

DOI 10.26886/2414-634X.2(21)2018.4

UDC: 616.127-005.8: 616-078

THE STUDY OF FABP4 AND CTRP3 IN DIAGNOSTICS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH COMPLEX OBESITY AND 2 TYPE DIABETES MELLITUS

M. Koteliukh, PhD in Medical Sciences

Kharkiv national medical university, Ukraine, Kharkiv

The article deals with the development of acute myocardial infarction with concomitant obesity and type 2 diabetes mellitus. The pathogenetic roles of FABP4 and CTRP3 - regulatory proteins involved in regulation of adipogenesis, insulin response, and the development of acute myocardial infarction with concomitant obesity and type 2 diabetes are presented. It is proposed to consider FABP4 and CTRP3 as new markers of development and the course of acute myocardial infarction with concomitant obesity and type 2 diabetes.

Keywords: protein, humoral indicators, insulin resistance, cardiovascular diseases.

кандидат медичних наук, Котелюх М. Ю. Вивчення FABP4 та CTRP3 в діагностиці гострого інфаркту міокарда з супутнім ожирінням і цукровим діабетом 2 типу / Харківський національний медичний університет, Україна, м. Харків

У статті розглядаються питання розвитку гострого інфаркту міокарда з супутнім ожирінням і цукровим діабетом 2 типу. Наводяться патогенетичні ролі FABP4 та CTRP3 – регуляторних білків, які беруть участь у регулюванні адипогенезу, відповіді на інсулін та в розвитку гострого інфаркту міокарда з супутнім ожирінням і цукровим діабетом 2 типу. Пропонуються для розгляду FABP4 та CTRP3 в якості нових маркерів розвитку та перебігу

гострого інфаркту міокарда з супутнім ожирінням і цукровим діабетом 2 типу.

Ключові слова: білок, гуморальні показники, інсулінорезистентність, кардіо-васкулярні захворювання.

Постановка проблеми. Ішемічна хвороба серця (ІХС) займає відоме місце серед серцево-судинних захворювань і є однією з провідних причин інвалідності та смертності населення в країнах західної Європи та в Україні [1, с.197-202].

Згідно даних ВООЗ смертність від ІХС кожного року складає 7,4 млн. або 31% всіх випадків смертності [4]. Захворюваність на ІХС в Україні складає 1905,38 на 100 тис. населення порівняно з Європейським регіоном (718,52 на 100 тис. населення) [4; 6].

Відомо, перебіг та прогноз ІХС залежить від наявності коморбідної патології. Істотними чинниками, що обумовлюють несприятливий перебіг ІХС є ожиріння й цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу). По даним ВООЗ, у 2016 році близько 13% дорослого населення планети (11% чоловіків і 15% жінок) страждають ожирінням [2]. На сьогодні 422 млн. (8,5% серед дорослого населення) людей хворіють на цукровий діабет, більшість яких складає ЦД 2 типу [3]. Розповсюдженість ЦД в Україні складає 1380047 осіб. Отже, глобальними проблемами не лише в Україні, а й у всьому світі є ожиріння й ЦД 2 типу [2; 3; 6].

У хворих на інфаркт міокарду (ІМ) з супутнім ожирінням та ЦД 2 типу ризик смертності підвищується. Ускладнення ІМ у хворих з супутнім з ожирінням і ЦД 2 типу – актуальні питання внутрішньої медицини [10, с. 1523-1527; 14, с. 1083-1092]. Не дивлячись на численні дослідження, гуморальні механізми розвитку ІМ з коморбідною патологією залишаються дискутабельними питаннями.

На сьогоднішній день існує багато питань, що потребують детального розгляду для нового оцінювання діагностики ІМ у хворих із супутнім ожирінням й ЦД 2 типу.

Мета статті – дослідити патогенетичну роль гуморальних показників: FABP4 та CTRP3 та застосування їх в діагностиці гострого інфаркту міокарда з супутнім ожирінням і цукровим діабетом 2 типу.

Протягом останнього десятиліття накопичуються свідчення інтеграції метаболічних та запальних шляхів розвитку метаболічного синдрому. Речовина, що зв'язує жирну кислоту 4 (FABP4), також відома як адипоцит FABP (A-FABP) або aP2, переважно виражається в адипоцитах і макрофагах і відіграє важливу роль у розвитку резистентності до інсуліну та атеросклерозу. Незважаючи на відсутність типового секреторного сигнального пептиду, показано, що FABP4 виділяється з адипоцитів у неklasичному шляху, пов'язаному з ліполізом, можливо, що діє як адіпокін. Підвищення циркулюючого рівня FABP4 пов'язане з ожирінням, резистентністю до інсуліну, цукровим діабетом, гіпертонією, дисфункцією серця, атеросклерозом та серцево-судинними випадками. Крім того, неможливо виявити ектопічну експресію та функцію FABP4 у кількох типах клітин та тканин. Вчені обговорюють значну роль FABP4 в патофізіологічному розумінні та її корисність як біомаркера метаболічних та серцево-судинних захворювань [12, с. 23-33].

Дослідження вчених показало значну кореляцію між циркулюючими FABP4 і норадреналіном під час проведення тренувальних випробувань. Разом з тим, що FABP4 виділяється з адипоцитів за допомогою β -адренергічних опосередкованих ліполітичних механізмів [16, с. 896-902].

Вчені за допомогою імуногістохімічних аналізів виявили, що FABP4 виражається в макрофагах в межах коронарних

атеросклеротичних бляшок та епікардію/периваскулярного жиру у випадках аутопсії та макрофагів у тромбі, що покриває розрив коронарних бляшок у зразках тромбектомії у пацієнтів з ІМ. Автори підтвердили, що FABP4 виділяється з макрофагів та адипоцитів, культивованих *in vitro*. Екзогенний FABP4 впливають на макрофаги та людські коронарні артерії, які отримують із клітин гладкої мускулатури та ендотеліальних клітин *in vitro*. Лікування клітин рекомбінантним FABP4 значно збільшують експресію генів запальних маркерів залежно від дози. Нарешті, вчені виміряли рівень сироваткового FABP4 в аорті та коронарних синусах з підозрою або відомою хворобою коронарної артерії. Оцінка коронарного стенозу розглянута за допомогою модифікованої оцінки Gensini, слабо корелювала з FABP4 виявленої в коронарних синусах, але не корелювала з FABP4 виявленої в аорті. Сильніше кореляція спостерігалась для співвідношення між базою коронарного стенозу та коронарною вено-артеріальною різницею рівня FABP4, що свідчить про локальну продукцію FABP4 під час коронарного кровообігу в серці. Аналіз дослідження показав, що FABP4 був незалежним предиктором виразності коронарного стенозу після коригування традиційних факторів ризику [12, с. 23-33].

Вчені [9, с. 74-81] виявили відмінності в експресії генів між макрофагами, виділеними з стабільних та розривів атероматичних бляшок людини. Результати свідчать про залучення FABP4 та лептину в прогресуванні атеросклерозу та розриві бляшки та вважають, що зниження регуляції сигналів PPAR / адипоцитокіну в бляшках може мати терапевтичний потенціал.

Білок FABP4, також відомий як aP2 виражений в основному в адипоцитах і мієлоїдних клітинах і є причетний до розвитку інсулінорезистентності і атеросклерозу. Білок FABP4 – є головний регулятор адипогенезу і чутливий до інсуліну. Пригнічення PPAR γ білка

у вісцеральному жирі може пояснити представлену роль FABP4 у розвиток захворювань, пов'язаних з ожирінням, включаючи резистентність до інсуліну, діабет та атеросклероз [15, с. 900-911].

Вчені повідомляють, що FABP4 також виражається в кардіоміоцитах і відіграє важливу роль у регуляції функції серця. На експериментальній моделі FABP4 впливав на гіпертрофію серця під посиленням при перевантаженні тиском. Циркулюючий рівень FABP4 є незалежним маркером ризику серця, а екзогенний FABP4, секретований жировою тканиною або макрофагами, може пригнічувати скорочення кардіоміоцитів і може безпосередньо регулювати серцеву функцію. Отже, інгібування FABP4 в організмі людини може виявити позитивний вплив на гіпертрофію серця та серцеві події, пов'язані з препаратами агоніста PPAR γ [8].

Рівень FABP4 при атеросклеротичних ураженнях пов'язаний з нестабільним фенотипом бляшки та підвищеним ризиком серцево-судинні події під час спостереження. Окрім ризику несприятливих майбутніх серцево-судинних подій, результати дослідження підтверджують актуальність вивчення антагоністів FABP4 як потенційного фармацевтичного втручання для лікування прогресування атеросклеротичного захворювання [19, с. 1758–1768].

Вченими визначено, що FABP4 асоціюється з антропометричними параметрами, атерогенними параметрами і інсулінорезистентністю у жінок із ожирінням [7, с. 723-730].

Білок CTRP3 (C1q/TNF-related protein-3) – відомий як картдусін або картонектин – стимулює вивільнення адипонектину та резистину, служить регулятором секреції адипонектину від адипоцитів [18, с. 1481-1486; 17, с. 3159-3169]. Цікаво, що CTRP3 стимулює проліферацію та міграцію ендотеліальних клітин [11, с. 5267-5278]. Адипокіни беруть участь у регуляції метаболізму глюкози, ліпідів, ліпопротеїдів,

сигнальному шляху до інсуліну, запалення та взаємодіють з патогенезом ЦД 2 типу та серцево-судинними захворюваннями [12, с. 23-33]. Проте, залишається невідомим роль CTRP3 в процесі ревазуляризації в пограничних зонах інфаркту після ГІМ. Адипокін CTRP3 може функціонувати як посередник в процесі ремоделювання після інфаркту міокарда і представляє наукову зацікавленість.

Циркуючі рівні CTRP3 суттєво знижуються в пацієнтів із ожирінням та гіпертонічним тиском. Білок CTRP3 тісно пов'язаний з інсулінорезистентністю, гліколіпідним обміном та статтю. Він може відігравати істотну патофізіологічну роль у механізмі ожиріння та гіпертонії. Вчені спостерігали тісні зв'язки між CTRP3, інсулінорезистентності та артеріальною гіпертонією, а також системним хронічним запаленням, але молекулярні механізми між цими відносинами вимагають підтвердження в майбутніх дослідженнях. Адипокін CTRP3 має серцево-захисні властивості, а рівень його циркуляції знижується при ожирінні та у хворих з підвищеним артеріальним тиском і зворотно пов'язаний з параметрами інсулінорезистентності [20]. Вчені засвідчують, що рівень CTRP3 має негативний зв'язок з рівнями лептину [13, с. 691–701].

Висновки. Отже, подальше вивчення FABP4 and CTRP3 заслуговує особливу увагу та можливість їх використання як предикторів несприятливого перебігу при гострому інфаркті міокарда з супутнім ожирінням і цукровим діабетом 2 типу.

Література:

1. Іпатов А. В., Лисунець О. М. та ін. Первинна інвалідність внаслідок провідних хвороб системи кровообігу в Україні (2015-2016 рр.) // Буковинський медичний вісник. – 2017. – Т.21, № 2 (82), Ч.1. – С.197-202.

2. *Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень ВОЗ. Октябрь 2017г. Электронный ресурс:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>*
3. *Сахарный диабет Информационный бюллетень ВОЗ. Ноябрь 2016г. Электронный ресурс:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/ru/>*
4. *Сердечно-сосудистые заболевания Информационный бюллетень ВОЗ № 317. Январь 2015г. Электронный ресурс:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>*
5. *Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г., Гриценко О. В., Отт А. В. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы российский // Кардиологический журнал. – 2014. – № 3 (107). – С. 63-71.*
6. *Центр медичної статистики МОЗ України, 2017. Електронний ресурс: <http://medstat.gov.ua/ukr/normdoc.html>*
7. *Aneta Mankowska-Cyl, Magdalena Krintus, Grazyna Sypniewska A-FABP and its association with atherogenic risk profile and insulin resistance in young overweight and obese women // Biomarkers Med. – 2013. – Vol. 7(5). – P. 723-730.*
8. *Ji Zhang, Congzhen Qiao et al. Cardiomyocyte Overexpression of FABP4 Aggravates Pressure Overload-Induced Heart Hypertrophy // PLoS ONE. – Vol. – 11(6). Electronic resource:
<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0157372>*
9. *Lee K. et al. Increased expression of fatty acid binding protein 4 and leptin in resident macrophages characterises atherosclerotic plaque rupture // Atherosclerosis. 2013. – Vol. 226, Issue 1. – P. 74-81.*
10. *Lian W, Gu X, Qin Y, Zheng X. Elevated plasma levels of adropin in heart failure patients // Intern Med. – 2011. – Vol. 50 (15). – P. 1523-1527.*

11. Kopp A, Bala M. *C1q/TNF-related protein-3 represents a novel and endogenous lipopolysaccharide antagonist of the adipose tissue // Endocrinology. – 2010. – Vol. 151 (11). – P.5267-5278.*
12. Masato Furuhashi et al. *Fatty Acid-Binding Protein 4 (FABP4): Pathophysiological Insights and Potent Clinical Biomarker of Metabolic and Cardiovascular Diseases // Cardiology. – 2014. – Vol.8 (s3). – P. 23-33.*
13. Peterson JM, Wei Z, Wong GW. *C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3), a novel adipokine that regulates hepatic glucose output // Journal of Biological Chemistry. – 2010. – Vol. 285(51). – P. 691–701.*
14. Reges O, Leibowitz M et al. *Diabetes control: Incidence of acute myocardial infarction and all-cause mortality among patients with 3-6 years' disease duration // Eur J Prev Cardiol. – 2017. – Vol.24(10). – P. 1083-1092.*
15. Tali Garin-Shkolnik et al. *FABP4 Attenuates PPAR γ and Adipogenesis and Is Inversely Correlated With PPAR γ in Adipose Tissues // Diabetes. – 2014. – Vol. 63. – P. 900-911.*
16. Tatsuya Iso Hiroaki Sunaga et al. *Serum levels of fatty acid binding protein 4 and fat metabolic markers in relation to catecholamines following exercise // Clinical Biochemistry. – 2017. –Vol. 50, Issues 16–17. – P. 896-902.*
17. Wei Yi, Yang Sun et al. *C1q/Tumor Necrosis Factor-Related Protein-3, a Newly Identified Adipokine, Is a Novel Antiapoptotic, Proangiogenic, and Cardioprotective Molecule in the Ischemic Mouse Heart // Circulation. – 2012. –Vol.125. – P.3159-3169.*
18. Wölfing B, Buechler C. et al. *Effects of the new C1q/TNF-related protein (CTRP-3) «cartonectin» on the adipocytic secretion of adipokines// Obesity (Silver Spring). – 2008. –Vol.16(7). – P.1481-1486.*
19. Wouter Peeters et al. *Adipocyte fatty acid binding protein in atherosclerotic plaques is associated with local vulnerability and is*

predictive for the occurrence of adverse cardiovascular events // European Heart Journal. – 2011. – Vol. 32. –P. 1758–1768.

20. *Wuquan Deng et al. Serum C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3) levels are decreased in obesity and hypertension and are negatively correlated with parameters of insulin resistance // Diabetology & Metabolic Syndrome. 2015. Vol. 7. Available at:*

<https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-015-0029-0>

References:

1. *Ipatov A. V., Lysunets O. M. ta in. Pervynna invalidnist vnaslidok providnykh khvorob systemy krovoobihu v Ukraini (2015-2016 rr.) // Bukovynskyi medychnyi visnyk. – 2017. – T.21, № 2 (82), Ch.1. – S.197-202.*

2. *Ozhirenie i izbytochnyy ves. Informatsionnyy byulleten VOZ. Oktyabr 2017g. Elektronnyy resurs: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>*

3. *Sakharnyy diabet Informatsionnyy byulleten VOZ. Noyabr 2016g. Elektronnyy resurs: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/ru/>*

4. *Serdechno-sosudistye zabolevaniya Informatsionnyy byulleten VOZ № 317. Yanvar 2015g. Elektronnyy resurs: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>*

5. *Chumakova G. A., Veselovskaya N. G., Gritsenko O. V., Ott A. V. Metabolicheskiy sindrom: slozhnye i nereshennyye problemy rossiyskiy // Kardiologicheskyy zhurnal. – 2014. – № 3 (107). – S. 63-71.*

6. *Tsentr medichnoi statistiki MOZ Ukraini, 2017. Yelektronnyy resurs: <http://medstat.gov.ua/ukr/normdoc.html>*

7. *Aneta Mankowska-Cyl, Magdalena Krintus, Grazyna Sypniewska A-FABP and its association with atherogenic risk profile and insulin resistance in young overweight and obese women // Biomarkers Med. – 2013. – Vol. 7(5). – P. 723-730.*

8. Ji Zhang, Congzhen Qiao et al. *Cardiomyocyte Overexpression of FABP4 Aggravates Pressure Overload-Induced Heart Hypertrophy // PLoS ONE.* – Vol. – 11(6). Electronic resource: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0157372>
9. Lee K. et al. *Increased expression of fatty acid binding protein 4 and leptin in resident macrophages characterises atherosclerotic plaque rupture // Atherosclerosis.* 2013. – Vol. 226, Issue 1. – P. 74-81.
10. Lian W, Gu X, Qin Y, Zheng X. *Elevated plasma levels of adropin in heart failure patients // Intern Med.* – 2011. – Vol. 50 (15). – P. 1523-1527.
11. Kopp A, Bala M. *C1q/TNF-related protein-3 represents a novel and endogenous lipopolysaccharide antagonist of the adipose tissue // Endocrinology.* – 2010. – Vol. 151 (11). – P.5267-5278.
12. Masato Furuhashi et al. *Fatty Acid-Binding Protein 4 (FABP4): Pathophysiological Insights and Potent Clinical Biomarker of Metabolic and Cardiovascular Diseases // Cardiology.* – 2014. – Vol.8 (s3). – P. 23-33.
13. Peterson JM, Wei Z, Wong GW. *C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3), a novel adipokine that regulates hepatic glucose output // Journal of Biological Chemistry.* – 2010. – Vol. 285(51). – P. 691–701.
14. Reges O, Leibowitz M et al. *Diabetes control: Incidence of acute myocardial infarction and all-cause mortality among patients with 3-6 years' disease duration // Eur J Prev Cardiol.* – 2017. – Vol.24(10). – P. 1083-1092.
15. Tali Garin-Shkolnik et al. *FABP4 Attenuates PPAR γ and Adipogenesis and Is Inversely Correlated With PPAR γ in Adipose Tissues // Diabetes.* – 2014. – Vol. 63. – P. 900-911.
16. Tatsuya Iso Hiroaki Sunaga et al. *Serum levels of fatty acid binding protein 4 and fat metabolic markers in relation to catecholamines following exercise // Clinical Biochemistry.* – 2017. –Vol. 50, Issues 16–17. – P. 896-902.

17. Wei Yi, Yang Sun et al. *C1q/Tumor Necrosis Factor-Related Protein-3, a Newly Identified Adipokine, Is a Novel Antiapoptotic, Proangiogenic, and Cardioprotective Molecule in the Ischemic Mouse Heart // Circulation.* – 2012. –Vol.125. – P.3159-3169.
18. Wölfing B, Buechler C. et al. *Effects of the new C1q/TNF-related protein (CTRP-3) «cartonectin» on the adipocytic secretion of adipokines// Obesity (Silver Spring).* – 2008. –Vol.16(7). – P.1481-1486.
19. Wouter Peeters et al. *Adipocyte fatty acid binding protein in atherosclerotic plaques is associated with local vulnerability and is predictive for the occurrence of adverse cardiovascular events // European Heart Journal.* – 2011. – Vol. 32. – P. 1758–1768.
20. Wuquan Deng et al. *Serum C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3) levels are decreased in obesity and hypertension and are negatively correlated with parameters of insulin resistance // Diabetology & Metabolic Syndrome.* 2015. Vol. 7. Available at:
<https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-015-0029-0>