

Програнулін у хворих на цукровий діабет 2-го типу без хронічної ниркової недостатності: асоціація з про-/антиатерогенними чинниками

М.Ю. Горшунська

Харківська медична академія післядипломної освіти

Резюме. Програнулін – багатофункціональний гормон і плюрипотентний чинник росту, пов'язаний з імунною відповіддю, а продукти його протеолізу – пептиди грануліну відіграють прозапальну роль. **Мета:** виявити зв'язки між рівнями програнуліну та широким спектром про-/антиатерогенних чинників у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) без хронічної ниркової недостатності. **Методи.** Обстежено 61 хворого на ЦД2 (ч./ж.: 34/27) із субоптимальним або поганим глікемічним контролем, із надмірною масою тіла або ожирінням. Контрольна група: 12 здорових осіб відповідного віку. Визначили показники інсулінорезистентності, оксидативного стресу та системного запалення включно з адипокінами. **Результати.** В обстежених хворих на ЦД2 виявлено нормальні рівні програнуліну, які прямо корелювали з рівнями проатерогенного остеопротегерину, фетуїну-А та ретинол-зв'язуючого протеїну 4. Не виявлено кореляцій програнуліну з параметрами глюко-/ліподисметаболізму та хронічного запалення. **Висновок.** Результати засвідчують можливу подвійну роль програнуліну в умовах дисметаболізму та прозапального стану у хворих на ЦД2, а також його обмежену інформативність як самостійного маркера кардіоваскулярного ризику та метаболічних порушень, притаманних ЦД2.

Ключові слова: програнулін, цукровий діабет 2-го типу, атерогенез.

Програнулін — багатофункціональний гормон і плюрипотентний чинник росту, пов'язаний із регуляцією клітинного циклу, репарацією ран, запаленням, утворенням пухлин, нейророзвитком і не-

йродегенерацією [1]. Програнулін, також відомий як попередник гранулін-епітеліну, проепітелін, акрогранін і чинник росту, що походить із GP88/PC-клітин, є секретованим прекурсорним глікопротеїном, що містить сигнальну послідовність і сім з половиною гранулінових доменів [2]. Його знайдено в переважній більшості евкаріотів. У ссавців протягом розвитку програнулін у до-

* адреса для листування (Correspondence): Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Корчагінців, буд. 56, м. Харків, 61176, Україна.
E-mail: maryanagr@mail.ru

Оригінальні дослідження

статній кількості експресується плацентою, епідермісом, адипоцитами, клітинами гемопоетичної системи, мікроциркуляторним руслом, ЦНС і дорзальними корінцевими гангліями та симпатичними гангліями периферичної нервової системи [3].

Ген програнуліну людини знаходиться на хромосомі 17q21.32 і містить 12 екзонів. За результатами альтернативного сплайсингу та екзонних стрибків визначено три його ізоформи [4]. Програнулін людини (593 амінокислоти), мРНК якого широко розповсюджено в клітинах гемопоетичної системи та епітелію, є багатим на цистеїн білком із важливими функціями в декількох процесах, у тому числі в імунній відповіді та ембріональному розвитку [3, 5, 6]. Слід відзначити, що повнорозмірний програнулін і пептиди грануліну відіграють протилежні ролі в запаленні, що було виявлено в дослідженнях на клітинному рівні. Так, деякі пептиди грануліну підвищують експресію прозапальних цитокінів (інтерлейкін (ІЛ)-1 β , ІЛ-8 і чинник некрозу пухлин (ЧНП)- α), тоді як програнулін пригнічує ЧНП- α та забезпечує підвищення вмісту цитокінів Th2, таких як ІЛ-4, ІЛ-10 та ІЛ-5 [7-9]. Саме тому жорсткий контроль конверсії повнорозмірного програнуліну у пептиди грануліну є ключовим. Низка протизапальних чинників, таких як інгібітор секреторної лейкоцитарної протеази та аполіпропротеїн А-І [8], зв'язують і в такий спосіб захищають програнулін від протеолітичного процесу, що здійснюється протеазами нейтрофілів або макрофагів у ділянці пошкодження або запалення.

Накопичено дані щодо асоціації циркулюючих рівнів програнуліну з вісцеральним ожирінням, гіперглікемією та дисліпідемією, його ідентифіковано як маркер хронічного запалення в осіб з ожирінням і цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2), що відображає інфільтрацію макрофагами саліникової жирової тканини [10]. Так, Matsubara T. і співавт. [11] визначили програнулін як адипокін, індукований ЧНП- α та дексаметазоном, за допомогою диференційного протеомного аналізу в клітинних моделях інсулінорезистентності (ІР). Автори продемонстрували, що нокаутні за програнуліном миші є нечутливими до розвитку модельованої ІР, гіпертрофії адипоцитів та ожиріння [11]. Недостатність програнуліну блокувала підвищення рівня ІЛ-6 у крові та жировій тканині, а індукована програнуліном ІР гальмувалася шляхом нейтралізації ІЛ-6 *in vivo*. Інші дослідники [10] виявили підвищені рівні програнуліну в пацієнтів з ожирінням та в пацієнтів із ЦД2 порівняно з такими в осіб із нормальною глюкозною толерантністю. Обстеження цих же груп також продемонструвало більші рівні програнуліну в інсулінорезистентних

осіб порівняно з інсулінчутливими з патологічним ожирінням [12]. У нещодавньому дослідженні [13] виявлено, що програнулін більше асоційовано з погіршеною глюкозною толерантністю, ніж із погіршеною глікемією натще, а рівні програнуліну сироватки були зменшеними в осіб із надмірною вагою протягом довгострокового дієтичного режиму, що демонструє механістичний зв'язок між масою тіла та рівнями цього адипокіну [14].

Виявлено позитивну асоціацію між циркулюючим програнуліном і компонентами метаболічного синдрому — ІР, ожирінням і дисліпідемією [10, 12-15]. З цими даними узгоджується той факт, що програнулін позитивно корелює з антропометричними маркерами розподілу жиру, як і з тригліцеридами (ТГ), та негативно асоційований із холестеринном ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Проте всі ці асоціації втрачалися після аналізу контролю ниркової функції [16]. Грунтуючись на результатах вищенаведеної роботи, необхідно відзначити, що визначення креатиніну сироватки має завжди бути включеним у дослідження фізіології програнуліну, оскільки уповільнений кліренс останнього внаслідок порушеної ниркової функції робить самостійний внесок у формування як циркуляторних рівнів, так і функціональних зв'язків з іншими патогенетичними складовими. Проте ниркову функцію не було визначено в останніх клінічних роботах, присвячених регуляції програнуліну в пацієнтів із метаболічним синдромом [10, 12, 14]. Більше того, програнулін було прямо асоційовано з циркулюючими рівнями адипонектину в когорті хворих із 1-5-ю стадіями хронічної ниркової недостатності незалежно від ступеня ниркової дисфункції [16], у зв'язку з чим вимагає вирішення питання, чи може бути підвищення рівня адипонектину компенсаторною відповіддю на прозапальні ефекти пептидів грануліну, що утворюється з програнуліну локально в жировій тканині. Дотепер остаточно не визначено також роль власно програнуліну в метаболічному стані та розвитку кардіоваскулярних ускладнень у хворих на ЦД2.

Метою дослідження було виявлення зв'язків між рівнями програнуліну та широким спектром про- й антиатерогенних чинників у хворих на цукровий діабет 2-го типу з надмірною масою тіла або ожирінням без хронічної ниркової недостатності.

Матеріали та методи

Динамічно обстежено 61 хворого на ЦД2 (ч./ж.: 34/27, тривалість захворювання 6,29 \pm 0,67 року) із субоптимальним або поганим глікемічним контролем (згідно з рекомендаціями NICE, 2014), із

надмірною масою тіла або ожирінням, з обтяженістю ішемічною хворобою серця в 35 випадках, гіпертонічною хворобою в 46 випадках (їх поєднання верифіковано в 32 осіб). Крім того, діагностовано значну кількість діабетичних мікроангіопатій, зокрема ретинопатію — в 50 випадках, нефропатію (без проявів хронічної ниркової недостатності) — в 11 випадках. Антидіабетична терапія включала пероральні цукрознижувальні препарати — сульфаніламід, бігуаніди або їх поєднання. Біохімічні та гормональні дослідження проведено на базі Національного інституту охорони громадського здоров'я та екології (м. Білтховен, Нідерланди). Контрольну групу склали 12 здорових осіб відповідного віку. На додаток до загальноприйнятого лабораторного дослідження спектрофотометрично, хроматографічно та імуноферментно в сироватці/плазмі крові або в еритроцитах визначали низку показників, які характеризують ІР, оксидативний стрес, антиоксидантний захист і системне запалення (цитокіни, адипоцитокіни та білки гострої фази).

Активність глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, супероксиддисмутази (СОД) і кількість загального глутатіону в еритроцитах визначали за допомогою комерційних наборів Randox і Ransod (Randox Laboratories Ltd, Велика Британія). Вміст відновленого та окисленого глутатіону в еритроцитах оцінювали колориметрично. Рівень вільних жирних кислот (ВЖК) вимірювали з використанням набору Wako Diagnostics (США).

Із використанням імуноферментних методів відповідно до інструкцій виробника було визначено такі параметри: високочутливий С-реактивний протеїн (вчСРП, Roche Diagnostics, Швейцарія), ІЛ-6, ЧНП- α (R&D Systems, Велика Британія), резистин, остеопротегерин (RayBiotech, США), ретинол-зв'язуючий протеїн 4 (ICL, США), лептин, програнулін, васпін, оментин-1 (Biovendor, Чеська Республіка), адипонектин загальний та адипонектин із високою молекулярною вагою (ВМВ) (ALPCO Diagnostics, США), інсулін (DRG, Німеччина). ІР оцінювали за індексом НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance) [17], чутливість до інсуліну визначали за QUICKI (Quantitative Insulin Check Index) [18]. Статистичний аналіз проводили за програмним комплексом SPSS, версія 13. Результати наведено як середньоарифметичну зі статистичною похибкою. Нормальність розподілу кількісних перемінних визначили за допомогою критерію Колмогорова-Смирнова. Для порівняння показників, які характеризуються нормальним розподілом, застосували непарний двобічний t-критерій Стью-

дента, для порівняння перемінних із вільним розподілом — U-критерій Манна-Уїтні. Для верифікації зв'язку між показниками використано рангову кореляцію Спірмена. Перевірку нульових гіпотез проведено на рівні значущості $p \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення

В обстежених хворих на ЦД2 поза залежністю від наявності ускладнень порівняно до контрольних здорових осіб відповідного віку визначено вірогідну гіперглікемію, дисліпідемію (гіпертригліцеридемія, знижений рівень ХС ЛПВЩ, підвищений рівень ВЖК), ІР (суттєве підвищення інсулінемії натще, індексу НОМА-ІР, зниження QUICKI та рівня загального й високомолекулярного адипонектину в циркуляції), посилення перекисного окиснення ліпідів (зниження активності глутатіонредуктази, а також загального та відновленого глутатіону в еритроцитах) і хронічне запалення (підвищення рівнів вчСРП, ЧНП- α , феритину та остеопротегерину в циркуляції) (табл.). Рівні креатиніну та загального білірубіну в пацієнтів були в межах норми ($103,15 \pm 2,18$ мкмоль/л і $9,45 \pm 0,41$ мкмоль/л відповідно).

В обстежених хворих на ЦД2 без проявів хронічної ниркової недостатності не відзначено статеві розбіжності або вірогідних змін рівнів програнуліну в циркуляції порівняно з показниками контрольної групи практично здорових осіб відповідного віку (див. табл.). За цих умов було верифіковано низку функціональних асоціацій, що відображають регуляцію синтезу та секреції програнуліну поряд із його метаболічними ефектами. Так, визначена кореляція з рівнями лептину сироватки ($r=0,245$; $p=0,038$) у хворих на ЦД2 із надмірною масою тіла або ожирінням засвідчує зв'язок програнуліну з жировою тканиною, а пряму та високозначущу кореляцію з ХС ЛПВЩ ($r=0,329$; $p=0,005$), найімовірніше, обумовлено тим, що за нормальних умов апопротеїн А-І, який входить до складу ЛПВЩ, виконує важливу захисну функцію шляхом зв'язування програнуліну та запобігання його протеолізу протеазами нейтрофілів і макрофагів [8].

Із прозапальною конверсією програнуліну в пептиди грануліну, ймовірно, пов'язано і його зворотну кореляцію з антиоксидантним ферментом еритроцитів — СОД ($r= -0,259$; $p=0,028$), який інактивує супероксиданіон-радикал, що у великій кількості вивільнюють вищезазначені клітини імунної системи. Крім того, не виключено активуючий вплив оксидативного стресу на процеси транскрипції гена та дозрівання поліпептиду про-

Оригінальні дослідження

Таблиця. Клініко-біохімічна характеристика обстежених

Показник, одиниця виміру	Хворі на цукровий діабет 2-го типу, n=61			Контрольна група, n=12	Вірогідності різниц, р
	Хворі на цукровий діабет 2-го типу, n=61	Контрольна група, n=12	Вірогідності різниц, р		
Вік, роки	53,93±1,20	53,80±0,48	>0,05		
Індекс маси тіла, кг/м ²	32,68±0,77	26,80±0,76	<0,001		
Об'єм талії / об'єм стегон	0,90±0,01	0,78±0,01	<0,001		
Систолічний тиск, мм рт.ст.	143,22±3,10	123,36±5,20	<0,001		
Діастолічний тиск, мм рт.ст.	89,56±2,04	79,42±3,41	<0,001		
Глюкоза, ммоль/л	8,97±0,37	5,21±0,11	<0,001		
НbA1c, %	7,80±0,18	6,20±0,19	<0,0001		
Інсулін, пмоль/л	131,72±11,57	85,21±8,00	<0,001		
НОМА-ІА-індекс, ум. од.	8,01±0,76	3,06±0,28	<0,0001		
ОЛСКІ, ум. од.	0,47±0,01	0,56±0,01	<0,0001		
Тригліцериди, ммоль/л	3,78±0,80	1,56±0,20	<0,05		
Вільні жирні кислоти, ммоль/л	1,19±0,07	0,70±0,06	<0,001		
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,98±0,04	1,51±0,09	<0,0001		
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,27±0,15	3,84±0,30	>0,05		
Високочувливий С-реактивний протеїн, мг/л	7,16±2,12	3,36±0,91	0,1<р<0,05		
Чинник некрозу пухлин α, нг/л	3,29±0,71	1,73±0,46	<0,05		
Інтерлейкін-6, нг/л	10,06±1,37	3,37±0,83	<0,02		
Інтерлейкін-1β, нг/л	0,17±0,07	0,11±0,02	>0,05		
Ферлін, мкг/л	151,75±20,32	32,47±12,71	<0,001		
Трансферин, г/л	2,89±0,05	2,92±0,14	>0,05		
Гаптоглобін, г/л	1,54±0,06	1,24±0,13	>0,05		
Програулін, нг/мл	29,23±0,72	29,83±2,21	>0,05		
Ретинол-зв'язуючий протеїн 4, мг/л	33,38±1,34	23,01±1,82	<0,05		
Летин, мкг/л	64,08±7,75	11,52±1,87	<0,001		
Вагліп, мкг/л	0,62±0,28	0,21±0,06	<0,05		
Фетун-А, мг/л	125,94±4,06	103,11±4,44	<0,001		
Оментин-1, мкг/л	511,67±22,50	515,78±44,93	>0,05		
Остеопрогерин, нг/л	423,23±25,28	312,56±24,78	<0,002		
Резистин, нг/мл	4,71±0,32	4,02±0,28	0,1<р<0,05		
Загальний адипонектин, мг/л	5,96±0,34	11,81±1,35	<0,0001		
Адипонектин високої молекулярної маси, мг/л	2,70±0,20	6,78±1,05	<0,0001		
Глуатіонпероксидаза, КОд/л	13,93±0,31	14,04±0,84	>0,05		
Глуатіонредуктаза, КОд/л	1,52±0,04	1,95±0,20	<0,05		
Супероксиддисмутаза, КОд/л	640,43±17,19	578,17±59,29	>0,05		
Загальний глуататон, мкмоль/ммоль Нb	39,10±2,50	67,38±7,31	<0,0001		
Відновлений глуататон, мкмоль/ммоль Нb	29,80±2,15	50,52±4,44	<0,0001		

грануліну. З іншого боку, асоціацію з ІЛ-6 ($r=0,259$; $r=0,028$) можна пояснити наявністю такого регуляторного елемента в промоторній зоні гена програнуліну, як чинник відповіді ІЛ-6 [4], а також можливим прозапальним виглядом гранулінових доменів [11], аналогічним спостереженому в низці досліджень для ІЛ-8 [1, 7, 19].

На відміну від інших дослідників [15, 20], ми не виявили статистично значущих кореляційних зв'язків ширкуляторних рівнів програнуліну з такими характеристиками ЦД2 та/або ожиріння, як глікемія натще, індекс маси тіла, об'єм талії / об'єм стегон, ТГ, загальний холестерин і холестерин ліпопротеїнів низької щільності, артеріальний тиск, параметри хронічного запалення та адипонектин.

Пивертають увагу визначені прямі асоціації нормальних рівнів програнуліну з показниками інсуліну натще ($r=0,380$; $r=0,016$) і медіагобулу інсулінового рецептора [21-23], та прозапальним ретинол-зв'язуючим протеїном 4 ($r=0,319$; $r=0,006$) [6], а також новітнім маркером макросудинних ускладнень — остеопрогерином ($r=0,419$; $r<0,001$; **рис.**) [24-26], які свідчать на користь думки щодо проагерогенного характеру впливів програнуліну (можливо, лише за рахунок пропорційної кількості гранулінів, які з нього утворюються на тлі загального процесу) у хворих на ЦД2.

Отже, отримані результати дозволяють стверджувати, що циркуляторні рівні програнуліну у хворих на ЦД2 із надмірною масою тіла або ожирінням без хронічної ниркової недостатності не зазнають суттєвих змін порівняно з показниками здорових осіб. Водночас виявлені прямі кореляційні зв'язки з маркерами атерогенезу (гіперінсу-

Рис. Кореляційний зв'язок циркуляторних рівнів програнуліну та остеопрогерину в обстежених хворих на цукровий діабет 2-го типу ($k=75$).

лінемія, фетуїн-А, ретинол-зв'язуючий протеїн 4, остеопротегерин) дозволяють припустити проатерогенний характер впливу програнуліну, більшою мірою або виключно за рахунок дії продуктів його протеолізу — прозапальних пептидів грануліну у хворих на ЦД2. У зв'язку з вищевказаним можна пояснити статистично незмінні рівні програнуліну в циркуляції його посиленням протеолітичним розпадом або виснаженням резервів синтезу в умовах метаболічного дисбалансу (глюко- та ліпотоксичність, оксидативний стрес) внаслідок тривалої наявності ЦД2 і недостатньої його компенсації. Отримані результати засвідчують функціональне переважання прозапальних ефектів продуктів протеолізу програнуліну в патологічних умовах, притаманних ЦД2, що вимагає врахування наявної кількості гранулінів для коректного відокремлення самостійної ролі цього адипокіну.

Висновки

1. В обстежених хворих на цукровий діабет 2-го типу без хронічної ниркової недостатності не спостерігалось суттєвих змін концентрації циркулюючого програнуліну, як і його функціональних зв'язків із параметрами вуглеводного/ліпідного дисметаболізму та хронічного запалення.
2. Верифіковано значущу пряму кореляцію нормальних рівнів програнуліну з підвищеними рівнями новітніх чинників/маркерів атерогенезу (остеопротегерину, фетуїну-А, ретинол-зв'язуючого протеїну 4), що може бути наслідком проатерогенного впливу продуктів протеолізу цього адипокіну.
3. Визначені функціональні асоціації циркулюючого програнуліну засвідчують його можливу подвійну роль в умовах дисметаболізму та прозапального стану у хворих на цукровий діабет 2-го типу, а також недостатню інформативність як самостійного маркера кардіоваскулярного ризику.

Acknowledgements. Роботу виконано в рамках договору про сумісну наукову діяльність без взаємних фінансових зобов'язань між Харківською академією післядипломної освіти, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» та Національним інститутом охорони громадського здоров'я та екології, м. Білтховен, Нідерланди (узгодження б/н RIVM від 18.10.2008 р.) «Адипоцитокіни та патерн чутливості до інсуліну у хворих на цукровий діабет 2-го типу, що лікувалися n-3 поліненасиченими жирними кислотами».

Список використаної літератури

1. Toh H., Chitramuthu B.P., Bennett H.P., Bateman A. Structure, Function, and Mechanism of Progranulin; the Brain and Beyond // *J. Mol. Neurosci.* 2011, 45, 538-548.
2. Zanocco-Marani T., Bateman A., Romano G. et al. Biological activities and signaling pathways of the granulin/epithelin precursor // *Cancer. Res.* 1999, 59, 5331-5340.
3. Daniel R., Daniels E., He Z., Bateman A. Progranulin (acroganin/PC cell-derived growth factor/granulin-epithelin precursor) is expressed in the placenta, epidermis, microvasculature, and brain during murine development // *Dev. Dyn.* 2003, 227, 593-599.
4. Bhandari V., Bateman A. Structure and chromosomal location of the human granulin gene // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1992, 188, 57-63.
5. Tolkatheev D., Malik S., Vinogradova A. et al. Structure dissection of human progranulin identifies well-folded granulin/epithelin modules with unique functional activities // *Protein. Sci.* 2008, 17, N 4, 711-724.
6. Bluher M. Adipokines — removing road blocks to obesity and diabetes therapy // *Mol. Metab.* 2014, 3, N 3, 230-40.
7. Zhu J., Nathan C., Jin W. et al. Conversion of proepithelin to epithelins: roles of SLPI and elastase in host defense and wound repair // *Cell.* 2002, 111, 867-878.
8. Okura H., Yamashita S., Ohama T. et al. HDL/apolipoprotein A-I binds to macrophage-derived progranulin and suppresses its conversion into proinflammatory granulins // *J. Atheroscler. Thromb.* 2010, 17, 568-577.
9. Pickford F., Marcus J., Camargo L.M. et al. Progranulin is a chemoattractant for microglia and stimulates their endocytic activity // *Am. J. Pathol.* 2011, 178, 284-295.
10. Youn B.S., Bang S.I., Kloting N. et al. Serum progranulin concentrations may be associated with macrophage infiltration into omental adipose tissue // *Diabetes.* 2009, 58, N 3, 627-636.
11. Matsubara T., Mita A., Minami K. et al. PGRN is a key adipokine mediating high fat diet-induced insulin resistance and obesity through IL-6 in adipose tissue // *Cell Metab.* 2012, 15, 38-50.
12. Kloting N., Fasshauer M., Dietrich A. et al. Insulin-sensitive obesity // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010, 299, E506-E515.
13. Tonjes A., Fasshauer M., Kratzsch J. et al. Adipokine pattern in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in comparison to normal glucose tolerance and diabetes // *PLoS ONE.* 2010, 5, e13911.
14. Bluher M., Rudich A., Kloting N. et al. Two patterns of adipokine and other biomarker dynamics in a long-term weight loss intervention // *Diabetes Care.* 2012, 35, N 2, 342-349.
15. Qu H., Deng H., Hu Z. Plasma progranulin concentrations are increased in patients with type 2 diabetes and obesity and correlated with insulin resistance // *Mediators Inflamm.* 2013, 2013, Article ID 360190, 6 p.
16. Richter J., Focke D., Ebert T. et al. Serum levels of the adipokine progranulin depend on renal function diabetes // *Diabetes Care.* 2013, 36, N 2, 410-414.
17. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia.* 1985, 28, 412-419.
18. Katz A., Nambi S.S., Mather K. et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans // *J Clin. Endocrinol. Metabol.* 2000, 85, 2402-2410.
19. He Z., Ong C.H.P., Halper J., Bateman A. Progranulin is a mediator of the wound response // *Nat. Med.* 2003, 9, 225-229.
20. Flehmig G., Scholz M., Kloting N. et al. Identification of adipokine clusters related to parameters of fat mass, insulin sensitivity and inflammation // *PLoS One.* 2014, 9, N 6, e99785.
21. Mathews S.T., Chellam N., Srinivas P.R. et al. Alpha2-HSG, a specific inhibitor of insulin receptor autophosphorylation, interacts with the insulin receptor // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2000, 164, 87-98.
22. Hennige A.M., Staiger H., Wicke C. et al. Fetuin-A induces cytokine expression and suppresses adiponectin production // *PLoS One.* 2008, 12, N 3, e1765.

Оригінальні дослідження

23. Горшунська М.Ю., Караченцев Ю.І., Кравчун Н.О. та ін. Біологічна роль фетуїну-А та його потенційне значення для прогнозу кардіоваскулярного ризику у хворих на цукровий діабет 2-го типу (огляд літератури та власні результати) // Укр. Біохім. Журн. 2013, 85, N 3, 5-16.
24. Xiang G.D., Xu L., Zhao L.S. et al. The relationship between plasma osteoprotegerin and endothelium dependent arterial dilatation in type 2 diabetes // *Diabetes*. 2006, 55, 2126-2131.
25. Gorshunskaya M., Karachentsev Y., Jansen E. et al. Association of retinol binding protein 4 and osteoprotegerin in patients with type 2 diabetes mellitus: relation to insulin resistance // *Diabetologia*. 2011, 54, Suppl. 1, S300.
26. Горшунська М.Ю. Підвищені циркуляторні рівні остеопротегерину у хворих на цукровий діабет 2 типу: асоціація з параметрами метаболічного та гормонального дисбалансу, проявами судинних ускладнень // Пробл. Ендокрин. Патол. 2012, N 1, 5-15.

(Надійшла до редакції 28.08.2015 р.)

Програнулін у больних сахарним діабетом 2-го типу без хронічної ниркової недостаточності: асоціація з про-/антиатерогенними факторами

М.Ю. Горшунська

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Резюме. Програнулін — багатофункціональний гормон і плуріпотентний фактор росту, зв'язаний з імунним відповім, а продукти його протеоліза — пептиди грануліна грають про-воспалительну роль. **Цель:** виявити зв'язи між рівнями програнуліна і широким спектром про-/антиатерогенних факторів у больних сахарним діабетом 2-го типу (СД2) без хронічної ниркової недостаточності. **Методи.** Обстежено 61 больна СД2 (м./ж.: 34/27) з субоптимальним або поганим глікемічним контролем, з надмірною масою тіла або ожирінням. Контрольна група: 12 здорових осіб відповідного віку. Визначили показники ІР, оксидативного стресу і системного запалення, в тому числі адіпокіни. **Результати.** У обстежених больних СД2 виявлені нормальні рівні програнуліна, які прямо корреливали з рівнями проатерогенного остеопротегерину, фетуїну-А і ретинол-зв'язуючого протеїну 4. Не виявлено

корреляцій програнуліна з параметрами глюко-/ліпидометаболізму і хронічного запалення. **Вывод.** Результати свідчать про можливість подвійної ролі програнуліна в умовах дисметаболізму і провоспалительного стану у больних СД2, а також про його обмежену інформативність як самостійного маркера кардіоваскулярного ризику і метаболічних порушень, притаманних СД2.

Ключевые слова: програнулін, сахарний діабет 2-го типу, атерогенез.

Progranulin in Type 2 diabetes patients without chronic renal insufficiency: association with pro-/antiatherogenic factors

M.Y. Gorshunskaya

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Summary. Progranulin is multifunctional and pluripotent hormone and growth factor associated inter alia with the immune response, and its proteolysis products — peptides of granulin, play a proinflammatory role. **Objective:** To identify the links between progranulin levels and wide range of pro-/antiatherogenic factors in patients with type 2 diabetes mellitus (T2D) without chronic renal insufficiency. **Methods.** The study involved 61 T2D patients (m/f: 34/27) with suboptimal or poor glycemic control, with overweight or obesity. Control group: 12 healthy age-matched individuals. Parameters of insulin resistance, oxidative stress and systemic inflammation including adipokines were determined. **Results.** We revealed normal levels of progranulin, which directly correlated with the levels of proatherogenic osteoprotegerin, fetuin A and retinol binding protein-4 in T2D patients. There was no correlation between progranulin and gluco-/lipodysmetabolic parameters and chronic inflammation. **Conclusion.** The results show a possible dual role for progranulin in conditions of dysmetabolic and proinflammatory state in T2D patients and its low informativity as an independent marker of cardiovascular risk and metabolic disorders appropriate for T2D.

Keywords: progranulin, type 2 diabetes mellitus, atherogenesis.