

УДК [616.12–008.331.1+ 616.379–008.64]–056.25–078 : 57.008.6

Поступила 22.02.2016

А. Н. БЕЛОВОЛ, Л. Р. БОБРОННИКОВА, Е. В. АЛЬ-ТРАВНЕХ

ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Харьковский национальный медицинский университет <elen.al.trawneh@gmail.com>

В статье рассмотрены особенности метаболических нарушений во взаимосвязи с концентрацией цинк- α_2 -гликопротеина и его влияние на течение и прогрессирование артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) типа 2. Обследовано 47 больных с АГ II стадии, ожирением II степени в сочетании с СД типа 2 и 49 больных с АГ II стадии, ожирением II степени без СД типа 2. Установлено прогрессирование гормонально-метаболических нарушений у больных с сочетанным течением АГ и СД типа 2. Наиболее значимыми были инсулинорезистентность, нарушения углеводного обмена, развитие атерогенной дислипидемии и системного воспаления, которые находятся во взаимосвязи со снижением концентрации цинк- α_2 -гликопротеина в сыворотке крови, что способствует высокому сердечно-сосудистому риску.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет типа 2, гормональные нарушения, метаболические нарушения, цинк- α_2 -гликопротеин.

Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) типа 2 являются компонентами метаболического синдрома, способствуют раннему развитию поражений органов-мишеней и, как следствие, – сердечно-сосудистым катастрофам [9, 17].

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что почти у 80–90 % больных СД типа 2 выявлена избыточная масса тела или ожирение. так, при ожирении I степени риск СД типа 2 увеличивается в 2 раза, II степени – в 5 раз, III степени – более чем в 10 раз. Особую роль играет распределение жира [1, 4]. Установлено, что висцеральное отложение жира связано с нарушением толерантности к глюкозе и инсулинорезистентностью (ИР) независимо от массы тела [2, 21].

Жировая ткань является эндокринным органом, в котором происходит синтез большого количества гормонов и биологически активных пептидов [10]. Имеются доказательства, что некоторые синтезированные жировой тканью вещества способны ухудшать передачу инсулинового сигнала и вызывать ИР уже на ранних этапах, на стадии предиабета [5, 16].

Исследования последних лет подтвердили, что прогрессирование ожирения может быть следствием снижения секреции цинк- α_2 -гликопротеина ($\text{Ц}\alpha_2\text{Г}$) [3]. $\text{Ц}\alpha_2\text{Г}$ является вновь выявленным адипокином. Установлено, что уровень $\text{Ц}\alpha_2\text{Г}$ в сыворотке крови и жировой ткани больных с ожирением значительно ниже по сравнению с лицами с нормальной массой тела [12]. Показатели $\text{Ц}\alpha_2\text{Г}$ имеют отрицательную корреляцию с массой тела [15]. В экспериментальных исследованиях введение $\text{Ц}\alpha_2\text{Г}$ вызывало у мышей резкое снижение массы тела [14, 22]. В единичных исследованиях установлено, что у больных с АГ наблюдается снижение уровня $\text{Ц}\alpha_2\text{Г}$ [6, 18]. Эти результаты показывают, что $\text{Ц}\alpha_2\text{Г}$ – новый адипокин, связанный с метаболическим синдромом и его компонентами, является регулятором массы тела [19], и это определяет актуальность изучения данного вопроса.

Цель исследования – изучить особенности метаболических нарушений во взаимосвязи с секрецией $\text{Ц}\alpha_2\text{Г}$ и его влияние на течение и прогрессирование АГ и СД типа 2.

Материалы и методы. Обследовано 96 больных с АГ II стадии II степени. Средний возраст составил ($54,6 \pm 4,2$) года. Пациенты разделены на следующие группы: I – 47 больных с АГ без СД типа 2; II – 49 больных с АГ и СД типа 2. Контрольная (III) группа ($n = 20$) была сопоставима по возрасту и полу с обследуемыми больными.

Диагностику АГ проводили согласно рекомендациям Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов (ESH/ESC, 2013), а также Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению АГ (2013). Для изучения антропометрических особенностей течения АГ и СД типа 2 пациенты были сгруппированы в зависимости от индекса массы тела (ИМТ). Диагностику СД типа 2 проводили согласно критериям Международной федерации диабета (IDF, 2015). Критериями включения в исследование был субкомпенсированный диабет: гликемия натощак не выше 8,5 ммоль/л, постпрандиальная гипергликемия не выше 11 ммоль/л и уровень HbA_{1c} не выше 9 %.

Показатели липидного спектра сыворотки крови (общий холестерин – ОХС, триглицериды – ТГ, холестерин липопротеинов высокой плотности – ХС ЛПВП, холестерин липопротеинов низкой плотности – ХС ЛПНП) определяли enzymатическим колориметрическим методом с использованием наборов «Human» (Германия).

Уровень инсулина в сыворотке крови определяли методом твёрдофазного иммуноферментного анализа (ELISA, наборы DRG, США). Уровень ИР оценивали с помощью НОМА (homeostasis model assesment) – модели оценки гомеостаза с вычислением индекса ИР (НОМА-IR) по формуле: $\text{НОМА-IR} = \text{инсулин (инсулин натощак, мкЕД/мл)} \times \text{глюкоза натощак, ммоль/л} : 22,5$. При индексе $\text{НОМА-IR} > 2,77$ больных считали инсулинорезистентными. Концентрацию глюкозы в сыворотке крови натощак (ГКН) определяли глюкозооксидантным методом, содержание фактора некроза опухолей- α (ФНО- α) в сыворотке крови – методом иммуноферментного анализа с использованием наборов «DRG» (США).

Уровень $\text{Ц}\alpha_2\text{Г}$ изучали методом иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов «BioVendor» (Чешская Республика). Содержание С-реактивного белка (СРБ) исследовали иммуноферментным методом с набором реагентов «DRG» (США).

Статистическую обработку результатов исследований осуществляли по программе Statistica 8.0 с использованием t -критерия Стьюдента и методов непараметрической статистики.

Результаты и их обсуждение. Результаты анализа трофологического статуса показали характерные особенности в обеих группах. Пациенты с ИМТ в пределах 18,5–24,9 кг/м² (6 больных) выявлены в группе с изолированным течением АГ. При этом ожирение III степени ($\text{ИМТ} > 40$ кг/м²) наблюдали у 2 больных с АГ и у 7 – с сочетанным течением с СД типа 2. У большинства больных с изолированным и сочетанным течением заболевания (67,1 и 54,2 % соответственно) ИМТ

был в пределах 30–34,9 кг/м². При этом среди больных с АГ и ИМТ 30–34,9 кг/м² преобладали мужчины (71,2 %), а с ИМТ 35–39,9 кг/м² и больше – женщины (74,5 %).

Показатели липидного спектра у больных с коморбидным течением АГ и СД типа 2 характеризовались развитием атерогенной дислипидемии.

Содержание ОХ в сыворотке крови у больных II группы было статистически достоверно выше по сравнению с показателями I и III (контрольной) групп – соответственно (6,1 ± 2,8) ммоль/л, (5,6 ± 2,3) ммоль/л и (5,2 ± 2,2) ммоль/л (P < 0,05). Снижение уровня ХС ЛПВП у больных II группы наблюдалось значительно чаще, чем в III группе (соответственно 55,4 и 22,4 %; P < 0,05). У больных с коморбидностью и ИМТ 30–34,9 кг/м² отмечен более низкий уровень ХС ЛПВП по сравнению с III группой (P < 0,05). Уровень ТГ в сыворотке крови больных с АГ и СД типа 2 в 1,4 раза (P < 0,05) превышал показатели I группы и в 2,3 раза – III группы (P < 0,05).

Сочетание АГ и СД типа 2 способствовало увеличению коэффициента атерогенности (КА) в 2,2 раза по сравнению с III группой и в 1,2 раза – с I группой, что свидетельствовало о прогрессировании атеросклеротических изменений в сосудах.

Установлена обратная корреляционная связь Цα₂Г с показателями ОХ (r = -0,48; P < 0,001), ХС ЛПНП (r = -0,52; P < 0,001), ТГ (r = -0,46; P < 0,001) и прямая – с ХС ЛПНВ (r = -0,46; P < 0,001), что согласуется с данными клинических исследований [20].

Прогрессирование нарушений липидного спектра у больных с сочетанным течением заболевания прямо зависело от ИМТ: максимальные показатели ОХ и ТГ наблюдали при ИМТ 35–40 кг/м² (соответственно P = 0,26 и P = 0,068), а концентрация в сыворотке крови ХС ЛПВП была наиболее низкой.

Анализ показателей ИР у больных обеих групп свидетельствовал о том, что максимальные значения НОМА-IR, инсулина и СРБ были у больных II группы по сравнению с показателями I и III групп (соответственно P = 0,0; P = 0,006 и P = 0,004) (табл. 1), что свидетельствовало о прогрессировании ИР при гиперинсулинемии, связанной с СД типа 2. НОМА-IR превышал показатели контроля в 2,1 раза в I группе и в 2,4 раза у больных II группы (P = 0,006).

Таблица 1. Характеристика показателей инсулинорезистентности у обследованных больных (M ± SD)

Показатель	Группа			P
	I (n = 47)	II (n = 49)	III – контрольная (n = 20)	
НОМА-IR	4,48 ± 2,50	5,44 ± 3,20	1,65 ± 0,53	P _{I-II} = 0,16 P _{I-III} = 0,00001 P _{II-III} = 0,00002
Инсулин, мкЕД/мл	10,6 ± 5,4	13,4 ± 7,4	5,54 ± 2,20	P _{I-II} = 0,047 P _{I-III} = 0,0004 P _{II-III} = 0,0003

Установлены статистически достоверные взаимосвязи между уровнями глюкозы (r = 0,54; P = 0,04), СРБ (r = 0,62; P = 0,0001), ИМТ (r = 0,54; P = 0,0056) и ОХС (r = 0,6; P = 0,052), что подтверждает гипотезу о влиянии ИР на развитие дислипидемии и ассоциацию с системным воспалением у больных II группы.

Достоверное повышение HbA_{1c} у больных II группы по сравнению с контролем (P < 0,05) свидетельствует о негативном влиянии избыточной массы тела на углеводный обмен и неудовлетворительную компенсацию углеводного обмена, что усиливает метаболические нарушения и способствует атеросклеротическому поражению сосудистой стенки (табл. 2). У больных I группы (7,6 %) наблюдалось достоверное повышение уровня ГКН по сравнению с III группой

($P < 0,05$), что можно объяснить абдоминальным ожирением, поскольку избыточная масса тела является одной из причин развития ИР, максимального значения этот показатель достиг у больных с сочетанным течением АГ и СД типа 2 ($P < 0,05$).

Таблица 2. Характеристика показателей углеводного обмена у обследованных больных ($M \pm SD$)

Показатель	Группа			P
	I (n = 47)	II (n = 49)	III – контрольная (n = 20)	
Глюкоза, ммоль/л	6,24 ± 3,72	7,75 ± 3,91	4,22 ± 2,32	$P_{I-II} = 0,072$ $P_{I-III} = 0,036$ $P_{II-III} = 0,0003$
HbA _{1c} , %	6,20 ± 3,51	8,30 ± 4,16	4,3 ± 2,3	$P_{I-II} = 0,0054$ $P_{I-III} = 0,0975$ $P_{II-III} = 0,0002$

Отмечали статистически достоверные отрицательные взаимосвязи показателей Ца₂Г с НОМА-IR ($r = -0,52$; $P < 0,05$), уровнем глюкозы ($r = -0,48$; $P < 0,05$) и HbA_{1c} ($r = -0,56$; $P < 0,01$), что подтверждает его участие в формировании ИР и согласуется с результатами экспериментальных и клинических исследований [8, 13].

При анализе изменений концентрации Ца₂Г в сыворотке крови больных с изолированным и сочетанным течением заболевания установлено достоверное снижение уровня Ца₂Г у больных обеих групп по сравнению с контролем, наиболее низкие показатели Ца₂Г наблюдали у больных с сочетанным течением АГ и СД типа 2 ($P < 0,05$). Выявлено, что уровень Ца₂Г уменьшался в линейной регрессии с ИМТ у больных с сочетанным течением заболевания, что можно рассматривать как маркер прогрессирования метаболических нарушений у больных с коморбидностью АГ и СД типа 2 (табл. 3). Эти данные согласуются с утверждением, что низкая концентрация Ца₂Г в сыворотке крови способствует развитию ожирения, так как Ца₂Г участвует в регуляции стимуляции липолиза в адипоцитах [7, 13].

Таблица 3. Показатели маркёров воспаления и гликопротеида у больных с сочетанным течением заболевания ($M \pm SD$)

Показатель	Группа			III – контрольная (n = 20) (4)
	II (n = 49)			
	ИМТ = 25–29,9 кг/м ² (n = 23) (1)	ИМТ = 30–34,9 кг/м ² (n = 19) (2)	ИМТ = 35–39,5 кг/м ² (n = 7) (3)	
Цинк-альфа 2-гликопротеид, мг/мл	64,6 ± 31,2	52,2 ± 24,2 $P_{1-2} = 0,26$	48,2 ± 21,3 $P_{1-3} = 0,06$ $P_{2-3} = 0,21$	78,4 ± 38,2 $P_{1-4} = 0,44$ $P_{2-4} = 0,076$ $P_{3-4} = 0,056$
ФНО-α, пг/мл	7,50 ± 3,53	10,50 ± 4,62 $P_{1-2} = 0,087$	14,40 ± 6,54 $P_{1-3} = 0,006$ $P_{2-3} = 0,14$	5,22 ± 3,40 $P_{1-4} = 0,03$ $P_{2-4} = 0,0006$ $P_{3-4} = 0,0001$
СРБ, мг/л	4,3 ± 1,9	7,70 ± 3,83 $P_{1-2} = 0,004$	11,5 ± 6,3 $P_{1-3} = 0,0004$ $P_{2-3} = 0,12$	3,81 ± 1,83 $P_{1-4} = 0,25$ $P_{2-4} = 0,0002$ $P_{3-4} = 0,0001$

В обеих группах наблюдалось достоверное повышение уровня ФНО-α в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой ($P < 0,05$). Наиболее выраженное увеличение показателя – в 2,5 раза ($P < 0,001$) установлено при сочетании

АГ и СД типа 2. Уровень СРБ в сыворотке крови превышал контрольные значения в обеих группах больных ($P < 0,05$). Наиболее выраженное увеличение уровня СРБ (в 2,2 раза) наблюдали у больных с коморбидным течением заболевания ($P < 0,05$), что коррелировало с ИМТ ($r = 0,46$; $P < 0,001$), уровнем ГКН ($r = 0,48$; $P < 0,001$), уровнем ТГ ($r = 0,37$; $P < 0,04$), НОМА-IR ($r = 0,46$; $P < 0,001$).

С увеличением ИМТ регистрировалось достоверное повышение содержания ФНО- α и СРБ ($P < 0,05$), что связано с активацией системного воспаления.

Установлены обратные статистически достоверные взаимосвязи уровня Ц α_2 Г с СРБ ($r = -0,48$; $P < 0,001$) и ФНО- α ($r = -0,52$; $P < 0,001$), что согласуется с результатами клинических исследований [7, 11].

Выводы. Проанализированы механизмы формирования метаболических нарушений у больных с сочетанным течением АГ и СД типа 2, которые характеризовались прогрессированием ИР, развитием атерогенной дислипидемии, повышением маркеров системного воспаления и были наиболее выражены у больных с избыточной массой тела и ожирением. У больных с АГ и СД типа 2 установлено снижение показателей Ц α_2 Г в сыворотке крови, наиболее выраженное у больных с ожирением, что подтверждает его участие в прогрессировании ИР, углеводных и липидных нарушениях и даёт возможность рассматривать этот адипокин как маркер прогрессирования метаболических нарушений у данных больных. Таким образом, комплексная диагностика АГ в сочетании с СД типа 2 на основании определения показателей гормонально-метаболических нарушений будет способствовать индивидуализации профилактических и лечебных мероприятий и, как следствие, – установлению контроля за прогрессированием атеросклероза, углеводного обмена и снижением кардиоваскулярного риска.

С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. *Arrar A. R.* Insulin resistance and heart failure: molecular mechanisms // *Heart Fail Clin.* – 2012. – Vol. 8, N 4. – P. 3133–3140.
2. *Boudina S.* Diabetic cardiomyopathy, causes and effects // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2010. – N 11. – P. 31–39.
3. *Byerley L. O., Lee S. H., Redmann S.* et al. Evidence for a novel serum factor distinct from zinc alpha-2 glycoprotein that promotes body fat loss early in the development of cachexia // *Nutrition and Cancer.* – 2010. – Vol. 62, N 4. – P. 484–494.
4. *Fonseca V. A.* Defining and Characterizing the Progression of Type 2 Diabetes // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32, N 2. – P. 151–156.
5. *Gong F.-Y., Zhang S.-J., Deng J.-Y.* et al. Zinc- α_2 -glycoprotein is involved in regulation of body weight through inhibition of lipogenic enzymes in adipose tissue // *International J. of Obesity.* – 2009. – Vol. 33, N 9. – P. 1023–1030.
6. *Leal V. O., Lobo J. C., Stockler-Pinto M. B.* et al. Is zinc- α_2 -glycoprotein a cardiovascular protective factor for patients undergoing hemodialysis? // *Clin. Chimica Acta.* – 2012. – Vol. 413, N 5–6. – P. 616–619.
7. *Lourdes G.-S., Eduardo G.-F., Diego F.-G.* et al. Zinc- α_2 -Glycoprotein Is Associated With Insulin Resistance in Humans and Is Regulated by Hyperglycemia, Hyperinsulinemia, or Liraglutide // *Administration Diabetes Care.* – 2013. – Vol. 36, N 5. – P. 1074–1082.
8. *Mengliu Y., Rui L., Shu L.* et al. Lipolysis is altered in MHC class I zinc-alpha(2)-glycoprotein deficient mice // *Diabetes Care.* – 2013. – Vol. 36, N 5. – P. 1074–1082.
9. *Montecucco F., Pende A., Quercioli A.* et al. Inflammation in the pathophysiology of essential hypertension // *J. Nephrol.* – 2011. – Vol. 24. – P. 23–34.
10. *Mracek T., Ding Q., Tzanavari T.* et al. The adipokine zinc-alpha2-glycoprotein (ZA2G) is down regulated with fat mass expansion in obesity // *Clin. Endocrinol (Oxf).* – 2010. – Vol. 72, N 3. – P. 334–341.
11. *Mracek T., Gao D., Tzanavari T.* et al. Downregulation of zinc- α_2 -glycoprotein in adipose tissue and liver of obese ob/ob mice and by tumour necrosis factor- α in adipocytes // *J. of Endocrinology.* – 2010. – Vol. 204, N 2. – P. 165–172.
12. *Olofsson L. E., Olsson B., Lystig T.* et al. Preliminary report: Zn-alpha2-glycoprotein genotype and serum levels are associated with serum lipids // *Metabolism: Clinical and Experimental.* – 2010. – Vol. 59, N 9. – P. 1316–1318.

13. *Rolli V., Radosavljevic M., Astier V.* et al. Zinc-Alpha 2-Glycoprotein Gene Expression in Adipose Tissue Is Related with Insulin Resistance and Lipolytic Genes in Morbidly Obese Patients // *FEBS Lett.* – 2007. – Vol. 581, N 3. – P. 394–400.
14. *Russell S. T., Tisdale M. J.* Studies on the antiobesity activity of zinc- α_2 -glycoprotein in the rat // *International J. of Obesity.* – 2011. – Vol. 35, N 5. – P. 658–665.
15. *Russell S. T., Tisdale M. J.* Studies on the antiobesity effect of zinc- α_2 -glycoprotein in the ob/ob mouse // *International J. of Obesity.* – 2011. – Vol. 35, N 3. – P. 345–354.
16. *Selva D. M., Lecube A., Hernandez C.* Lower zinc- α_2 -glycoprotein production by adipose tissue and liver in obese patients unrelated to insulin resistance // *J. of Clin. Endocrinology and Metabolism.* – 2009. – Vol. 94, N 11. – P. 4499–4507.
17. *Shimamoto K., Miura T.* Metabolic syndrome // *Nippon Rinso.* – 2009. – Vol. 67, N 4. – P. 771–776.
18. *Stephan H., Philipp A., Roth I.* et al. Serum levels of the adipokine zinc-alpha2-glycoprotein are increased in preeclampsia // *J. of Endocrinological Investigation.* – 2012. – Vol. 35. – P. 562–565.
19. *Tedeschi S., Pilotti E., Parenti E.* et al. Serum adipokine zinc- α_2 -glycoprotein and lipolysis in cachectic and noncachectic heart failure patients: relationship with neurohormonal and inflammatory biomarkers // *Metabolism: Clinical and Experimental.* – 2012. – Vol. 61, N 1. – P. 37–42.
20. *Yang M., Liu R., Li S.* et al. Zinc- α_2 -glycoprotein is associated with insulinresistance in humans and is regulated by hyperglycemia, hyperinsulinemia, or liraglutide administration: cross-sectional and interventional studies in normal subjects, insulin-resistant subjects, and subjects with newly diagnosed diabetes // *Diabetes. Care.* – 2013. – Vol. 36, N 5. – P. 1074–1082.
21. *Zhou J., Qin G.* Adipocyte dysfunction and hypertension // *Am. J. of Cardiovascular Diseases.* – 2012. – Vol. 2. – P. 143–149.
22. *Zhu H.-J., Dong C.-X., Pan H.* et al. Rs4215 SNP in zinc- α_2 - glycoprotein gene is associated with obesity in Chinese north Han population // *Gene.* – 2012. – Vol. 500, N 2. – P. 211–215.

ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2

О. М. Біловол, Л. Р. Боброннікова, О. В. Аль-Травнех (Харків)

У статті розглянуто особливості метаболічних порушень у взаємозв'язку з цинк- α_2 -глікопротеїном та його вплив на перебіг і прогресування артеріальної гіпертензії (АГ) і цукрового діабету (ЦД) типу 2. Обстежено 47 хворих з АГ II стадії, II ступеня у поєднанні з ЦД типу 2 та 49 хворих з АГ II стадії, II ступеня без ЦД типу 2. Встановлено прогресування гормонально-метаболических порушень у хворих з поєднаним перебігом АГ і ЦД типу 2. Найбільш вираженими були інсулінорезистентність, порушення вуглеводного обміну, розвиток атерогенної дисліпідемії та системного запалення, що знаходяться у взаємозв'язку із зниженням концентрації цинк- α_2 -глікопротеїну в сироватці крові, а це спричинює високий серцево-судинний ризик.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет типу 2, гормональні порушення, метаболічні порушення, цинк- α_2 -глікопротеїн.

HORMONAL AND METABOLIC DISORDERS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS 2 TYPE

O. M. Bilovol, L. R. Bobronnikova, O. V. Al-Trawneh (Kharkiv, Ukraine)

Kharkiv National Medical University

The article describes the features of metabolic disorders in conjunction with zinc- α_2 -glycoprotein and its impact on the course and progression of arterial hypertension (AH) and diabetes mellitus 2 type (DM2). The study involved 47 patients with AH stage II, grade II combined with DM2 and 49 patients with AH stage II, II degrees without DM2. Established progression of hormonal and metabolic disorders in patients with concomitant course of AH and DM2. The most significant is the state of insulin resistance, impaired glucose metabolism, development of atherogenic dyslipidemia and systemic inflammation, which are in correlation with decrease the concentration of zinc- α_2 -glycoprotein in blood serum that promotes high cardiovascular risk.

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus 2 type, hormonal disorders, metabolic disorders, zinc- α_2 -glycoprotein.