсуліном постпрандіально (R=0,64, p<0,05), та негативно корелювали із рівнем ХС, ХСЛПНЩ та КА (R=-0,34, R=-0,50, R=-0,46, p<0,05 відповідно).

Вивчення гендерних особливостей показало вищий рівень пептиду у жінок з ГХ (0,38±0,30 мкг/мл) за чоловіків (0,32±0,22 мкг/мл, p<0,05). В групі жінок з ГХ винайдені достовірні кореляційні зв’язки апеліну із рівнем САТ та глюкозою постпрандіально (R=0,41, R=0,65, відповідно, p<0,05).

Більш детальний аналіз активності адипокіну за віком та статтю показав, що у жінок рівень апеліну підвищується з віком, а у чоловіків – навпаки (рис 4).

При аналізі кореляційних зв’язків в групі зрілого віку у жінок активність апеліну зростала пропорційно віку (R=0,70, p<0,05), також рівень пептиду позитивно корелював із глюкозою натще (R=0,55, p<0,05), ХСЛПНЩ (R=0,46, p<0,05), КА (R=0,53, p<0,05), та негативно корелював із рівнем ХСЛПВЩ (R=-0,46, p<0,05). У чоловіків похилого віку винайдена достовірна пряма залежність активності апеліну від віку, глюкози натще та постпрандіально (R=0,69, R=0,61, R=0,98, p<0,05 відповідно), та зворотна залежність від рівню ТГ та ХСЛПДНЩ (R=-0,63 та R=-0,63, p<0,05 відповідно). У жінок похилого віку встановлено підвищення рівня пептиду пропорційно глюкозі постпрандіально та ХСЛПВЩ (R=0,79 та R=0,52, p<0,05 відповідно) й зниження адипокіну при зростанні плазмових рівней ХС, ХСЛПДНЩ та індексу ІРCaro (R=-0,40, R=-0,65 та R=-0,34, p<0,05 відповідно).

При аналізі кореляційних зв’язків в групі зрілого віку у жінок активність апеліну зростала пропорційно віку (R=0,70, p<0,05), також рівень пептиду позитивно корелював із глюкозою натще (R=0,55, p<0,05), ХСЛПНЩ (R=0,46, p<0,05), КА (R=0,53, p<0,05), та негативно корелював із рівнем ХСЛПВЩ (R=-0,46, p<0,05). У чоловіків похилого віку винайдена достовірна пряма залежність активності апеліну від віку, глюкози натще та постпрандіально (R=0,69, R=0,61, R=0,98, p<0,05 відповідно), та зворотна залежність від рівню ТГ та ХСЛПДНЩ (R=-0,63 та R=-0,63, p<0,05 відповідно). У жінок похилого віку встановлено підвищення рівня пептиду пропорційно глюкозі постпрандіально та ХСЛПВЩ (R=0,79 та R=0,52, p<0,05 відповідно) й зниження адипокіну при зростанні плазмових рівней ХС, ХСЛПДНЩ та індексу ІРCaro (R=-0,40, R=-0,65 та R=-0,34, p<0,05 відповідно).

Таким чином, у хворих на ГХ встановлені вікові та гендерні особливості активності апеліну, рівень експресії пептиду підвищений у чоловіків зрілого віку та жінок похилого віку. Плазмові рівні апеліну у хворих на ГХ ІІ стадії вищі за пацієнтів з ГХ І стадії незалежно від статі та віку. У жінок із 2 та 3 ступенем ГХ рівень експресії адипокіну вищий за показники чоловіків. При розподілі хворих за тривалістю хвороби встановлено більш виражене підвищення апеліну у жінок ніж у чоловіків при тривалості хвороби більше ніж 5 років.

Можливо, що розмір жирової клітини є ще одним параметром, що може впливати на рівень експресії апеліну в адипоцитах мишей. Фактично, в моделі досліджень мишей із гіперінсулінемією та ожирінням виявлені гіпертрофічні адипоцити та підвищений рівень апеліну. У мишей із введенням стрептозотоцину встановлено менший розмір адипоцитів й невелику експресію апеліну. Єдина модель мишей з ожирінням (AR-TG) із відсутністю гіпертрофії адипоцитів, асоційована із нормальним рівнем інсуліну і апеліну[30].

Для вивчення взаєзв’язківпідвищенної маси тіла з експресією адипокіна хворі були розподілені на 4 кластери [14](рис. 5).

В 1 кластері було 23 хворих наГХ, вікомвід 40 до 71 років, 13 жінок, 10 чоловіків. У 2 кластері - 22 хворих на ГХ, вікомвід35 до 72 років, 12 жінок 10 чоловіків. 3кластер склали 14 хворих на ГХ, від 54 до 74 років, 8 жінок, 6 чоловіків. В 4 кластері- 37 пациєнтів на ГХвід 30 до 72 років.

Різниця в ІМТ була достовірною, рівні апеліни в групах різнонаправлені. Протилежні значення апеліну поряд з незначною різницею в ІМТ зафіксовані в 3 та 4 кластерах. У хворих 3 класьеру рівень апеліну був найменшим в усієї вибрці хворих, а в 4 – найбільшим, та у 3 рази перевищував середні показники інших груп. У хворих 3 групи встановлені найбільші значення САТ та ДАТ. В 4 групі зафіксовані найвищі рівні ХС, ТГ, ХСЛПНЩ та ХСЛПДНЩ, а також індекс атерогенності перевищував в 2 рази показники в інших групах. Найбільші зміни вуглеводного обміну встановлені у хворих 4 кластеру. Показники глюкози, інсуліну натще та після перорального глюкозо толерантного тесту, HbA1c, індексHOMAу хворих 4 кластера достовірно перевищувала значення інших груп. Значна гіперцитокінемія з превалюваннямпрозапального ІЛ-6 також встановленау хворих 4 кластера. Можливо, що активність апеліну залежить не тільки від компенсації вуглеводного обміну, але й від виразностідислипідемії,рівня прозапальнихцитокінів, що відображують ступінь атерогенності.

Показано, що апелін сприяє засвоєнню глюкози м’язовими клітинами [15], культивованими склетними м’язами [46], та жировими клітинами [5]. Миші з дефіцитом апеліну мають знижену чутливість до інсуліну, за даними проведених тестів. Також встановлено гіперінснулінемію, гіпоадипонектинемію, що підтверджує безпосередній вплив апеліну на сигнальний шлях інсуліну [46]. Введення апеліну мишам призвело до поліпшення чутливості до глюкози, що підтверджено глюкозо-толерантним тестом [15,20]. Це є свідченням, що апелін має властивості покращувати чутливість до інсуліну, а експресія апеліну, що спостерігається при інсулінорезистентності має компенсаторний характер.

Кількадослідженьпоказализв'язокміжрівнемапелінутацукровогодіабету2 типу [8, 38]. Soriguer і співавт. [40] показали зв'язок між рівнем апеліну і концентрацією глюкози та чутливість до інсуліну у хворих на цукровий діабет, пропонуючи роль апеліну в патогенезі цукрового діабету. Цікаво те, що рівень апеліну суттєво зростає після навантаженя глюкозою у здорових людей, хвориї із документованою ІР та пацієнтів із ЦД 2 типу, [27], атакожухворих зожиріннямбезсупутньогоЦД [47]. Крімтого, у мишейіз діабетом встановленопригніченнярецепторівапелінуізниження еластичних властивостейаорти [45]. Тимнеменш, Rittigіспівавт. [36]вивчализв'язокапеліну та атеросклерозуза показникамитовщиниінтима-медіау 344 пацієнтівзпідвищенимризикомрозвиткуЦДII.Але достовірногозв'язкуактивації апелінузризиком розвиткудіабетуне було встановлено [36].

Активність апеліну вивчалась на моделі цукрового діабету, відтвореного на моделях тварин показало, що інтрацеребральне введення апеліну мишам приводить до поліпшення гомеостазу глюкози за допомогою NO-залежного шляху [16]. Ін'єкції апеліну-13 (400 пмоль / кг) протягом 10 тижнів значно знизили показники обтяження ендоплазматичної мережі підшлункової залози у мишей Акіта, модель ЦДI типу, що призводить до зміностровкового апарату підшлункової залози і збереженнямрівню інсуліну [9]. Цей важливий ефект апеліну-13 на моделі ЦД І типу був опосередкований інгібуванням ферменту інозитол 1-αтаJNK шляху, припускаючи, що апелін впливає на механізми розвиткуендоплазматичного стресу та клітинного апоптозу.[9]. Існує думка, що у хворих із метаболічним синдромом, надмірний рівень апеліну на 80% зумовлений активною продукцією останнього саме адипоцитами. [46]. При цьому, апелін забезпечує утилізацію глюкози тканинами за рахунок фосфорилювання компонентів інсулінзалежного транспорту Akt-сигнальної системи [15]. У мишей з метаболічним синдромом, апелінсприяє відновленню толерантності до глюкози й підвищеннюрівеняії утилізації [15]. Глюкозозалежна секреція інсуліну клітинами підшлункової залози знижується в присутності апеліну, та має негативний зворотний зв'язок [19, 40] Лікування апеліном позитивно впливає на функцію судин у мишей з цукровим діабетом. Систематичне введення апеліну відновлює реактивність аорти, що була змодулювана застосуванням ангіотензину ІІ та ацетилхолінуу мишей із ЦД IIтипу за рахунок збільшення фосфорилюванняAktта eNOS [43]. Можливо, що поліпшенняглікемічногопрофілю, підвищення чутливості до інсуліну, відновлення судинної функціїу хворих на ЦД опосередковане дією апеліну.

В когорті паціентів із вперше діагностованим ЦД 2 типу, концентрація циркулюючого апеліну була нижча за показники здорових людей. [27].Erdem і співавт. [17] також показали, що у 40 паціентів із вперше діагностованим ЦД 2 типу без супутньої патології до проведення будь-якої терапії рівень апеліну в плазмі був нижчим в порівнянні з контрольною групою. Встановлено достовірне зниження концентрації апеліну у порівнянні із групою контролю, поряд із підвищеним рівнем інсуліну. Апелін достовірно негативно корелював із рівнем глюкози натще та індексом HOMA.

Для вивчення активностіапеліну в залежностівід виразностіуглеводних порушень[3, 12, 13],нами обстежено 136 хворих на ГХ, 76 жінок (55,9%) та 60 чоловіків (44,1%) у віцівід 34 до 70 років.У 40 (34,46%) пацієнтів з ГХвстановлено комрбідний стан – асоціація ГХ та ЦД 2. При дослідженнівуглеводного обміну у 37 (31,92%) хворих на ГХ виявлено супутній предіабет. Хворі розподілені на 3 групи: 1-агрупа – 39 (33,62%) хворих на ГХбез супутніхпорушеньвуглеводного обміну; 2-агрупа – 37 (31,92%) хворих на ГХ з супутнім предіабетом; 3-агрупа – 40 (34,46%) хворих на ГХ з ЦД 2 типу.Аналіз апеліну в залежності від наявності порушень вуглеводного обміну, показал максимальний рівень в групі пацієнтів з ГХта ЦД 2 типу 0,31 (0,19-0,49) нг/мл, р<0,001 (Kruskal-WallisANOVA) у порівнянні з групою контролю. Меншаактивністьапелінув порінвнні з 3-югрупоюзафіксована в групіхворих на ГХ без супутніх порушень вуглеводного обміну - 0,29 (0,22-0,49) нг/мл, р<0,001 (Kruskal-WallisANOVA) у порівнянні з групою контролюта р>0,05 у порівнянні з 3 групою. Помірна експресія адипокіна виявлена у хворих на ГХ з предіабетом - 0,18 (0,14-0,32) нг/мл, р<0,001 (Kruskal-WallisANOVA) у порівнянні з групою контролюта показниками хворих 1-й групи. Кореляційний аналіз показал множиннідостовірнівзаємозв’зкипептидуапелінуз компонентами вуглеводного обміну. Так, в групіхворих на ГХ без порушень вуглеводного обмінувстановленопрямудостовірну залежністьактивностіадипокіну й рівняHbA1c (r=0,52; р<0,05). В 2-й групіхворих виявлено достовірнузалежністьапелінувід рівня глюкози післяперорального глюкозо толерантного тесту (r=0,77; р<0,05) таінсуліном після проведення ПГТТ (r=0,66; р<0,05). В 3-й групівстановленодостовірнукореляційну залежністьапелінузрівнем інсулінунатще (r=0,33; р<0,05).

Отже, низка досліджень апелінупоказалазв’язок адипокіну з інсуліновим шляхом, але фізіологічна й патофізіологічна роль адипокіна неоднозначна.Внутрішньоклітинні механізми, що регулюють апелін-залежні зміни рівнів глюкози, й інсулінового сигнального каскаду, досі не повністю з’ясовані. Кореляційнізалежностіапелінуз компонентами вуглеводного обміну підтверджує факт впливу на глюко-метаболічні проявлення. Існує різнонаправленість даних щодо активності пептидуу людей та тварин з ожирінням, інсулінорезистнтністю, ЦД 2 типу. Точна роль апелінуу патогенезі порушень вуглеводного обмінупотребуєподальшого ретельного вивчення на клінічному рівні, що в подальшому надасть можливість використовувати апелін як терапевтичну мішень для корекції глюко-метаболічнихзмін.

Демиденко Г.В. – к.мед.н., доцент, доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, основ біоетики та біобезпеки Харківського національного медичного університету

61022, пр. Леніна 4

095842 20 42

annademid@rambler.ru