

Received: 2015.04.02
Accepted: 2016.06.09
Published: 2016.12.21

Białko wiążące retinol typu 4 (RBP4) jako czynnik i marker uszkodzenia naczyń związany z insulinoopornością

Retinol-binding protein 4 (RBP4) as the causative factor and marker of vascular injury related to insulin resistance

Marcin Majerczyk¹, Magdalena Olszanecka-Glinianowicz², Monika Puzianowska-Kuźnicka^{3,4}, Jerzy Chudek¹

¹Zakład Patofizjologii Katedry Patofizjologii Wydziału Lekarskiego w Katowicach Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Zakład Promocji Zdrowia i Leczenia Otyłości Katedry Patofizjologii Wydziału Lekarskiego w Katowicach Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

³Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego PAN w Warszawie

⁴Zakład Geriatrii i Gerontologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego; Szkoła Zdrowia Publicznego w Warszawie

Streszczenie

Jedną z adipokin uczestniczących w rozwoju insulinooporności jest białko wiążące retinol typu 4 (RBP-4). Fizjologiczną funkcją RBP-4 jest transport retinolu z wątroby do tkanek obwodowych. Jednym z pierwszych zaburzeń związanych z gromadzeniem nadmiernego depozytu tłuszczu trzewnego jest rozwój stanu zapalnego i dysfunkcji hormonalnej tkanki tłuszczowej trzewnej, ujawniającej się m.in. zwiększonym wytwarzaniem RBP-4. Bezpośrednią przyczyną stymulacji uwalniania RBP-4 do krążenia jest zmniejszenie gęstości błonowej transportera glukozy typu 4 (GLUT-4) na adipocytach. Krążący RBP-4 hamuje sygnał szlaków metabolicznych stymulowanych przez insulinę w komórkach mięśni szkieletowych, powodując rozwój insulinooporności. Leki stymulujące receptory aktywowane przez proliferatory peroksosomów typu gamma (PPARγ) – tiazolidynodiony, hamując wytwarzanie RBP-4 przez tkankę tłuszczową, powodują zwiększenie insulinooporności tkanek.

Wzmoczone wydzielanie RBP-4 stymuluje również ekspresję molekuł adhezyjnych w komórkach śródbłonna, sprzyjając rozwojowi miażdżycy i nadciśnienia tętniczego. W badaniach populacyjnych wykazano zależność między stężeniem RBP-4 w krążeniu a nasileniem zmian miażdżycowych i ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych oraz cukrzycy typu 2. Wydaje się również, że polimorfizmy czynnościowe genu *rbp4* mogą mieć wpływ na ryzyko występowania powikłań metabolicznych otyłości, w tym uszkodzenia naczyń. Z tego powodu stężenie RBP-4 w krążeniu może być postrzegane zarówno jako czynnik patogenetyczny, jak i marker uszkodzenia naczyń.

W artykule podsumowano aktualny stan wiedzy na temat potencjalnej roli RBP-4 w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego ze szczególnym uwzględnieniem insulinooporności.

Słowa kluczowe: RBP-4 • miażdżycy • polimorfizm • marker

* Praca sfinansowana ze środków na naukę Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach (KNW-1-061/K/4/0).

Summary

One of adipokines involved in the development of insulin resistance is retinol-binding protein 4 (RBP4). The physiological role of RBP4 is transport of retinol from the liver to peripheral tissues. One of the first events related to the excessive visceral fat accumulation is the development of inflammation followed by hormonal adipose tissue dysfunction, including excessive RBP4 production. Reduced density of the membrane-type glucose transporter 4 (GLUT4) is considered as a direct cause for the stimulation of RBP4 release to the circulation by adipocytes. Circulating RBP4 inhibits the signal pathways stimulated by insulin in skeletal muscle cells, resulting in the development of insulin resistance. Drugs stimulating receptor peroxisome proliferator-activated gamma (PPAR γ) – thiazolidinediones – inhibit the production of RBP4 by adipose tissue and increase the insulin sensitivity of the tissues.

Increased secretion of RBP4 stimulates the expression of adhesion molecules in the endothelial cells, promoting development of atherosclerosis and arterial hypertension. Population studies demonstrated an association between serum RBP4 in the circulation, and the severity of atherosclerosis and risk of the cardiovascular events and type 2 diabetes. It also appears that the *rbp4* gene functional polymorphisms may influence the risk of metabolic complications of obesity, including vascular injury. Therefore, the concentration of RBP4 in the circulation may be considered both as the causative factor and marker of chronic vascular injury.

This article summarizes the current state of knowledge on the potential role of RBP4 in the pathogenesis of cardiovascular diseases, particularly related to insulin resistance.

Keywords: RBP4 • atherosclerosis • polymorphism • marker

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1226695>

Word count: 2509
Tables: 1
Figures: 2
References: 56

Adres autora: prof. dr hab. n. med. Jerzy Chudek, Katedra i Zakład Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. Medyków 18, 40-752 Katowice; e-mail: chj@poczta.fm

WSTĘP

Zaburzenie integralności śródbłónka naczyniowego jest jednym z głównych mechanizmów uczestniczących w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza miażdżycy i nadciśnienia tętniczego.

W codziennej praktyce klinicznej czynność śródbłónka można ocenić tylko pośrednio przez pomiar rozszerzenia naczyń wywołanego przepływem (flow mediated vasodilation, FMD). Znacznie mniejszą wartość diagnostyczną ma ocena grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej naczyń (intima media thickness, IMT), sztywności tętnic (arterial stiffness) oraz indeksu kostka-ramię (ankle-brachial index, ABI) [53]. Ważnymi biomarkerami dysfunkcji śródbłónka są m.in.: metabolity tlenu azotu, endotelina-1, dialdehyd malonylowy (MDA, produkt peroksydacji lipidów), E-selektyna i inne cząsteczki adhezyjne, inhibitor aktywatora plazminogenu typu1 (PAI-1), białko

C-reaktywne, czynnik martwicy nowotworowa (TNF- α), interleukiny 6 i 8 (IL-6 i IL-8) [3,11,36], jednak ich zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej jest ograniczone. Nadal trwają poszukiwania bardziej użytecznych biomarkerów dysfunkcji śródbłónka, w tym tych związanych z obecnością stanu zapalnego w ścianie naczyniowej [42].

Przewlekły stan zapalny naczyń jest jednym z głównych czynników uczestniczących w rozwoju miażdżycy i mikroangiopatii. Wzrost śródbłonkowej ekspresji molekuł adhezyjnych, m.in.: VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1), ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1), E-selektyny (endothelial-leukocyte adhesion molecule 1, ELAM-1); jak również wzrost ekspresji chemokiny CCL2 (monocytechemokine (C-C motif) ligand 2, zwanej również MCP-1 [monocyte chemoattractant protein 1]) oraz interleukiny 6 (IL-6), zwiększających rekrutację i adhezję leukocytów do śródbłónka naczyń [1,10,11,24,31], co zapoczątkowuje proces aterosklerozy.

Przypuszcza się, że białko wiążące retinol typu 4 (retinol binding protein 4, RBP-4), adipokina uczestnicząca w rozwoju insulinooporności i będąca predyktorem rozwoju cukrzycy typu 2, może uszkadzać śródbłonek na wczesnym etapie rozwoju angiopatii cukrzycowej [24,44]. Obserwowano, że białko RBP-4 stymuluje ekspresję molekuł adhezyjnych w komórkach śródbłonna naczyń siatkówki, żyły pępowinowej [9] i aorty [31]. Ponadto wykazano, że podwyższone stężenie RBP-4 w krążeniu jest związane z większym nasileniem miażdżycy i zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych [9].

STRUKTURA I FUNKCJA BIAŁKA WIĄŻĄCEGO RETINOL TYPU 4 (RBP-4)

RBP-4 należy do rodziny lipokalin [8,19,22]. Białko po raz pierwszy opisano w 1968 r. 85% RBP-4 krąży w postaci związanej z retinolem [8,46]. W 2005 r. za pomocą technologii chipów genowych odkryto, że RBP-4 jest adipokiną wydzielaną przez wiele tkanek magazynujących retinoidy (np. wątroba wytwarza 20% tego białka) [55], w tym tkankę tłuszczową [27,32,50]. RBP-4 jest obecne w krążeniu w kompleksie z transtyretyną (TTR). Zapobiega to filtracji nerkowej i katabolizmowi tego białka [8,32]. Stężenie TTR ulega obniżeniu u osób z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, np. rodzinną hipercholesterolemią oraz we wczesnej fazie zawału [8]. Po dysocjacji z kompleksu z TTR, RBP-4 wiąże się z błonowym receptorem STRA6 (stimulated by retinoic acid gene 6), obecnym na komórkach docelowych. STRA6 pełni funkcję błonowego transportera retinolu. Myszy pozbawione genu *stra6* charakteryzują się jedynie nieprawidłową morfologią gałki ocznej i zaburzeniami widzenia [32]. U ludzi mutacja inaktywująca gen *stra6* powoduje poważne nieprawidłowości rozwojowe związane z zaburzoną sygnalizacją *atRA* (all-*trans* retinoic acid): asymetrię ciała, aberracje lokalizacji serca, centralnego układu nerwowego i układu dokrewnego. Przyczyna tak znaczących różnic fenotypowych spowodowanych mutacjami tego genu między ludźmi i gryzoniami nie jest znana. Poza receptorem STRA6 odkryto również inne białko receptorowe dla RBP-4 – RBPR2. Receptor uczestniczy w transporcie zwrotnym retinolu z osocza do wątroby. Białkami zaangażowanymi w homeostazę witaminy A są zatem: RBP-4, STRA6 i RBPR2 [32].

METODY OZNACZANIA I STĘŻENIE RBP-4 W KRĄŻENIU

Dotychczas nie opracowano wystandaryzowanej metody oznaczania stężeń RBP-4. Dlatego wyniki badań mogą się różnić w zależności od stosowanej metody immunoenzymatycznej i swoistości użytych przeciwciał. Ponadto już samo stosowanie antykoagulantów może powodować zmianę w immunoreaktywności próbek osocza i wpływać na uzyskiwane wyniki. Dlatego optymalnym rozwiązaniem jest pobieranie próbek krwi do próżniowych probówek bez środków przeciwkrzepliwych. Preferowaną metodą oznaczania stężeń RBP-4 jest ilościowy Western blot, wykorzystujący przeciwciała rozpoznające jedynie całą cząsteczkę tego białka [12,19,54]. Jednak

w badaniach najczęściej stosuje się komercyjne zestawy immunoenzymatyczne (ELISA). Według Farjo i wsp. zakres normy stężeń RBP-4 u osób zdrowych wynosi 10-50 ng/ml [10].

W kilku badaniach obserwowano zwiększone stężenia RBP-4 w krążeniu u osób z otyłością, insulinoopornością, cukrzycą typu 2 i chorobami układu sercowo-naczyniowego w porównaniu z osobami zdrowymi [12,15]. Jedynie u części pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego stwierdza się podwyższone stężenie RBP-4, sięgające nawet 150 ng/ml [10]. Należy podkreślić, że również stężenia RBP-4 uznawane za prawidłowe (10-25 ng/ml), mogą nasilać ekspresję molekuł adhezyjnych w śródbłonie [10].

Podwyższone stężenie RBP-4 stwierdzono u osób z przewlekłą chorobą nerek [2]. Przyczyna tego stanu rzeczy nie została jeszcze wyjaśniona. Uważa się natomiast, że jest to jeden z potencjalnych mechanizmów wyjaśniających przyspieszony rozwój miażdżycy u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek.

WPLYW LEKÓW NA SYNTEZĘ I KLIRENS RBP-4

Stosunkowo niewiele wiadomo na temat wpływu leków na syntezę i stężenie RBP-4 w krążeniu. Badania nad wpływem na stężenia RBP-4: tiazolidynodionów (aktywatorów receptora PPAR- γ), fibratów (aktywatorów PPAR- α) i metforminy często są niejednoznaczne – z powodu małych, niereprezentatywnych grup.

Rozyglitazon – jeden z tiazolidynodionów – w modelu zwierzęcym (myszach pozbawionych transportera GLUT-4 na adipocytach) – powodował normalizację wyjściowo nasilonej ekspresji RBP-4 w tkance tłuszczowej [55]. U chorych z cukrzycą typu 2 rozyglitazon [55] i pioglitazon [28,49] obniżały w krążeniu stężenia RBP-4. To mechanizmowi hamowania transkrypcji genu *rbp4* w tkance tłuszczowej przez aktywatory receptorów PPAR- γ , przypisuje się zmniejszenie nasilenia insulinooporności [52,55]. Jednak nie wszystkie badania potwierdzają te obserwacje [39,44,56].

Stosowanie metforminy u chorych na cukrzycę typu 2 [49] i z insulinoopornością w zespole policystycznych jajników (PCOS) [14,17] nie wpływało na stężenie RBP-4. Jedynie Steiner i wsp. [44] stwierdzili 66% wzrost stężenia RBP-4 po 6-miesięcznym stosowaniu metforminy w grupie 17 pacjentek z PCOS.

Badając oddziaływanie leków hipolipemizujących na RBP-4 stwierdzono: brak istotnego wpływu simwastatyny u pacjentek z PCOS [17], obniżenie stężenia RBP-4 przy stosowaniu niewielkiej dawki (2,5 mg) rosuvastatyny u chorych na cukrzycę typu 2 [47] oraz niewielkie zwiększenie przy długotrwałej (6 miesięcy) terapii fenofibratem u chorych na cukrzycę typu 2 [37]. W badaniach eksperymentalnych: w hodowli mysich, fibroblastopodobnych adipocytów 3T3-L1 oraz w tkance tłuszczowej

(lecz nie w wątrobie), u otyłych szczurów, fenofibrat – aktywator PPAR- α – hamował ekspresję *rbp4*. Stwierdzono też obniżenie stężenia w surowicy RBP-4 o 30%, jednak interpretacja uzyskanych wyników jest trudna, ponieważ stosowaniu fenofibratu towarzyszył mniejszy przyrost masy ciała [52]. Podobnie trudno ocenić wpływ na stężenie RBP-4 w surowicy 8-tygodniowej terapii fenofibratem u 15 pacjentów z dyslipidemią. Istotna redukcja masy ciała w trakcie obserwacji, mogła być przyczyną zmniejszonego wytwarzania tej adipokiny [52].

Ze względu na mechanizm działania na uwagę zasługuje fenretinid – syntetyczna pochodna retinoidowa o działaniu cytostatycznym, która dzięki łańcuchowi bocznemu uniemożliwia wiązanie się RBP-4 z TTR i zwiększa nerkowy klirens RBP-4. Co warto podkreślić, obniżeniu stężenia RBP-4 w krążeniu towarzyszy zwiększenie insulinowrażliwości [55].

Ponadto 17 β -estradiol znacząco nasila ekspresję i wydzielanie RBP-4 przez ludzką tkankę tłuszczową [48]. Dotychczas nie oceniano wpływu hormonalnej terapii zastępczej w okresie pomenopauzalnym na stężenie w krążeniu RBP-4. Natomiast wyższe stężenia w surowicy RBP-4 u kobiet w okresie pomenopauzalnym [29] może być spowodowane większą masą tłuszczową i predyspozycją do trzewnej dystrybucji tkanki tłuszczowej.

POLIMORFIZMY GENU RBP

Obecność różnych polimorfizmów genu *RBP-4* powiązano z częstszym występowaniem otyłości [20,51], insulinoporności [7], hiperinsulinemii [20] i cukrzycy typu 2 [7,20,34,51]. Polimorfizmy te mogą również odgrywać pewną rolę w wazodylatacji, angiogenezie i procesie włóknienia naczyń [51]. Szczegółowe rozwinięcie tego zagadnienia przedstawiono w tabeli 1.

W badaniu przeprowadzonym wśród chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów zaobserwowano, iż mimo że stężenia RBP-4 są niższe u Afroamerykanów w porównaniu do osób rasy kaukaskiej, w badanej grupie częściej występuje zaawansowana miażdżycza tętnic szyjnych [9]. Uważa się, że przyczyną niższego stężenia RBP-4 u Afroamerykanów jest odmienne, niż u osób rasy kaukaskiej, rozpowszechnienie polimorficznych alleli modulujących ekspresję *rbp4* [7].

RETINOIDY A RBP-4

Retinoidy regulują adipogenezę przez swoje receptory jądrowe (receptor kwasu retinowego – RAR- α i receptor retinoidu X – RXR). Endogenne ligandy receptora RXR – 9-*cis* RA (kwas 9-*cis*-retinowy) blokuje różnicowanie komórek prekursorowych adipocytów z powodu jednoczesnej aktywacji receptora RAR- α . Selektowne pobudzenie receptora RXR przez sztuczne ligandy pobudza adipogenezę, a zastosowanie inhibitora tego receptora hamuje ten proces. Jest to zgodne z założen-

iem, iż receptor RXR współdziała z PPAR- γ (receptorem aktywowanym przez proliferatory peroksysomów gamma) w procesie adipogenezy [32].

Retinol, związek należący do grupy karotenoidów, jest prekursorem rozpuszczalnej w tłuszczach witaminy A. Jego transport do komórek docelowych odbywa się poprzez dwie odrębne drogi: nieswoistą (retinol w postaci estrów zawarty jest w lipoproteinach [głównie chylomikronach] i uwalniany przez lipazę lipoproteinową) oraz swoistą (przez połączenie z RBP-4) [22,32]. W wątrobie retinol jest magazynowany w postaci estrów w komórkach gwiazdzistych, skąd jest uwalniany w postaci związanej z RBP-4 [32]. Większość retinoidów jest dostarczana bezpośrednio do komórek w postaci połączenia retinol-RBP-4 (tj. holo-RBP-4, w odróżnieniu od apo-RBP-4 pozbawionego retinolu).

Brak jest jednoznacznych danych wskazujących na związek stężenia retinolu z aktywnością receptorów RAR α i RXR w komórkach prekursorowych adipocytów z drogą przewodzenia sygnału RBP-4/STRA6. Muenzner i wsp. [32] udowodnili, że receptor STRA6 jest obecny w błonach komórkowych prekursorów adipocytów i odpowiada za dwukierunkowy transport retinolu, wpływa na aktywność RAR α i późniejsze różnicowanie adipocytów. Mobilizacja zapasów retinolu u myszy, przez indukowanie wydzielania RBP-4 przez wątrobę, aktywuje drogę sygnałową RAR α w komórkach prekursorowych zawartych we frakcji zrębu naczyniowej tkanki tłuszczowej. Bogate w retinol holo-RBP-4 blokuje różnicowanie adipocytów przez aktywację RAR α . Wolne od retinolu apo-RBP-4 uwalnia retinol z komórki, zmniejszając jednocześnie aktywność RAR α oraz pobudzając adipogenezę i ekspresję *stra6* [32].

ZWIĄZEK RBP-4 Z INSULINOOPORNOŚCIĄ

W badaniach przeprowadzonych na komórkach mięśni gładkich naczyń (vascular smooth muscle cells – VSMCs) aorty szczurów, inkubowanych z RBP-4, zaobserwowano znaczące nasilenie proliferacji VSMCs po stymulacji przez insulinę [27]. Ponadto RBP-4 znacząco zwiększało aktywność fosforylacyjną kinaz ERK (extracellular signal-regulated kinases) i JAK (Janus kinase) [27].

Rola RBP-4 w rozwoju insulinoporności i cukrzycy typu 2 jest złożona. Zmniejszenie gęstości błonowej transportera glukozy typu 4 (GLUT-4) na adipocytach stymuluje uwalnianie RBP-4 do krążenia. Krążący RBP-4 hamuje sygnał szlaków metabolicznych działania insuliny w komórkach mięśni szkieletowych [21,50,55]. Badania na myszach dowiodły, że zwiększona ekspresja *rbp4* blokuje szlaki metaboliczne działania insuliny w tkance tłuszczowej i mięśniach szkieletowych, podczas gdy myszy pozbawione tego genu miały zwiększoną insulinowrażliwość [10,55]. Poza tym RBP-4 stymuluje wątrobową glukoneogenezę przez aktywację karboksykinazy fosfoenolopirogronianowej [9,21,46]. Zmniejszenie wychwyty glukozy przez mięśnie i zwiększenie jej

syntezy w wątrobie podwyższa jej stężenie w krążeniu [21,50,55].

Zaobserwowano, że w cukrzycy typu 2 nasila się wytwarzanie RBP-4 przez tkankę tłuszczową, ale nie przez wątrobę [46,55]. Podwyższone stężenia RBP-4 sprzyjają rozwojowi insulinooporności przez hamowanie aktywności kinazy 3 fosfoinozytolu (PI3K) [35,46], ale również przez zmniejszenie metabolizmu beztlenowego glukozy [21].

Należy podkreślić, że brak jest jednoznacznych dowodów potwierdzających podstawową rolę drogi sygnałowej RBP-4 i homeostazy retinoidowej w rozwoju insulinooporności. Zidentyfikowano alternatywne mechanizmy – holo-RBP4-powodującego fosforylację STRA6, który aktywuje przekaźnik sygnału i aktywator transkrypcji 5 (STAT5) w hepatocytach lub indukującego supresor sygnału cytykinowego typu 3 (SOCS-3) oraz ekspresję PPAR γ . Szczegółowe przedstawienie połączenia szlaków metabolicznych insuliny i RBP-4 przedstawiono na ryc. 1.

Wyniki innych badań wykazały, że w makrofagach w których nie stwierdza się ekspresji STRA6, RBP-4 indukuje ekspresję cytokin prozapalnych niezależnie od retinolu poprzez TLR 4 (toll-like receptor 4) i JNK (c-Jun N-terminal protein kinase) [10,32,35]. Rozwinięcie tej drogi sygnałowej przedstawiono na rycinie 2. Poza tym RBP-4 może zwiększać syntezę i aktywność SREBP-1 (sterol regulatory element-binding protein1) poprzez pobudzanie koaktywatora 1 β PPAR γ (PGC-1 β) w ludzkich hepatocytach [32] i indukować ekspresję prozapalnych genów w komórkach śródbłonna, niezależnie od retinolu (obie postaci apo – i holo-RBP-4, mają podobne prozapalne działanie) [10,32]. Receptorem mogącym uczestniczyć w wyzwaniu reakcji zapalnej zależnej od RBP-4 jest występująca na komórkach śródbłonna megalina (znana również jako białko związane z lipoproteinami niskiej gęstości typu 2, LRP-2). Inną rolę odgrywa wiązanie holo-RBP-4 z megaliną w nabłonku cewek proksymalnych nerek [6], które zapobiega utracie retinolu z moczem.

BEZPOŚREDNI WPŁYW RBP-4 NA ŚCIANĘ NACZYŃ

Badania przeprowadzone *ex vivo* i *in vitro* sugerują, że RBP-4 ma właściwości wazodylatoryjne zależne od tlenku azotu (NO) wydzielanego pod wpływem aktywacji jego endotelialnej syntazy (eNOS) [4,8,50] oraz hamowania sekrecji ET-1 stymulowanej przez insulinę [50]. Działanie to ma być zależne od pobudzenia szlaku kinazy 3 fosfoinozytolu/Akt/eNOS oraz zwiększonego uwalniania prostacykliny 2 (PGI-2) [4,8,46]. Jednak skutek działania RBP-4 jest krótkotrwały i istnieją wątpliwości, czy ma on znaczenie kliniczne w regulacji napięcia ściany naczyniowej. Warto nadmienić, że insulina również pobudza wydzielanie NO w tym samym mechanizmie, ale jednocześnie zwiększa syntezę ET-1, co może warunkować brak jej działania wazodylatoryjnego *in vitro* [46].

Ponadto wykazano, że RBP-4 może indukować ekspresję i wydzielanie czynników zapalnych przez śródbło-

nek, takich jak molekuly adhezyjne (VCAM-1, ICAM-1 i E-selektyna), IL-6 i chemokina CCL-2 [10]. Zaburzenia te sprzyjają rozwojowi nacieku zapalnego w ścianie naczyniowej i inicjują rozwój blaszek miażdżycowych.

RBP-4 A CHOROBY SERCOWO-NACZYNIOWE

Solini i wsp. wykazali, że stężenie RBP-4 ściśle koreluje z dysfunkcją śródbłonna naczyniowego u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. W badaniu tym stwierdzono wprost proporcjonalne upośledzenie FMD do stężenia w surowicy RBP-4 [43]. Dlatego można sądzić, że RBP-4 jest jednym z ogniw łączących otyłość z dysfunkcją śródbłonna i rozwojem nadciśnienia tętniczego. Podwyższone stężenia krążącego RBP-4 obserwowano u kobiet [5,42], ale nie u mężczyzn [5] z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym. Przyczyna tych różnic nie jest znana. W większości badań stwierdzono wprost proporcjonalną zależność między stężeniami w surowicy RBP-4 a IMT i obecnością blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych [2,9,53]. Dessein i wsp. sugerują, że zależność między stężeniem RBP-4 i IMT występuje tylko u osób z rozpoznaniem otyłości [9]. Ponadto Kadoglou i wsp. wykazali, że stopień zwężenia tętnic szyjnych jest wprost proporcjonalny do stężeń RBP-4 [16].

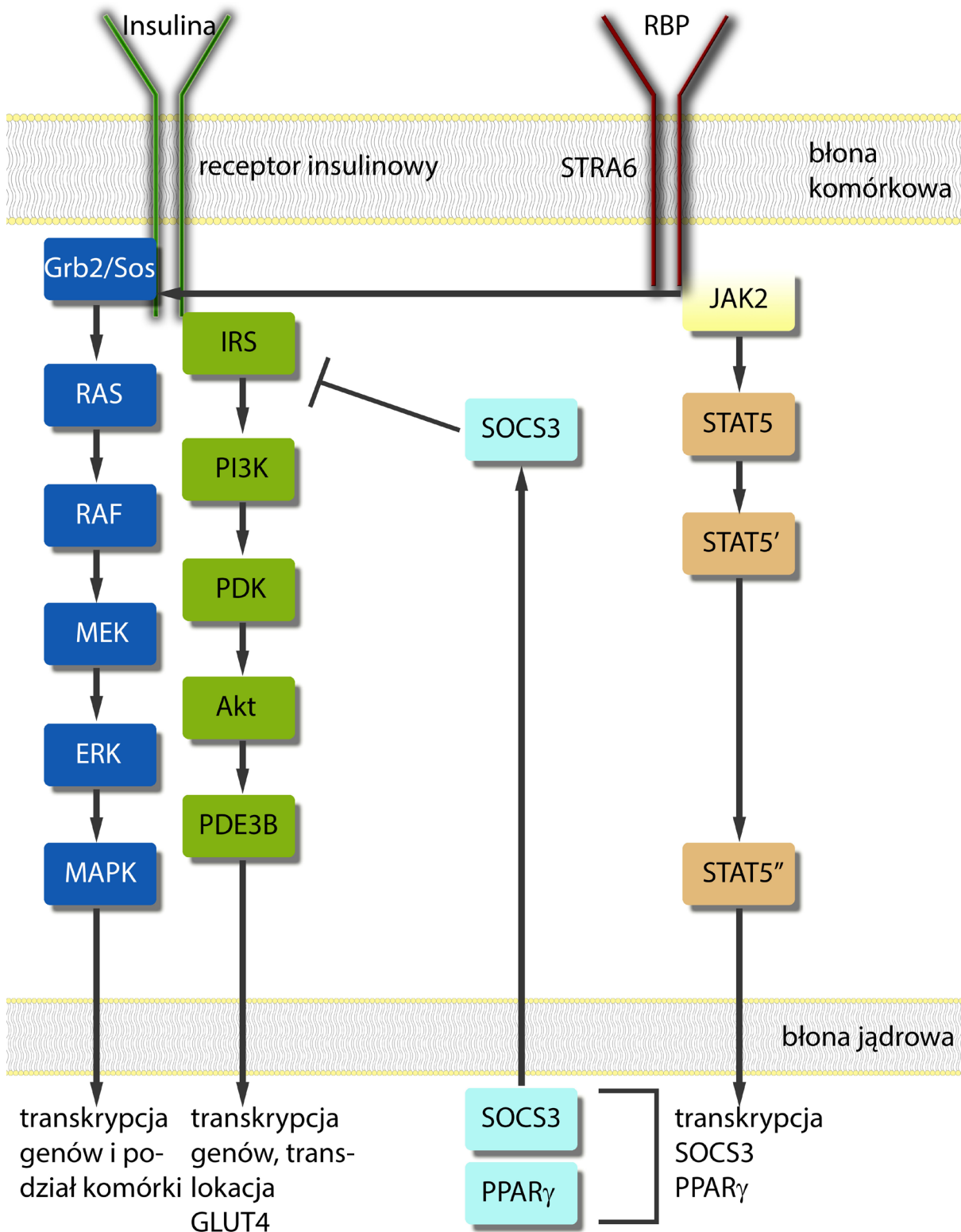
Podwyższone stężenia RBP-4 obserwowano także u pacjentów z chorobą wieńcową [23,25,30]. Lambadiari i wsp. [23] wykazali zależność między liczbą zajętych naczyń wieńcowych i stężeniem krążącego RBP-4. Ponadto w badaniu Nurses Health Study wykazano, że najwyższe stężenia RBP-4 (czwarty kwartył) wiążą się z 3,56-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej [45]. Jednak wyniki badania Mallata i wsp. nasuwają wątpliwość, czy stężenie RBP-4 jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia epizodu sercowo-naczyniowego [30]. Mimo że stężenia RBP-4 były znacząco podwyższone u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi, to po uwzględnieniu występowania tradycyjnych czynników ryzyka nie wykazano znamiennej statystycznej zależności między stężeniem RBP-4 a chorobą wieńcową [30].

Cubedo i wsp. sugerują, że stężenia RBP-4 może być obniżone we wczesnej, ostrej fazie zawału serca (pierwsze 48 h od zawału) i zależne od umiejscowienia zawału – niższe w zawałe ściany przedniej niż w zawałe ściany dolnej [8]. Jednak obserwacji tej nie potwierdzają badania Lambadiari i wsp., którzy zaobserwowali porównywalne stężenie RBP-4 u chorych z zawałem serca i stabilną dławicą piersiową [23].

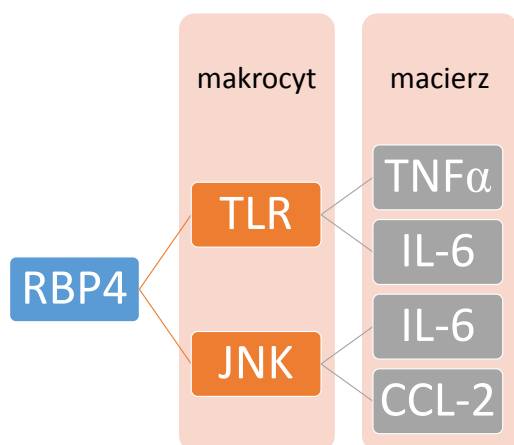
Podwyższone stężenia RBP-4 w surowicy stwierdzono również u chorych z udarem mózgu [40] i sugeruje się, że odzwierciedla ono stopień zaawansowania miażdżycy.

RBP-4 A GOSPODARKA LIPIDOWA

RBP-4 i retinoidy są zaangażowane w kontrolę gospodarki lipidowej w takich aspektach jak metabolizm trigli-



Ryc. 1. Schemat powiązania szlaków sygnałowych insuliny i RBP-4; Grb2 – białko adaptorowe, Sos – białko adaptorowe, Ras – produkt onkogenu ras o aktywności GTP-azy, Raf – kinaza serynowo-treoninowa Raf, MEK – aktywator kinazy ERK – kinaza regulowana zewnątrzkomórkowo, MAPK – mitogenicznie aktywowana kinaza białkowa, IRS – substrat receptora insulinowego, PI3K – kinaza 3-fosfatydilinozytolu, PDK – kinaza zależna od inozytolotrisfosforanu, Akt – kinaza serynowo-treoninowa Akt, PDE3B – fosfodiesteraza 3B, SOCS3 – supresor sygnału cytokinowego 3, PPAR γ – receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów, JAK2 – kinaza tyrozynowa Janus, STAT5 – przekaźnik sygnału i aktywator transkrypcji



Ryc. 2. Schemat oddziaływania RBP-4 na receptory makrocytowe; TLR – toll-like receptor 4, JNK – kinaza fosforylująca N-końcową część białka Jun, TNF-α – czynnik martwicy nowotworu α, IL-6 – interleukina 6, CCL-2 – monocyte chemokine (C-C motif) ligand 2

cerydów – przez regulację jelitowej i wątrobowej syntezy ApoC-III oraz β-oksydacji triglicerydów. Obserwowano również związki między stężeniami w krążeniu promiastdżycowej frakcji VLDL cholesterolu [1,15] oraz triglicerydów a RBP-4 u osób z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 i choroby wieńcowej [15,38]. Stwierdzono też związki między obniżeniem stężenia frakcji HDL cholesterolu [22,39] oraz zwiększeniem stężenia cholesterolu całkowitego [27] i jego frakcji LDL [1,31] a podwyższonymi stężeniami RBP-4 w krążeniu.

Podsumowanie

RBP-4 jest adipokina modulującą aktywność wielu szlaków metabolicznych. Białko to uczestniczy w rozwoju insulinooporności i promuje rozwój miażdżycy, odgrywając rolę w rozwoju dysfunkcji śródbłonna naczyniowego (przez indukcję wytwarzania molekuł adhezyjnych) oraz w powstawaniu torebki blaszki miażdżycowej (pobudzanie mitozy VSMCs). Stężenie

Tabela 1. Zestawienie badań klinicznych oceniających związek genotypów *rbp-4* z występowaniem chorób przewlekłych i wydzielaniem RBP-4

Numer rs* polimorfizmu	Pozycja w genie RBP-4	Allele	Powiązanie patofizjologiczne	Autor
3758539	-803 (G>A)	allel A allel G	zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 wyższe wartości BMI zwiększenie ekspresji genu RBP-4 <i>in vitro</i> i wyższe stężenia RBP-4 w krążeniu zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2	[52, 35] [52] [13, 34, 35] [7, 21]
10882283	-179 (T>G)	allel G	wyższe wartości BMI, wyższe wartości WHR wyższa ekspresja genu RBP-4 w wisceralnej i podskórnej tkance tłuszczowej	[21] [34]
nieustalony	+390 (C>G)	allel C	zmniejszona insulinooporność	[7]
10882280	+1473 (C>A)	allel A	wyższe stężenie frakcji HDL cholesterolu w krążeniu	[42]
nieustalony	+2333 (G>A)	allel A	wyższe stężenia RBP-4 w surowicy u osób z prawidłową tolerancją glukozy	[13]
10882273	+2927 (T>C)	allel C	wyższe wartości BMI wyższe stężenie w krążeniu insuliny wyższe stężenia w krążeniu WKT	[21]
11187545	+3681 (A>G)	allel G	wyższe stężenie frakcji HDL cholesterolu w krążeniu	[42]
7094671	+5169 (C>T)	allel T	zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2	[35]
nieustalony	+5388 (C>T)	allel T	wyższe stężenia RBP-4 w surowicy u osób z prawidłową tolerancją glukozy i z rozpoznaną cukrzycą typu 2 niższe stężenia peptydu C na czczo i w drugiej godzinie OGTT	[13]
12265684	+6969 (G>C)	allel C	zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2	[35]
nieustalony	+7542 (T > del)	allel del	zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2	[35]
nieustalony	+8201 (T>A)	allel A	wyższe stężenia RBP-4 w surowicy u osób z prawidłową tolerancją glukozy i z cukrzycą typu 2	[13]
Nieustalony	+8204 (T>A)	allel A	wyższe stężenia RBP-4 – w surowicy	[13]

WKT – wolne kwasy tłuszczowe; BMI – body mass index – wskaźnik masy ciała; WHR – waist-hip ratio – wskaźnik obwodu talii do bioder; del – delecja

* numer sekwencji referencyjnej w bazie danych SNP, prowadzonej przez Narodowe Centrum Informacji Biotechnologicznej (NCBI, National Center of Biotechnological Information)

RBP-4 rośnie wraz ze stopniem otyłości i nasileniem miażdżycy. Dlatego powinno być postrzegane jako niekorzystny czynnik uczestniczący w patogenezie uszkodzenia naczyń spowodowanym otyłością.

Przydatność RBP-4 jako pośredniego markera (wskaźnika/surogatu) zmian zapalnych w naczyniach i rozwoju chorób sercowo-naczyniowych wymaga dalszych badań

w celu wyznaczenia punktu odcięcia oraz jego czułości i swoistości.

Prowadzenie dalszych badań nad rolą RBP-4 w rozwoju miażdżycy indukowanej otyłością utrudnia brak wystandaryzowanych metod oznaczania tego białka metodami immunoenzymatycznymi.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Aust G., Uptaita-Patapoviene M., Scholz M., Richter O., Rohm S., Blüher M.: Circulating Nampt and RBP4 levels in patients with carotid stenosis undergoing carotid endarterectomy (CEA). *Clin. Chim. Acta*, 2011; 412: 1195-1200
- [2] Bobbert T., Raila J., Schwarz F., Mai K., Henze A., Pfeiffer A.F., Schweigert F.J., Spranger J.: Relation between retinol, retinol-binding protein 4, transthyretin and carotid intima media thickness. *Atherosclerosis*, 2010; 213: 549-551
- [3] Brandauer J., Landers-Ramos R.Q., Jenkins N.T., Spangenburg E.E., Hagberg J.M., Prior S.J.: Effects of prior acute exercise on circulating cytokine concentration responses to a high-fat meal. *Physiol. Rep.*, 2013; 1: e00040
- [4] Calò L.A., Maiolino G., Pagnin E., Vertolli U., Davis P.A.: Increased RBP4 in a human model of activated anti-atherosclerotic and antiremodelling defences. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2014; 44: 567-572
- [5] Chiba M., Saitoh S., Ohnishi H., Akasaka H., Mitsumata K., Furukawa T., Shimamoto K.: Associations of metabolic factors, especially serum retinol-binding protein 4 (RBP4), with blood pressure in Japanese-the Tanno and Sobetsu study. *Endocr. J.*, 2010; 57: 811-817
- [6] Christensen E.I., Moskaug J.O., Vorum H., Jacobsen C., Gundersen T.E., Nykjaer A., Blomhoff R., Willnow T.E., Moestrup S.K.: Evidence for an essential role of megalin in transepithelial transport of retinol. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1999; 10: 685-695
- [7] Craig R.L., Chu W.S., Elbein S.C.: Retinol binding protein 4 as a candidate gene for type 2 diabetes and prediabetic intermediate traits. *Mol. Genet. Metab.*, 2007; 90: 338-344
- [8] Cubedo J., Padró T., Cinca J., Mata P., Alonso R., Badimon L.: Retinol-binding protein 4 levels and susceptibility to ischaemic events in men. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2014; 44: 266-275
- [9] Dessein P.H., Tsang L., Norton G.R., Woodiwiss A.J., Solomon A.: Retinol binding protein 4 concentrations relate to enhanced atherosclerosis in obese patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*, 2014; 9: e92739
- [10] Farjo K.M., Farjo R.A., Halsey S., Moiseyev G., Ma J.X.: Retinol-binding protein 4 induces inflammation in human endothelial cells by an NADPH oxidase – and nuclear factor kappa B-dependent and retinol-independent mechanism. *Mol. Cell. Biol.* 2012; 32: 5103-5115
- [11] Gerdes S., Osadtschy S., Rostami-Yazdi M., Buhles N., Weichenhal M., Mrowietz U.: Leptin, adiponectin, visfatin and retinol-binding protein-4 – mediators of comorbidities in patients with psoriasis? *Exp. Dermatol.*, 2012; 21: 43-47
- [12] Graham T.E., Yang Q., Blüher M., Hammarstedt A., Ciaraldi T.P., Henry R.R., Wason C.J., Oberbach A., Jansson P.A., Smith U., Kahn B.B.: Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N. Engl. J. Med.*, 2006; 354: 2552-2563
- [13] Hu C., Jia W., Zhang R., Wang C., Lu J., Wu H., Fang Q., Ma X., Xiang K.: Effect of RBP4 gene variants on circulating RBP4 concentration and type 2 diabetes in a Chinese population. *Diabet. Med.*, 2008; 25: 11-18
- [14] Hutchison S.K., Harrison C., Stepto N., Meyer C., Teede H.J.: Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*, 2008; 31: 1427-1432
- [15] Ingelsson E., Lind L.: Circulating retinol-binding protein 4 and subclinical cardiovascular disease in the elderly. *Diabetes Care*, 2009; 32: 733-735
- [16] Kadoglou N.P., Lambadiari V., Gastouniotti A., Gkekas C., Giannakopoulos T.G., Koulia K., Maratou E., Alepaki M., Kakisis J., Karakitsos P., Nikita K.S., Dimitriadis G., Liapis C.D.: The relationship of novel adipokines, RBP4 and omentin-1, with carotid atherosclerosis severity and vulnerability. *Atherosclerosis*, 2014; 235: 606-612
- [17] Karakas S.E., Banaszewska B., Spaczynski R.Z., Pawelczyk L., Duleba A.: Free fatty acid binding protein-4 and retinol binding protein-4 in polycystic ovary syndrome: response to simvastatin and metformin therapies. *Gynecol. Endocrinol.*, 2013; 29: 483-487
- [18] Kos K., Wong S., Tan B.K., Kerrigan D., Randeve H.S., Pinkney J.H., Wilding J.P.: Human RBP4 adipose tissue expression is gender specific and influenced by leptin. *Clin. Endocrinol.*, 2011; 74: 197-205
- [19] Kotnik P., Fischer-Posovszky P., Wabitsch M.: RBP4: a controversial adipokine. *Eur. J. Endocrinol.*, 2011; 165: 703-711
- [20] Kovacs P., Geyer M., Berndt J., Klötting N., Graham T.E., Böttcher Y., Enigk B., Tönjes A., Schleinitz D., Schön M.R., Kahn B.B., Blüher M., Stumvoll M.: Effects of genetic variation in the human retinol binding protein-4 gene (RBP4) on insulin resistance and fat depot-specific mRNA expression. *Diabetes*, 2007; 56: 3095-3100
- [21] Kowalska I., Strackowski M., Adamska A., Nikolajuk A., Karczewska-Kupczewska M., Oziomek E., Górka M.: Serum retinol binding protein 4 is related to insulin resistance and nonoxidative glucose metabolism in lean and obese women with normal glucose tolerance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008; 93: 2786-2789
- [22] Kukla M., Berdowska A., Stygar D., Gabriel A., Mazur W., Łogiewa-Bazger B., Sobala-Szczygieł B., Bułdak R.J., Rokitka M., Zajęcki W., Kępa L., Sawczyn T., Zwirska-Korczala K.: Serum FGF21 and RBP4 levels in patients with chronic hepatitis C. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2012; 47: 1037-1047
- [23] Lambadiari V., Kadoglou N.P., Stasinou V., Maratou E., Antoniadis A., Kolokathis F., Parisis J., Hatziaelaki E., Iliodromitis E.K., Dimitriadis G.: Serum levels of retinol-binding protein-4 are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2014; 13:121
- [24] Lewandowski K.C., Stojanovic N., Bienkiewicz M., Tan B.K., Prelevic G.M., Press M., Tuck S., O'Hare P.J., Randeve H.S.: Elevated concentrations of retinol-binding protein-4 (RBP-4) in gestational diabetes mellitus: Negative correlation with soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1). *Gynecol. Endocrinol.*, 2008; 24: 300-305
- [25] Li F., Xia K., Li C., Yang T.: Retinol-binding protein 4 as a novel risk factor for cardiovascular disease in patients with coronary artery disease and hyperinsulinemia. *Am. J. Med. Sci.*, 2014; 348: 474-479
- [26] Li F., Xia K., Sheikh M.S., Cheng J., Li C., Yang T.: Involvement

of RBP4 in hyperinsulinism-induced vascular smooth muscle cell proliferation. *Endocrine*, 2015; 48: 472-482

[27] Li F., Xia K., Sheikh M.S., Cheng J., Li C., Yang T.: Retinol binding protein 4 promotes hyperinsulinism-induced proliferation of rat aortic smooth muscle cells. *Mol. Med. Rep.*, 2014; 9: 1634-1640

[28] Lin K.D., Chang Y.H., Wang C.L., Yang Y.H., Hsiao P.J., Li T.H., Shin S.J.: Thiazolidinedione addition reduces the serum retinol-binding protein 4 in type 2 diabetic patients treated with metformin and sulfonylurea. *Transl. Res.*, 2008; 151: 309-314

[29] Makimura H., Wei J., Dolan-Looby S.E., Ricchiuti V., Grinspoon S.: Retinol-binding protein levels are increased in association with gonadotropin levels in healthy women. *Metabolism*, 2009; 58: 479-487

[30] Mallat Z., Simon T., Benessiano J., Clément K., Taleb S., Wareham N.J., Luben R., Khaw K.T., Tedgui A., Boekholdt S.M.: Retinol-binding protein 4 and prediction of incident coronary events in healthy men and women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009; 94: 255-260

[31] Mohapatra J., Sharma M., Acharya A., Pandya G., Chatterjee A., Balaraman R., Jain M.R.: Retinol-binding protein 4: a possible role in cardiovascular complications. *Br. J. Pharmacol.*, 2011; 164: 1939-1948

[32] Muenzner M., Tuvia N., Deutschmann C., Witte N., Tolkachov A., Valai A., Henze A., Sander L.E., Raila J., Schupp M.: Retinol-binding protein 4 and its membrane receptor STRA6 control adipogenesis by regulating cellular retinoid homeostasis and retinoic acid receptor α activity. *Mol. Cell. Biol.*, 2013; 33: 4068-4082

[33] Munkhtulga L., Nagashima S., Nakayama K., Utsumi N., Yanagisawa Y., Gotoh T., Omi T., Kumada M., Zolzaya K., Lkhagvasuren T., Kagawa Y., Fujiwara H., Hosoya Y., Hyodo M., Horie H. i wsp.: Regulatory SNP in the RBP4 gene modified the expression in adipocytes and associated with BMI. *Obesity*, 2010; 18: 1006-1014

[34] Munkhtulga L., Nakayama K., Utsumi N., Yanagisawa Y., Gotoh T., Omi T., Kumada M., Erdenebulgan B., Zolzaya K., Lkhagvasuren T., Iwamoto S.: Identification of a regulatory SNP in the retinol binding protein 4 gene associated with type 2 diabetes in Mongolia. *Hum. Genet.*, 2007; 120: 879-888

[35] Norseen J., Hosooka T., Hammarstedt A., Yore M.M., Kant S., Aryal P., Kiernan U.A., Phillips D.A., Maruyama H., Kraus B.J., Usheva A., Davis R.J., Smith U., Kahn B.B.: Retinol-binding protein 4 inhibits insulin signaling in adipocytes by inducing proinflammatory cytokines in macrophages through a c-Jun N-terminal kinase – and toll-like receptor 4-dependent and retinol-independent mechanism. *Mol. Cell. Biol.*, 2012; 32: 2010-2019

[36] Obońska K., Grąbczewska Z., Fisz J.: Ocena czynności śródbłonna naczyńowego – gdzie jesteśmy, dokąd zmierzamy? *Folia Cardiol. Excerpta*, 2010; 5: 292-297

[37] Ong K.L., Rye K.A., O'Connell R., Jenkins A.J., Brown C., Xu A., Sullivan D.R., Barter P.J., Keech A.C.: Long-term fenofibrate therapy increases fibroblast growth factor 21 and retinol-binding protein 4 in subjects with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012; 97: 4701-4708

[38] Park S.E., Kim D.H., Lee J.H., Park J.S., Kang E.S., Ahn C.W., Lee H.C., Cha B.S.: Retinol-binding protein-4 is associated with endothelial dysfunction in adults with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, 2009; 204: 23-25

[39] Pfützner A., Schöndorf T., Hanefeld M., Lübken G., Kann P.H., Karagiannis E., Wilhelm B., Forst T.: Changes in insulin resistance and cardiovascular risk induced by PPAR gamma activation have no impact on RBP4 plasma concentrations in nondiabetic patients. *Horm. Metab. Res.*, 2009; 41: 202-206

[40] Sasaki M., Otani T., Kawakami M., Ishikawa S.E.: Elevation of plasma retinol-binding protein 4 and reduction of plasma adiponectin in subjects with cerebral infarction. *Metabolism*, 2010; 59: 527-532

[41] Shea J.L., Loredi-Osti J.C., Sun G.: Association of RBP4 gene variants and serum HDL cholesterol levels in the Newfoundland population. *Obesity*, 2010; 18: 1393-1397

[42] Solini A., Santini E., Madec S., Rossi C., Muscelli E.: Retinol binding protein4 in women with untreated essential hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 2009; 22: 1001-1006

[43] Solini A., Stea F., Santini E., Bruno R.M., Duranti E., Taddei S., Ghiadoni L.: Adipocytokine levels mark endothelial function in normotensive individuals. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2012; 11: 103

[44] Steiner C.A., Janez A., Jensterle M., Reisinger K., Forst T., Pfützner A.: Impact of treatment with rosiglitazone or metformin on biomarkers for insulin resistance and metabolic syndrome in patients with polycystic ovary syndrome. *J. Diabetes. Sci. Technol.*, 2007; 1: 211-217

[45] Sun Q., Kiernan U.A., Shi L., Phillips D.A., Kahn B.B., Hu F.B., Manson J.E., Albert C.M., Rexrode K.M.: Plasma retinol-binding protein 4 (RBP4) levels and risk of coronary heart disease: a prospective analysis among women in the nurses' health study. *Circulation*, 2013; 127: 1938-1947

[46] Takebayashi K., Sohma R., Aso Y., Inukai T.: Effects of retinol binding protein-4 on vascular endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2011; 408: 58-64

[47] Takebayashi K., Suetsugu M., Matsumoto S., Aso Y., Inukai T.: Effects of rosuvastatin and colestimide on metabolic parameters and urinary monocyte chemoattractant protein-1 in type 2 diabetic patients with hyperlipidemia. *South. Med. J.*, 2009; 102: 361-368

[48] Tan B.K., Chen J., Lehnert H., Kennedy R., Randeve H.S.: Raised serum, adipocyte, and adipose tissue retinol-binding protein 4 in overweight women with polycystic ovary syndrome: effects of gonadal and adrenal steroids. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007; 92: 2764-2772

[49] Teranishi T., Ohara T., Maeda K., Zenibayashi M., Kouyama K., Hirota Y., Kawamitsu H., Fujii M., Sugimura K., Kasuga M.: Effects of pioglitazone and metformin on intracellular lipid content in liver and skeletal muscle of individuals with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 2007; 56: 1418-1424

[50] Toyama T., Asano Y., Takahashi T., Aozasa N., Akamata K., Noda S., Taniguchi T., Ichimura Y., Sumida H., Tamaki Z., Masui Y., Tada Y., Sugaya M., Sato S., Kadono T.: Clinical significance of serum retinol binding protein-4 levels in patients with systemic sclerosis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2013; 27: 337-344

[51] van Hoek M., Dehghan A., Zillikens M.C., Hofman A., Witteman J.C., Sijbrands E.J.: An RBP4 promoter polymorphism increases risk of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2008; 51: 1423-1428

[52] Wu H., Wei L., Bao Y., Lu J., Huang P., Liu Y., Jia W., Xiang K.: Fenofibrate reduces serum retinol-binding protein-4 by suppressing its expression in adipose tissue. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2009; 296: E628-E634

[53] Xiao Y., Xu A., Hui X., Zhou P., Li X., Zhong H., Tang W., Huang G., Zhou Z.: Circulating lipocalin-2 and retinol-binding protein 4 are associated with intima-media thickness and subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*, 2013; 8: e66607

[54] Yang Q., Eskurza I., Kiernan U.A., Phillips D.A., Blüher M., Graham T.E., Kahn B.B.: Quantitative measurement of full-length and C-terminal proteolyzed RBP4 in serum of normal and insulin-resistant humans using a novel mass spectrometry immunoassay. *Endocrinology*, 2012; 153: 1519-1527

[55] Yang Q., Graham T.E., Mody N., Preitner F., Peroni O.D., Zabolotny J.M., Kotani K., Quadro L., Kahn B.B.: Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*, 2005; 436: 356-362

[56] Yao-Borengasser A., Varma V., Bodles A.M., Rasouli N., Phanavanh B., Lee M.J., Starks T., Kern L.M., Spencer H.J.3rd, Rashidi A.A., McGehee R.E. Jr., Fried S.K., Kern P.A.: Retinol binding protein 4 expression in humans: relationship to insulin resistance, inflammation, and response to pioglitazone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007; 92: 2590-2597

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktów interesów.