РЕТИНОЛ-СВЯЗЫВАЮЩИЙ БЕЛОК КАК МАРКЕР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ

Васюк Ю. А., Садулаева И. А., Ющук Е. Н., Трофименко О. С., Иванова С. В.

Цель. Изучение влияния ретинол-связывающего белка, синтезируемого жировой тканью, на клиническое течение и прогноз при артериальной гипертензии (АГ).

Материал и методы. Обследовано 168 пациентов с АГ 1-3 степени. Протокол обследования включал общее клиническое обследование (при включении, а также через 1, 4 и 9 мес.) с анализом жалоб, данных анамнеза, объективного и дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследования. У 78 пациентов из числа включенных в исследование был определен уровень ретинол-связывающего белка RBP4 в сыворотке крови.

Результаты. Повышенный уровень ретинол-связывающего белка RBP4 имел достоверную прямую связь с возрастом, индексом массы тела, длительностью АГ, повышенным уровнем мочевой кислоты, показателями скорости пульсовой волны, эндогенным нитритом. Только в группе с повышенным уровнем RBP4 отмечено наличие острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе и ожирение III ст.

Динамика уровня ретинол-связывающего белка RBP4 в процессе 9-месячного лечения в зависимости от кардиометаболического риска имела некоторые особенности: при включении в исследование в группе пациентов с высоким кардиометаболическим риском был отмечен достоверно повышенный уровень RBP4 в сравнении с группами пациентов с низким и средним кардиометаболическим риском.

Заключение. Показано, что повышение показателя ретинол-связывающего белка ассоциировалось с высоким кардиометаболическим риском и неблагоприятным прогнозом.

Российский кардиологический журнал 2018, 4 (156): 14–18
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-14-18

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, ретинол-связывающий белок RBP4, кардиометаболический риск.

ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия.

Васюк Ю. А. — д.м.н., зав. кафедрой клинической функциональной диагностики, Садулаева И. А.* — к.м.н., доцент кафедры клинической функциональной диагностики, Ющук Е. Н. — д.м.н., профессор кафедры клинической функциональной диагностики, Трофименко О. С. — к.м.н., ассистент кафедры клинической функциональной диагностики, Иванова С. В. — д.м.н., профессор кафедры клинической функциональной диагностики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
sadvas@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, АД — артериальное давление, ЭД — эндотелиальная дисфункция, ИМ — инфаркт миокарда, СД2 — сахарный диабет 2 типа, NO — оксид азота, RBP4 — ретинол-связывающий белок 4, ИР — инсулинорезистентность, ИМТ — индекс массы тела, ОХС общий холестерин, ХС-ЛПВП — холестерин липопротеиды высокой плотности, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды, ЭТ-1 — эндотелин 1, КМР — кардиометаболический риск.

Рукопись получена 08.12.2017
Рецензия получена 11.01.2018
Принята к публикации 15.02.2018

RETINOL BINDING PROTEIN AS A MARKER OF CARDIOVASCULAR RISK IN ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY

Vasyuk Yu. A., Sadulaeva I. A., Yushchuk E. N., Trofimenko O. S., Ivanova S. V.

Aim. To assess the influence of retinol-binding protein synthetized by adipose tissue, on clinical course and prognosis of arterial hypertension (AH).

Material and methods. Totally, 168 patients included, with AH of 1-3 grade. Study protocol included general clinical investigation (at inclusion, in 1, 4 and 9 months) with analysis of complaints, anamnesis, physical examination, additional laboratory and instrumental methods. In 78 patients among the included, the level of retinol-binding protein RBP4 was measured in blood serum.

Results. Increased level of RBP4 correlated significantly with the age, body mass index, duration of AH, raised level of uric acid, pulse wave velocity signs, endogenic nitrite. Only in the group with raised RBP4 there was stroke anamnesis noted, and obesity of III grade.

Dynamics of the level of RBP4 during 9 months treatment, depending on cardiometabolic risk, showed some specifics: at inclusion, in the group with high cardiometabolic risk there was significantly increased RBP4 comparing to the groups of patients with low and moderate cardiometabolic risk.

Conclusion. Increased level of retinol-binding protein is associated with higher cardiometabolic risk and adverse prognosis.

Russ J Cardiol 2018, 4 (156): 14–18
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-14-18

Key words: arterial hypertension, obesity, retinol-binding protein RBP4, cardiometabolic risk.

A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD), Moscow, Russia.

Ожирение, по экспертным оценкам, приводит к увеличению риска сердечно-сосудистой смертности в 4 раза и смертности в результате онкологических заболеваний в 2 раза [1, 2].

Накопление в организме жировой ткани приводит к активации липолиза, высвобождению свободных жирных кислот, которые уменьшают утилизацию глюкозы в печени и повышают секрецию инсулина, что приводит к компенсаторной гиперинсулинемии. Последняя активизирует симпатическую нервную систему, способствуя развитию сосудистого спазма, пролиферации гладкомышечных клеток и гипертрофии сосудистой стенки, задержке натрия, снижению почечного кровотока и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Кроме того, при ожирении увеличивается продукция адипоцитами ангио-

тензиногена с последующим образованием ангиотензина I и его конверсией в ангиотензин II — мощный вазоконстриктор, способствующий развитию АГ [3].

В настоящее время известно, что жировая ткань является не просто пассивным хранилищем энергетического материала, а представляет собой активный эндокринный и паракринный орган, который вырабатывает большое количество биологически активных соединений, влияющих на сердечно-сосудистую систему [4]. Ретинол-связывающий белок (RBP4) — один из пептидов, синтезирующийся в жировой ткани, единственный циркулирующий в кровотоке специфический транспортный белок, функцией которого является доставка витамина А к тканям-мишеням. Он играет ключевую роль в развитии описанной выше инсулинорезистентности, модулирует гомеостаз глюкозы и ослабляет чувствительность к инсулину. Повышение уровня RBP4 в сыворотке крови приводит к системной инсулинорезистентности, тогда как его снижение усиливает действие инсулина. Ретинол-связывающий белок RBP4 вносит свой вклад в патогенез сахарного диабета 2 типа (СД2), а его снижение может быть новой стратегией в комплексной терапии этого заболевания. Таким образом, определение уровня RBP4 в сыворотке может быть полезным для понимания нарушений метаболизма при артериальной гипертензии (АГ) и ожирении [5].

Американские ученые из медицинской школы Гарварда пришли к выводу, что по уровню ретинол-связывающего белка RBP4, продуцируемого адипоцитами, можно определить риск и оценить возможность прогрессирования инсулинорезистентности, СД2 и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний [6].

Изучение дополнительных факторов риска и маркеров неблагоприятного прогноза у данной категории пациентов представляется чрезвычайно важным для ранней диагностики сердечно-сосудистых осложнений и их адекватной медикаментозной и немедикаментозной коррекции [7].Целью исследования явилось уточнение роли ретинол-связывающего белка 4 в оценке кардиометаболического риска (КМР) у пациентов с АГ с ожирением и определение его прогностической ценности.

Материал и методы

В исследование были включены 168 пациентов в возрасте 30-60 лет, с АГ 1-3 степени, из них 17 (10%) не лечились, остальные регулярно принимали антигипертензивные препараты, назначенные в поликлинике: 117 (70%) пациентов принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в сочетании с различными препаратами, 34 (20%) — бета-блокаторы или антагонисты кальция с мочегонными средствами.

У 108 пациентов выявлено ожирение 1-3 степени. Группу сравнения при включении составили 60 пациентов без ожирения, сопоставимого возраста, имеющие АГ 1-3 степени. Всем пациентам проводили общее клиническое обследование (при включении, а также через 1, 4 и 9 мес.) с анализом жалоб, данных анамнеза, объективного и дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследования.

На основании анамнестических данных выявляли такие факторы риска АГ и ишемической болезни сердца (ИБС), как курение, ожирение, снижение физической активности, дислипидемия, гиперхолестеринемия, отягощенная наследственность, СД2. Оценивали длительность, стадию и степень АГ, поражение органов-мишеней и сопутствующие заболевания.

Для определения КМР при ожирении использовались национальные клинические рекомендации по диагностике, лечению, профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний 2017г [8]. У всех лиц, отвечающих антропометрическим критериям диагностики избыточного веса или ожирения, суммарный сердечно-сосудистый риск оценивался по шкале SCORE, а КМР с использованием шкалы CMDS, в которую входит оценка индекс массы тела (ИМТ), наличие ассоциированных с ожирением заболеваний, наличие, и степень выраженности осложнений, связанных с ожирением.

При объективном исследовании оценивали общее состояние больных, измеряли артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений, рост, массу тела, объем талии и бедер, вычисляли ИМТ по индексу Кетле [масса тела (кг)/рост ($м^2$)]. Всем пациентам проводилось биохимическое исследование крови: определялся уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой (ХС-ЛПВП) и низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицеридов (ТГ), глюкозы, мочевой кислоты.

Определение уровня ЭТ-1, RBP4 и концентрации нитратов сыворотке крови было выполнено методом иммуноферментного анализа (ELISA) на диагностических наборах “ENDOTHELIN (1-21)” (Bimedica), “Human RBP4 Competitive” (Invitrogen), “Total NO/Nitrite/Nitrate” (R&D Systems), в лаборатории ФГБУ “НМИЦ эндокринологии” Минздрава России.

Измерение скорости распространения пульсовой волны (PWV — pulse wave velosity) осуществлялось с помощью прибора Pulse Trace PWV (Micro Medical, United Kingdom).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в системе статистического анализа Statistica (пакет прикладных программ Statistica фирмы StstSoft Inc, США, версия 6.0).

Результаты

Средний возраст больных составил 53 (47-60) года. АГ 1 степени выявлена у 127 (76%) пациентов, 2 сте-

Таблица 1

Общая характеристика пациентов при включении в исследование в зависимости от уровня ретинол-связывающего белка RBP4

Показатели		Нормальный уровень RBP4 (n=11)	Повышенный уровень RBP4 (n=67)
Возраст, лет		45 (41-49)	55 (48-60)*
Масса тела, кг		90 (71-108)	95 (85-107)
ИМТ, кг/м^2		32 (28-34)	33 (30-37)*
Объем талии, см		103 (93-108)	104 (96-116)
Ожирение		8 (73%)	52 (78%)
Степень ожирения	1-я	6 (55%)	25 (37%)
	2-я	2 (18%)	17 (25%)
	3-я	0	10 (15%)*
Длительность АГ, лет		4 (2-10)	10 (5-20)*
Среднесуточное САД, мм рт.ст.		132 (124-138)	136 (126-145)*
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.		81 (75-85)	79 (74-85)
НТкУ		6 (55%)	34 (51%)
Длительность НТкУ, лет		1 (0-2)	0 (0-1)
Сахарный диабет 2 типа		0	13 (19%)*
Физическая активность	низкая	4 (36%)	30 (45%)
	умеренно сниженная	1 (9%)	19 (28%)
	средняя	6 (55%)	18 (27%)
ОНМК в анамнезе		0	3 (5%)
Шкала SCORE, %		1 (1-1)	2 (1-4)*
МАУ, г/л		0,3 (0,15-0,3)	0,3 (0,15-1,0)
Мочевая кислота, мкмоль/л		280 (261-342)	361 (300-419)*
Глюкоза, ммоль/л		5,6 (5,3-6,1)	6,0 (5,4-6,8)
Общий холестерин, ммоль/л		5,5 (4,7-7,0)	5,4 (4,9-6,1)
ХС-ЛПНП, ммоль/л		3,5 (2,9-4, 4)	3,5 (2,8-4,0)
Триглицериды, ммоль/л		1,47 (1,31-1,88)	1,4 (1,13-2,0)
Эндотелин, фмоль/мл		0,4 (0,3-0,6)	0,46 (0,3-2,7)
NO общий, мкмоль/л		27,4 (22,8-43,8)	31,6 (24,4-39,2)
Эндогенный нитрит, мкмоль/л		0,7 (0,7-1,0)	4,2 (2,6-4,4)*
Нитрат, мкмоль/л		26,7 (21,8-43)	28,8 (21-41,4)
СПВ м/с		6,5 (6,0-8,6)	9,3 (6,6-12,1)*

Примечание: * — p <0,05 при сравнении между группами.

Сокращение: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

пени — у 26 (15%), 3 степени — у 2 (1%), изолированная систолическая артериальная гипертензия (ИСАГ) — у 13 (8%) пациентов. Длительность АГ составляла 7 (3-15) лет.

Факторы риска ИБС выявлены у 122 (77%) больных. В том числе, курение у 50 (30%), ожирение у 108 (64%), нарушение толерантности к глюкозе у 73 (43%), СД 2 типа у 25 (15%), гиперхолестеринемия или дислипидемия отмечена у 121 (72%) больного; гиподинамия — у 71 (42%) пациента.Среди пациентов с ожирением 1 степень отмечена у 66 (61%), 2 степень — у 28 (26%), 3 степень — 14 (13%).

Определение уровня ретинол-связывающего белка RBP4 в сыворотке крови было выполнено у 78 (46%) пациентов, в т.ч. с ожирением у – 61 (78%) и без него — у 17 (22%), из них у 67 пациентов этот показатель был выше контрольного значения 21,4 мкг/мл, а у 11 — ниже.

Как следует из таблицы 1, повышенный уровень ретинол-связывающего белка RBP4 имел достоверную прямую связь с возрастом, ИМТ, длительностью АГ, повышенным уровнем мочевой кислоты, показателями скорости пульсовой волны, эндогенным нитритом. Только в группе с повышенным уровнем RBP4 отмечено наличие острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе и ожирение III ст.

Уровень ретинол-связывающего белка RBP4 сопоставлялся с клиническим течением АГ, в частности, с достижением целевых уровней АГ (≤140/90 мм рт.ст.) при включении в исследование. АД эффективно контролировалось у 18 (26%) пациентов с ожирением и у 6 (18%) без ожирения. Все пациенты были разделены на четыре группы: в первую включены пациенты с контролируемой АГ в сочетании с ожирением (КАГ+О), во вторую — с неконтролируемой АГ и ожирением (НАГ+О), в третью — с контролируе-

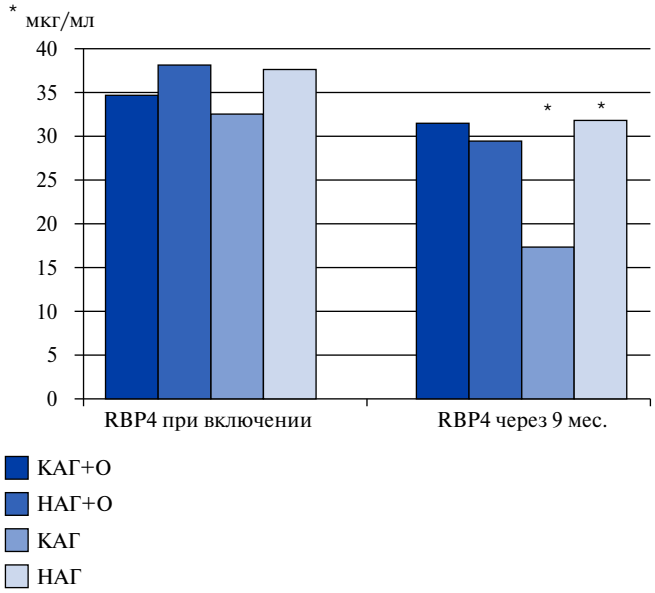

Рис. 1. Динамика уровня ретинол-связывающего белка RBP4 в исследуемых группах в зависимости от АД и ожирения в процессе 9-месячного антигипертензивного лечения.
Примечание: * — p<0,05, внутри группы.

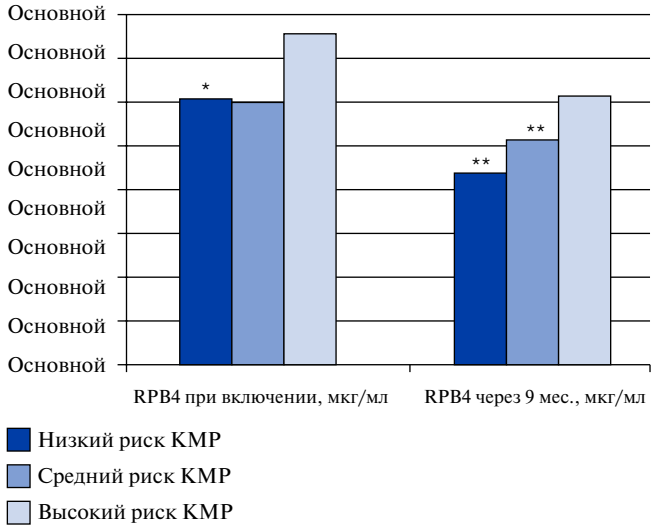

Рис. 2. Динамика уровня ретинол-связывающего белка RBP4 в зависимости от выраженности КМР.
Примечание: * — p<0,05, между группами, ** — p<0,05, внутри группы.

мой АГ без ожирения (КАГ) и в четвертую — с неконтролируемой АГ без ожирения (НАГ).

В процессе 9-месячной антигипертензивной терапии уровень ретинол-связывающего белка RBP4 уменьшался во всех группах, но достоверное его снижение было отмечено в группах с неконтролируемой АГ в сочетании с ожирением и контролируемой АГ без ожирения (рис. 1). Возможно, это было связано с более значимым снижением АД в этих группах в процессе 9-месячного лечения.

Динамика уровня ретинол-связывающего белка RBP4 (рис. 2) в процессе 9-месячного лечения в зависимости от КМР также имела некоторые особенности. Как следует из рисунка 2, при включении в исследование в группе пациентов с высоким КМР был отмечен достоверно высокий уровень RBP 4 в сравнении с группами пациентов с низким и средним КМР. Через 9 месяцев лечения этот показатель снизился во всех группах, но достоверно — лишь в группах с низким и средним КМР. При этом, в группе с высоким КМР, RBP4 имел лишь тенденцию к снижению. Таким образом, можно заключить, что высокий уровень ретинол-связывающего белка 4 может быть использован как маркер неблагоприятного прогноза, независимо от исходного уровня АД и степени его нормализации.

Обсуждение

Данные нашего исследования согласуются с результатами исследования Graham TE, et al. [9], которые обнаружили, что уровень ретинол-связывающего белка RBP4 в сыворотке крови коррелировал с выраженностью инсулинорезистентности у лиц с ожирением, нарушенной толерантностью к глюкозе и СД2, а также у лиц без ожирения и СД2, но с отягощенным семейным анамнезом по этому заболеванию. Повышенный уровень ретинол-связывающего белка RBP4 ассоциировался и с другими компонентами метаболического синдрома, такими как повышенный индекс массы тела, повышенный уровень триглицеридов и пониженный уровень ХС-ЛПВП, а также повышенное АД. Физические нагрузки (60 минут 3 раза/нед.) приводили к снижению уровня ретинол-связывающего белка RBP4 у участников исследования.

В другом исследовании уровень ретинол-связывающего белка RBP4 в сыворотке крови был выше у пациентов с АГ и СД2, также отмечена положительная корреляционная его зависимость с ИМТ, уровнем глюкозы в крови, уровнем инсулина, уровнем ОХС и ХС-ЛПНП [10]. Однако в нашем исследовании не выявлена достоверная связь ретинол-связывающего белка RBP4 с ОХС и ХС-ЛПНП.

В доступной литературе нам не удалось найти исследования, определяющие взаимосвязь оксида азота, эндогенного нитрита, нитрата с повышением уровня RBP4. В нашем исследовании повышение ретинол-связывающего белка RBP4 коррелировало с увеличением эндогенного нитрита. Повышение его синтеза эндотелиальными клетками может быть связано с наличием у наших пациентов таких факторов риска атеросклероза, как СД2, артериальная гипертония, гиперхолестеринемия. В нашем исследовании уровень ретинол-связывающего белка RBP4 коррелировал и со скоростью пульсовой волны, что также может указывать на взаимосвязь этого показателя

с атеросклерозом. Это предположение подтверждают другие исследования, в которых показано, что пациенты с атеросклерозом сонных артерий в сочетании с ИБС имели более высокие уровни ретинол-связывающего белка RBP4 [11].

Заключение

В соответствии с результатами нашего исследования, в полной мере согласующимися с немногочисленными литературными данными, высокий уровень ретинол-связывающего белка RBP4 можно использовать как маркер неблагоприятного прогноза у пациентов с АГ и ожирением. А поиск средств, направленных на его снижение может привести к созданию новых лекарственных препаратов для лечения инсулинорезистентности, метаболического синдрома и, следовательно, многих сердечно-сосудистых заболеваний второй половины жизни.

Ограничения исследования. Отсутствие группы контроля практически здоровых субъектов без ожирения и АГ не позволило в полной мере оценить влияние отдельных факторов риска и сопутствующих заболеваний на анализируемые показатели. Недостаточная статистическая мощность исследования по количеству включенных пациентов (n=78) ограничила оценку особенностей влияния отдельных классов антигипертензивных препаратов на уровень RBP4 в процессе лечения, а в совокупности с ограниченным периодом наблюдения (9 мес.), не позволила оценить значимость данного пептида для долгосрочного прогноза.

Литература

1. Jungheim ES, Travieso JL, Carson KR, Moley KH. Obesity and reproductive function. Obstetrics and gynecology clinics of North America. 2012; 39 (4): 479-93. DOI: 10.1016/j.ogc.2012.09.002.
2. Jiao L, Berrington de Gonzalez A, Hartge P, et al. Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer: a pooled study of seven prospective cohorts. Cancer Causes Control. 2010; 21 (8): 1305-14. DOI: 10.1007/s10552-010-9558-x. Epub 2010 Apr 10.
3. Delarue J, Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2007; 10 (2): 142-8. DOI: 10.1097/MCO.0b013e328042ba90.
4. Balarini C, Braga V. New Translational Insights on Metabolic Syndrome: Obesity, Hypertension, Diabetes and Beyond. Front. Phisiol. 2016; 10; 7: 229. DOI: 10.3389/fphys.2016.00229. eCollection 2016.
5. Se Eun Park, Nam Seok Lee, Ji Woo Park, et al. Association of urinary RBP4 with insulin. European Journal of Endocrinology. 2014; 171: 443-9. DOI: 10.1530/EJE-14-0247.
6. Moraes-Vieira PM, Yore MM, Dwyer PM, et al. RBP4 Activates Antigen-Presenting Cells, Leading to Adipose Tissue Inflammation and Systemic Insulin Resistance. Cell Metabolism. 2014; 19: 512-26. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.01.018.
7. Sadulaeva IA, Vasyuk YuA, Trofimenko OS, et al. Obesity in metabolic syndrome and renal dysfunction. Ter. archive. 2016; 88, 10: 93-8. (In Russ.) Садулаева И.А., Васюк Ю.А., Трофименко О.С. и др. Ожирение при метаболическом синдроме и почечная дисфункция. Тер. архив 2016; 88, 10: 93-8. DOI: 10.17116/terarkh201688693-98.
8. Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. THE CONCEPT OF NOVEL NATIONAL CLINICAL GUIDELINES ON OBESITY. Russian Journal of Cardiology. 2016; (4): 7-13. (In Russ.) Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О., и др. КОНЦЕПЦИЯ НОВЫХ НАЦИОНАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ОЖИРЕНИЮ. Российский кардиологический журнал. 2016; (4): 7-13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.
9. Graham TE, Yang Q, Blüher M, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. N Engl J Med. 2006, Jun 15; 354 (24): 2552-63. DOI: 10.1056/NEJMoa054862.
10 Gao S, Li M, Wang Z, et al. Serum levels of retinol-binding protein-4 and its association with metabolic syndrome in first-degree relatives of type 2 diabetes mellitus. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2009 Aug 11; 89 (30): 2129-33. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2009.30.013.
11. Nikolaos PE, Kadoglou NP, Lambadiari V, et al. The relationship of novel adipokines, RBP4 and omentin-1, with carotid atherosclerosis severity and vulnerability. Atherosclerosis. 2014; 5, 606-12. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.957.