

Taukaudu hormonu nozīmīgums vielmaiņas traucējumu progresēšanā un izplatības palielināšanā pacientiem ar pēcinfarkta kardiosklerozi, 2. tipa cukura diabētu un taukaino deģenerāciju

Pavlo Kravčuns,

(Павло Григорович Кравчун),
Dr.med., profesors, Ukrainas ZA akadēmiķis,
Harkovas Valsts medicīnas universitāte
(Харківський національний медичний
університет), 2. Iekšējās slimību katedras
vadītājs, Klīniskā imunoloģija un alergoloģija

Olga Kadikova

(Ольга Ігорівна Кадикова),
Harkovas Valsts medicīnas universitāte
(Харківський національний медичний
університет), 2. Iekšējās slimību katedra,
Klīniskā imunoloģija un alergoloģija

Īsumā

Sirds un asinsvadu slimības ir nozīmīga sabiedrības veselības problēma visās attīstītajās valstīs. Tas ir izaicinājums – noskaidrot šīs slimības patoģenētiskos mehānismus. Zinātnieku uzmanība pasaulē tiek vērsta uz hormonu lomu taukaudu vielmaiņas traucējumu attīstībā. Mūsu pētījuma mērķis bija izpētīt taukaudu hormonu lomu vielmaiņas traucējumu attīstībā un progresēšanā pacientiem ar pēcinfarkta kardiosklerozi, 2. tipa CD un taukaino deģenerāciju jeb steatozi.

Adipocitokīnu disbalansa attīstība pēcinfarkta kardiosklerozes gadījumā ir atkarīga no tā, vai ir 2. tipa diabēts un taukainā deģenerācija. Pacientiem ar pēcinfarkta kardiosklerozi, diabētu un taukaino deģenerāciju vaspina līmenis, iespējams, bija aptuveni 2 un 4,5 reizes lielāks nekā pacientiem salīdzinājuma grupā un kontroles grupā, bet omentīna līmenis, tieši pretēji, pacientiem šajā grupā bija 1,7 un 1,9 reizes zemāks nekā pacientu grupā bez vielmaiņas traucējumiem un kontroles grupā. Pacientiem ar pēcinfarkta kardiosklerozi diabēts ir lielāks taukaudu hormonu disbalansa riska faktors nekā taukainā deģenerācija. Pacientiem ar pēcinfarkta kardiosklerozi, 2. tipa cukura diabētu un taukaino deģenerāciju insulīna rezistences un taukainās deģenerācijas progresēšanu, visticamāk, rada vaspīna līmeņa paaugstināšanās un omentīna līmeņa pazemināšanās.

Mūsdienās visā pasaulē [16] un arī Ukrainā [1] novēro augstu saslimstības un mirstības rādītājus asinsrites sistēmas traucējumu dēļ. Līdztekus tam sirds un asinsvadu slimību biežums visu laiku pieaug. Vecs miokarda infarkts ir sirds išēmiskās slimības (KSS) visnopietnākā izpausme, kas, savukārt, ir visbiežākais nāves iemesls [22].

Esošās blakusslimības būtiski ietekmē pēcinfarkta perioda norisi. Visbūtiskākais sirds un asinsvadu slimību sarežģījumus rada 2. tipa cukura diabēts (CD) un taukainā deģenerācija [10]. Lai gan panākts pietie-

kams progress pēcinfarkta kardiosklerozes patoģenēzes, klīnisko izpausmju, diagnostikas un ārstēšanas izpētē pacientiem ar diabētu un taukaino deģenerāciju, daudzu zinātnieku uzmanības centrā ir šo traucējumu kopējie patoģenētiskie mehānismi, kas nosaka šo traucējumu un ar tiem saistīto komplikāciju progresēšanu un izplatības palielināšanos. Izraisošo mehānismu un faktoru identificēšanai ir būtiska klīniskā un sociālā nozīme, kas nosaka pareizu ārstēšanas izvēli un attiecīgo preventīvo pasākumu īstenošanu šiem pacientiem.

Nesen īpaša aktualitāte tika piešķirta adipocītu disfunkcijas jautājumam [3, 4, 21]. Pēdējos gados pieaug pētnieku interese par taukaudu hormonu (adipocitokīnu) lomu sirds un asinsvadu slimību attīstībā. Šo hormonu nozīmīgums ir redzams bioloģisko procesu norises diapazonā, jo īpaši enerģijas metabolisma regulācijā, neiroendokrīnajā aktivitātē, imūnfluorescences atbildes reakcijā [13]. Pašreiz jautājums par adipocitokīna lomu insulīna rezistences (IR) un hiperinsulinēmijas progresēšanā un izplatības palielināšanā pacientiem ar pēcinfarkta kardiosklerozi, 2. tipa CD un taukaino deģenerāciju nav līdz galam izpētīts.

Tas viss nosaka nepieciešamību padziļināti pētīt taukaudu hormonu – vaspīna un omentīna – lomu vielmaiņas traucējumu progresēšanā un izplatības palielināšanā pacientiem ar pēcinfarkta kardiosklerozi,

2. tipa CD un taukaino deģenerāciju. Tāds bija arī mūsu pētījuma mērķis.

Materiāli un metodes. Saskaņā ar pētījuma mērķi 295 pacientiem ar pēcinfarkta kardiosklerozi tika veikta pilnīga fiziska pārbaude. Pacienti bija saņēmuši terapiju Harkovas 27. klīnikā, Kardioloģijas un infarkta nodaļā, kas ir Ukrainas Veselības ministrijas Harkovas Valsts medicīnas universitātes Klīniskās imunoloģijas un alergoloģijas 2. Internās medicīnas nodaļas medicīniskās aprūpes bāze. Visi pacienti ar pēcinfarkta kardiosklerozi tika iedalīti grupās atkarībā no tā, vai ir 2. tipa CD (pirmā grupa, n = 68), taukainā deģenerācija (otrā grupa, n = 76) vai to kombinācija (trešā grupa, n = 71). Salīdzinājuma grupā bija 80 pacientu ar pēcinfarkta kardiosklerozi, bet bez diabēta un taukainās deģenerācijas. Kontroles grupā iekļauti 35 praktiski veseli cilvēki. Grupas bija salīdzināmas pēc vecuma un dzimuma. Pētījums neietvēra pacientus ar smagiem elpošanas sistēmas, gremošanas sistēmas, nieru darbības traucējumiem un pacientus ar onkoloģiskām slimībām.

Veca miokarda infarkta diagnoze tika noteikta pēc Eiropas un Amerikas kardioloģu biedrību un Pasaules Sirds federācijas (ESC/ACC/AHA/WHF, 2012) kritērijiem [23].

CD diagnostika tika veikta saskaņā ar Starptautiskās Diabēta federācijas (IDF) 2013. gadā publicētajiem kritērijiem. [18] 2. tipa CD diagnoze tika noteikta saskaņā ar Amerikas Diabēta asociācijas (ADA) *state-of-art* ieteikumiem un atbilstoši Eiropas Diabēta izpētes asociācijas (*European Association for the Study of Diabetes* – EASD) CD diagnostikas kritērijiem.

Par taukainās deģenerācijas raksturlielumu tika noteikts ķermeņa masas indekss (KMI, dēvēts arī par Ketlē (*Quetelet*) indeksu), kas tika aprēķināts pēc formulas: KMI =

svars (kg) / augums² (m²). Pētījuma laikā tika noteikti antropometriskie vidūķa (WM) un gurnu (HM) mērījumu parametri.

Vaspina līmenis pacientu asins serumā tika noteikts ar enzīmu imunoloģisko testu, izmantojot cilvēka/peles/žurkas *Vaspin Enzyme Immunoassay Kit*, ko ražo *RayBio*® (Gruzija). Lai noteiktu omentīna līmeni, tika izmantots enzīmu imunoloģiskais tests, izmantojot komerciālu *Human Omentin-1 ELISA* testa sistēmu, ko ražo *BioVendor* (Čehija).

Lai kontrolētu ogļhidrātu metabolismu, glikozes līmenis tika noteikts ar glikozes-oksīdantu metodi. Insulīna koncentrāciju noteica ar imūnfermentatīvo metodi, izmantojot *Insulin ELISA Kit* komerciālo testēšanas sistēmu, ko ražo *Monobind* (ASV). HOMA (homeostāzes modeļa novērtējums) indekss tika aprēķināts pēc formulas:

$$\text{insulīns (mU/L)} \times \text{glikoze tukšā dūšā (mmol/L)} = 22,5$$

Pēc HOMA indeksa > 2,77 pacienti tika uzskatīti par insulīna rezistentiem.

Iegūto datu statistiskā apstrāde tika veikta ar programmatūras *Statistica 8,0* (StatSoft Inc, ASV) un *Microsoft Office Excel 2003* sistēmām. Kvantitatīvie rādītāji pie normālā sadalījuma uzrādīja vidējo ± vidējo standartda kļūdu (M ± m), un divu vidējo paraugu salīdzinājumam tika izmantots Studenta kritērijs. Paredzētais atšķirības biežums starp grupām bija tuvu normai, ko izvērtēja pēc Pīrsona kritērija. Visiem testa veidiem noteiktas statistiski nozīmīgas atšķirības pie $p < 0,05$.

Rezultāti un to secinājumi. Pacientiem ar pēcinfarkta kardioklerozi, 2. tipa CD un taukaino deģenerāciju tika noteikts ievērojami augstāks vaspīna līmenis un zemāks omentīna līmenis salīdzinājumā ar pacientiem ar pēcinfarkta kardioklerozi un kontroles grupu (skat. 1. tabulu). Vaspīna līmenis pacientiem pamatgrupā bija $831,883 \pm 3,789$ pg/ml, gandrīz 2 un 4,5 reizes lielāks nekā pacientiem salīdzinājumā grupā un kontroles grupā ($p < 0,001$). Omentīna līmenis, tieši pretēji, pacientiem pamatgrupā bija $302,005 \pm 2,899$ ng/ml, 1,7 un 1,9 reizes zemāks nekā pacientiem ar pēcinfarkta kardioklerozi un kontroles grupā ($p < 0,05$). Tādējādi, adipocitokīnu disbalanss pacientiem ar pēcinfarkta kardioklerozi ir saistīts ar 2. tipa CD progresēšanu un taukaino deģenerāciju.

Mēs veicām adipocitokīnētiskās vielmaiņas salīdzinošo analīzi starp lielākajām testa grupām, kas apliecina, ka saslimstība ar

1. tabula | Adipocitokīnu nozīmīgums pacientiem ar pēcinfarkta kardioklerozi, 2. tipa CD un taukaino deģenerāciju (M ± m)

Grupās Faktori	Pēcinfarkta kardiokleroze + 2. tipa CD + taukainā deģenerācija (n=71)	Pēcinfarkta kardiokleroze, (n=80)	Kontroles grupa, (n=35)	p
Vaspīns, pg/ml	831,883±3,789	422,278±3,195	192,207±2,126	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
Omentīns, ng/ml	302,005±2,899	519,657±1,321	559,838±1,362	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$

2. tabula | Adipocitokīnētiskā metabolisma faktori pacientiem ar pēcinfarkta kardioklerozi (PIKS), pašreiz esošu vai kādreiz bijušu 2. tipa CD, taukaino deģenerāciju un šo slimību kombināciju (M ± m)

Grupās Faktori	Pēcinfarkta kardiokleroze + 2. tipa CD + taukainā deģenerācija (n=71)	PIKS + 2. tipa CD (n=68)	Pēcinfarkta kardiokleroze + taukainā deģenerācija (n=76)	Pēcinfarkta kardiokleroze (n=80)
Vaspīns, pg/ml	831,883 ± 3,789	623,769 ± 2,194 $P_{1-2} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$	531,533 ± 4,536 $P_{1-3} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$	422,278 ± 3,195 $P_{1-4} < 0,001$
Omentīns, ng/ml	302,005 ± 2,899	420,760 ± 1,226 $P_{1-2} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$	445,416 ± 3,054 $P_{1-3} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$	519,657 ± 1,321 $P_{1-4} < 0,001$

pēcinfarkta kardioklerozi, 2. tipa CD un taukaino deģenerāciju rada izteiktāks taukaino hormonu izmaiņas. (Skat. 2. tabulu.) Tātad vaspīna līmenis pacientiem ar pēcinfarkta kardioklerozi, 2. tipa CD un taukaino deģenerāciju bija $831,883 \pm 3,789$ pg/ml – par 25,01% augstāks, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir tikai 2. tipa CD; par 36,11% augstāks, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir tikai taukainā deģenerācija, un par 49,24% augstāks, salīdzinot ar tiem pacientiem, kuriem nav vielmāņas traucējumu ($p < 0,001$). Omentīna līmenis pacientiem ar daudzām slimībām bija $302,005 \pm 2,899$ ng/ml, par 28,22%, 32,20% un 41,88% zemāks, salīdzinot ar pacientiem attiecīgi ar pēcinfarkta kardioklerozi, 2. tipa CD, pēcinfarkta kardioklerozi un taukaino deģenerāciju un tikai pēcinfarkta kardioklerozi ($p < 0,001$).

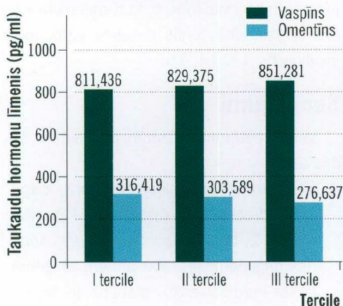
Adipocitokīnu salīdzinošie raksturlielumi starp grupām mainījās atkarībā no novirzes no standarta (skat. 3. tabulu). 3. tabulā redzams, ka lielākā ietekme uz taukaino hormonu disbalansu ir pēcinfarkta kardioklerozes, 2. tipa CD un taukainās deģenerācijas norisei. Vaspīna un omentīna līmeņa istās novirzes no standarta tika atzīmētas arī visās citās grupās, bet to būtība ir atšķirīga. Pēcinfarkta kardioklerozes, 2. tipa CD un taukainās deģenerācijas kombinētās norises gadījumā vērojamas daudz būtiskākas adipocitokīnu rādītāju novirzes no standarta nekā pacientiem ar esošu taukaino deģenerāciju, kas dod iespēju pieņemt, ka diabēts ir lielāks riska faktors taukaino hormonu disbalansa veidošanā nekā taukainā deģenerācija.

Nemot vērā iepriekš minētos iegūtos datus, mēs uzskatām, ka būtu vērtīgi noteikt

3. tabula | Salīdzinošie taukaino hormonu raksturlielumi starp grupām atkarībā no novirzes no standarta (%)

Faktori	Grupās	Novirze no standarta, %	P
Vaspīns, pg/ml	Pēcinfarkta kardiokleroze, (n=80)	54,48	$p<0,001$
	Pēcinfarkta kardiokleroze + 2. tipa CD, (n=68)	69,19	$p<0,001$
	Pēcinfarkta kardiokleroze + taukainā deģenerācija, (n=76)	63,84	$p<0,001$
	Pēcinfarkta kardiokleroze + 2. tipa CD + taukainā deģenerācija, (n=71)	76,89	$p<0,001$
Omentīns, ng/ml	Pēcinfarkta kardiokleroze, (n=80)	7,18	$p<0,001$
	Pēcinfarkta kardiokleroze + 2. tipa CD, (n=68)	24,84	$p<0,001$
	Pēcinfarkta kardiokleroze + taukainā deģenerācija, (n=76)	20,43	$p<0,001$
	Pēcinfarkta kardiokleroze + 2. tipa CD + taukainā deģenerācija, (n=71)	46,05	$p<0,001$

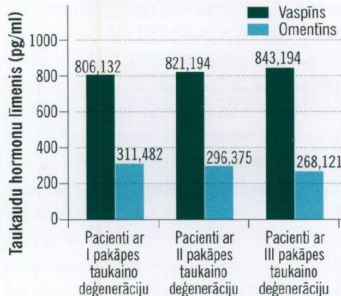
1. attēls
Taukaudu hormonu līmenis pacientiem ar pēcinfarkta kardiosklerozi, 2. tipa CD un taukaino deģenerāciju, iedalīts terciles pēc IR līmeņa



savstarpējo insulīna rezistences (IR) saistību ar taukaudu hormoniem pacientiem ar pēcinfarkta kardiosklerozi, 2. tipa CD un taukaino deģenerāciju (skat. 1. attēlu).

Pētījumi par taukaudu hormonu līmeni pacientiem ar pēcinfarkta kardiosklerozi, 2. tipa CD un taukaino deģenerāciju ir uzrādījuši vaspīna līmeņa paaugstināšanos uz IR palielināšanās fona I līdz III tercilē (attie-

2. attēls
Taukaudu hormonu līmeņi pacientiem ar pēcinfarkta kardiosklerozi, 2. tipa CD un taukaino deģenerāciju ir sadalīti atkarībā no KMI



cīgi 811,436 $\pm$ 2,258 pg/ml; 829,375 $\pm$ 2,347 pg/ml un 851,281 $\pm$ 2,213 pg/ml), un omentīna līmeņa pazemināšanos (attiecīgi 316,419 $\pm$ 2,284 ng/ml; 303,589 $\pm$ 2,367 ng/ml un 276,637 $\pm$ 2,539 ng/ml) ($p < 0,05$).

Tas bija pētījuma daļas noteiktā uzdevuma atrisināšanas labas prakses piemērs, kas noteica taukainās deģenerācijas pakā-

pes saistību ar adipokīniem pacientiem ar pēcinfarkta kardiosklerozi, 2. tipa CD un taukaino deģenerāciju (skat. 2. attēlu).

I posma pacientiem ar pēcinfarkta kardiosklerozi, 2. tipa CD un taukaino deģenerāciju vaspīna līmenis ir 806,132 $\pm$ 3,261 pg/ml; II posma pacientiem ar pēcinfarkta kardiosklerozi, 2. tipa CD un taukaino deģenerāciju vaspīna līmenis ir 821,194 $\pm$ 3,347 pg/ml, un III posma pacientiem ar pēcinfarkta kardiosklerozi, 2. tipa CD un taukaino deģenerāciju vaspīna līmenis ir 843,194 $\pm$ 3,273 pg/ml ($p < 0,05$). Omentīna līmenis pacientiem ar pēcinfarkta kardiosklerozi, 2. tipa CD un taukaino deģenerāciju atkarībā no KMI tika sadalīts šādi: 311,482 $\pm$ 2,671 ng/ml, 296,375 $\pm$ 2,583 ng/ml un 268,121 $\pm$ 2,734 ng/ml pacientiem ar taukaino deģenerāciju no attiecīgi I, II un III posma ($p < 0,05$). Vaspīna līmeņa paaugstināšanās un omentīna līmeņa samazināšanās notika kolaterāli ar KMI palielināšanos pacientiem ar pēcinfarkta kardiosklerozi, 2. tipa CD un taukaino deģenerāciju.

Korelācijas analīze pierāda saistību starp vielmaiņas parametriem un taukaudu hor-

moniem pacientiem ar pēcinfarkta kardiosklerozi, 2. tipa CD un taukaino deģenerāciju, taču to būtība joprojām ir atšķirīga. Vaspīnam ir tieša iespējamā saistība ar KMI ($r = 0,58, p < 0,05$), vidukļa apkārtmēru ($r = 0,33, p < 0,05$), gurnu apkārtmēru ($r = 0,41, p < 0,05$), HOMA indeksu ($r = 0,28, p < 0,05$), glikēto hemoglobīnu ($r = 0,25, p < 0,05$) un insulīnu ($r = 0,38, p < 0,05$). Omentinam ir atgriezeniska saistība ar KMI ($r = -0,62, p < 0,05$), vidukļa apkārtmēru ($r = -0,33, p < 0,05$), gurnu apkārtmēru ($r = -0,40, p < 0,05$), insulīnu ($r = -0,24, p < 0,05$) un vaspīnu ($r = -0,58, p < 0,05$). Korelācija starp taukaino hormonu līmeni un konstitūcijas faktoriem pierāda, ka adipocitokīnu disbalanss pacientiem ar pēcinfarkta kardiosklerozi, 2. tipa CD un taukaino deģenerāciju nav atkarīgs no taukaino sadalījuma.

Mūsu pētījumi iegūtie rezultāti ļauj izdarīt secinājumus, ka taukaino hormonu – vaspīnu un omentīnu – ir patoģenētiska nozīme vielmaiņas traucējumu progresēšanā un izplatības palielināšanā pacientiem ar pēcinfarkta kardiosklerozi, 2. tipa CD un taukaino deģenerāciju.

Nesenie pētījumi ir pierādījuši dažu adipocītu ietekmi uz sirds un asinsvadu slimību attīstību [2, 6]. Tomēr vaspīna un omentīna loma vielmaiņas traucējumu progresēšanā un izplatības palielināšanā pacientiem ar pēcinfarkta kardiosklerozi, 2. tipa CD un taukaino deģenerāciju ir palikusi neskaidra.

Omentīns ir adipocitokīns, kura nozīme vielmaiņas traucējumu patoģenēzē pacientiem ar sirds un asinsvadu patoloģiju ir strīdīga. Dažiem autoriem ir vienots viedoklis

par tā līmeņa paaugstināšanos, ja ir taukainā deģenerācija un IR, un uzskata, ka fizioloģiskais nozīmīgums šim adipocīnam izžūd pats par sevi perifērās insulīna modulācijas ietekmē [5, 7, 8]. Omentīna līmeņa samazināšana ir saistīta ar taukainās deģenerācijas un IR pakāpes palielināšanos [11, 19]. Shibata (*Shibata et al.*) uzskata, ka omentīna līmenis plazmā ir sirds ishēmiskās slimības attīstības riska faktors [20]. Jangs (*Yang et al.*) pierāda, ka omentīns palielina insulīna stimulētas glikozes absorbciju cilvēka adipocītos un tas varētu arī kontrolēt jutību pret insulīnu [25]. Jamavaki (*Yamawaki et al.*) ziņo, ka omentīns nomāc imūno iekaisumu asinsvadu endotēlijā šūnās [24]. Narumi un līdzautoru pētījumos omentīna līmenis bija saistīts ar sirds un asinsvadu slimībām pacientiem ar asinsrites kolapsu neatkarīgi no nātrijurētiskā peptīda līmeņa smadzenēs [17]. Visi šie pētījumi pierāda, ka omentīns varētu uzlabot insulīna rezistenci un kavēt imūno iekaisumu asinsvados.

Vaspīns pieder pie serīna proteīnāzes inhibitoru grupas, un tas ir viscerālo taukaino adipocīns ar potenciālām antiproteīnāzes īpašībām. Vaspīna DNS tika izolēts no žurku viscerālajiem baltajiem taukumiem (WFT) ar *Otsuka Long-Evans Tokushima* taukaino taukaino deģenerāciju (OLETF), kas ir abdominālās taukainās deģenerācijas paveids eksperimentā dzīvniekiem 2. tipa CD gadījumā. Cilvēku, pelju un žurku vaspīns sastāv no attiecīgi 395, 394, un 392 aminoskābju daļām. Vaspīnam ir aptuveni 40% homoloģija ar 1-antitripsīnu. Vaspīns samazina noteiktus rādītājus, ko novēro diabētiskās taukainās deģenerācijas gadījumos, ar insulīna

darbības konkaveācijas palīdzību, jo īpaši WFT šūnās. Tiek veikti pētījumi ar vaspīnu, lai noteiktu potenciālo proteīnāzes substrātu, kas varētu radīt antiproteīnāzes terapijas progresiju ar inhibitoriem, kuri metabolā sindroma gadījumā šūnās palielina jutību pret insulīnu [9, 12, 14, 15].

Secinājumi

Veikto pētījumu rezultāti ļauj izdarīt šādus secinājumus.

- Pēcinfarkta kardiosklerozes norisī papildina adipocitokīnu disbalanss, kas atkarīgs no 2. tipa cukura diabēta un taukainās deģenerācijas. Pacientiem ar pēcinfarkta kardiosklerozi, diabētu un taukaino deģenerāciju vaspīna līmenis pacientu pamatgrupā, iespējams, bija gandrīz 2 un 4,5 reizes lielāks nekā pacientiem salīdzinājuma grupā un kontroles grupā, bet omentīna līmenis, pretēji, bija ievērojami zemāks, turpat 1,7 un 1,9 reizes zemāks pacientu pamatgrupā, salīdzinot ar pacientiem bez vielmaiņas traucējumiem un kontroles grupā.
- Pacientiem ar pēcinfarkta kardiosklerozi diabēts ir lielāks taukaino hormonu disbalansa riska faktors nekā taukainā deģenerācija.
- Insulīna rezistence un taukainās deģenerācijas pakāpe palielina vaspīna līmeņa paaugstināšanās risku, kamēr omentīna līmenis pacientiem ar pēcinfarkta kardiosklerozi, 2. tipa CD un taukaino deģenerāciju samazinās.

Tulkojumu nodrošinājusī

SIA Language Master International

Literatūra

1. Воронков Л. Г., Авосова К. Н., Багрий А. З. Рекомендации Ассоциации кардиологов Украины по лечению хронической сердечной недостаточности у взрослых (пересмотр 2012). Киев: 2012; 106.
2. Adeghate E. Vsfatin: structure, function and relation to diabetes mellitus and other dysfunctions. *Curr Med Chem.* 2008; 15(18):1851-1862.
3. Bo S., Cavallo-Penín P. Hypertension: Shall We Focus on Adipose Tissue? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 1067-1068.
4. Britton K. A., Fox C. S. Perivascular adipose tissue and vascular disease. *Clinical Lipidology.* 2011; 6(1): 79-91; 1758-4299.
5. Changes of serum omentin levels and relationship between omentin and adiponectin concentrations in type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011; 119: 257-263.
6. Christou G. A., Tselipis A. D., Kiriots D. N. The metabolic role of retinol binding protein 4: an update. *Horm Metab Res.* 2012; 44(1):6-14.
7. Eisinger K., Krautbauer S., Wiest R. et al. Portal vein omentin is increased in patients with liver cirrhosis but is not associated with complications of portal hypertension. *Eur J Clin Invest.* 2013; 43: 925-932.
8. El-Mesallamy H. O., El-Derany M. O., Hamdy N. M. Serum omentin-1 and chemoerin levels are interrelated in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without ischaemic heart disease. *Diabet Med.* 2011; 28: 1194-1200.
9. Heiker J. T., Klötting N., Kovacs P. et al. Vaspilin inhibits kallikrein 7 by serpin mechanism. *Cell Mol Life Sci.* 2013; 70(14): 2569-2583.
10. Huxley R., Barzi F., Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ.* 2005; 332: 405-412.
11. José Maria Moreno-Navarrete, Francisco Ortega, Antoni Castro et al. Circulating Omentin as a Novel Biomarker of Endothelial Dysfunction. *Obesity.* 2011; 19: 1552-1559.
12. Kovacs P., Mielke K., Sander B. et al. Insulin administration acutely decreases vaspilin serum concentrations in humans. *Obes Facts.* 2013; 6(1): 86-88.
13. Lago F., Dieguez C., Gomez-Reino J., Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007; 3(12):716-724.
14. Li H. L., Zhang H. L., Jian W. X. et al. Association of vaspilin gene polymorphisms with coronary artery disease in Chinese population and family study. *Clin Chim Acta.* 2013; 16:233-238.
15. Li Z., Ma C., Li L. et al. Vaspilin serum concentration in patients with type 2 diabetes and carotid plaque. *J Int Med Res.* 2012; 40(5):1670-1676.
16. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC Guidelines on the Management of Stable Coronary Artery Disease. The Task Force on the Management of Stable Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013; 34(38): 2949-3003.
17. Narumi T., Watanabe T., Kadowaki S. et al. Impact of serum omentin-1 levels on cardiac prognosis in patients with heart failure. *Cardiovasc Diabetol.* 2014 Apr 23;13: 84. doi: 10.1186/1475-2840-13-84.
18. Online version of IDF Diabetes Atlas, Sixth edition 2013: www.idf.org/diabetesatlas.
19. Saremi A., Asghari M., Ghorbani A. Effects of aerobic training on serum omentin-1 and cardiometabolic risk factors in overweight and obese men. *J Sports Sci.* 2010; 1-6.
20. Shibata R., Ouchi N., Kikuchi R. et al. Circulating omentin is associated with coronary artery disease in men. *Arteriosclerosis.* 2011 Dec; 21(2):811-814.
21. Shimizu I., Yoshida Y., Katsuno T. et al. p53-induced adipose tissue inflammation is critically involved in the development of insulin resistance in heart failure. *Cell Metabolism.* 2012; 15(1):51-64.
22. Stemler J., Neaton J. D., Cohen J. D. et al. Multiple Risk Factor Intervention Trial Revisited: A New Perspective Based on Nonfatal and Fatal Composite Endpoints, Coronary and Cardiovascular. *During the Trial.* *JAMA.* 2012; 1-7.
23. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S. et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2012; 126: 2020-2035.
24. Yamawaki H., Kuramoto J., Kameshima S. et al. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011 May 6; 408(2): 339-343.
25. Yang R. Z., Lee M. J., Hu H. et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006 Jun; 290(6): E1253-1261.