

**Интерлейкин-1 β и интерлейкин-6 –
новые маркеры метаболических нарушений
при сахарном диабете 2 типа**

Журавлева Л.В., Сокольникова Н.В., Филоненко М.В., Рогачева Т.А.

Харьковский национальный медицинский университет

Харьков, Украина

Известно, что сахарный диабет (СД) является фактором риска формирования и прогрессирования сердечной недостаточности (СН). Риск развития хронической СН (ХСН) у больных СД в 2,5 раза выше, чем у лиц без диабета. В исследовании van Melle J.P. [14], включавшем 839 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) отмечено, что СД увеличивает риск развития ХСН (отношение рисков (ОР) 2,17 [95% ДИ от 1,37 до 3,44]). После корректировки по возрасту, полу, расе, курению, физической активности, содержанию холестерина ЛПНП в сыворотке крови, наличию в анамнезе артериальной гипертензии (АГ) и ожирения риск развития ХСН не изменялся. Причем СД оставался независимым предиктором СН (ОР 3,34 [95% интервал от 1,65 до 6,76]; $p=0,001$) даже при добавлении таких факторов риска развития ХСН, как фракция выброса левого желудочка, диастолическая дисфункция (ДД), С-реактивный белок и медикаментозная терапия.

Таким образом, развитие ХСН у больных СД лишь частично объясняется увеличенным риском атеросклеротических и сердечно-сосудистых осложнений. Отягощающее действие СД 2 типа на развитие и прогноз ХСН обусловлено рядом тесно связанных между собой механизмов, среди которых модуляция сигнальных путей инсулина и митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, накопление конечных продуктов избыточного гликолиза и липидов [1]. Ситуацию значительно осложняет частое присутствие избыточной массы тела у таких пациентов, что с геометрической прогрессией ускоряет формирование сердечно-сосудистых заболеваний, и, в первую очередь, развитие самостоятельного специфического диабетического поражения миокарда – диабетической кардиомиопатии.

В свою очередь, среди пациентов с СН распространенность СД выше, чем в общей популяции, по некоторым данным — 25% и 9% соответственно. Еще более высокая распространенность СД (до 40%) регистрируется среди пациентов с острой декомпенсацией СН и среди пациентов, имеющих признаки СН с сохраненной фракцией выброса (СН-СФВ) [11]. Таким образом, связь между СД и СН двунаправленна. Сочетание СД и СН существенным образом отягощает прогноз: СД является маркером худшего прогноза и независимым предиктором смертности в популяции пациентов с СН, с другой

стороны, развитие СН у пациентов с СД в 12 раз повышает смертность в сравнении с пациентами с СД без СН [6].

В течение нескольких последних лет появляется все больше данных о роли воспаления в формировании метаболического синдрома и СД 2 типа [9]. Поступает все больше сообщений о том, что при диабете выявляют активацию провоспалительных цитокинов (С-реактивного белка, фактора некроза опухолей- α , интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8) [13]. При этом есть мнение, что медиаторы системного воспаления могут способствовать развитию инсулинорезистентности (ИР) и быть предикторами развития СД 2 типа [12].

Поэтому можно справедливо предположить, что активация провоспалительных интерлейкинов при СД 2 типа у больных с избыточной массой тела может быть ассоциирована не только с нарушением углеводного обмена, но и с дислипидемией, и иметь дополнительные патогенетические последствия в развитии диабетического поражения органов-мишеней.

Таким образом, **целью** нашей работы стало определение взаимосвязи между провоспалительными цитокинами интерлейкином-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6 и показателями углеводного и липидного обменов у больных СД 2 типа с нормальной и повышенной массой тела.

Материалы и методы. В исследование были включены 102 больных СД 2 типа, которые проходили обследование на базе эндокринологического отделения Областной клинической больницы г. Харьков. Средний возраст обследованных больных составил $50,45 \pm 0,59$ лет, средний возраст лиц контрольной группы составил $50,35 \pm 1,74$ лет. Длительность диабета колебалась в пределах от 1 до 9 лет и в среднем составила $4,77 \pm 0,22$ года, кроме того, обследованные больные не имели тяжелых диабетических осложнений, а также клинически значимой ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. В контрольную группу были включены 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу.

Верификацию диабетической кардиомиопатии проводили на основании клинико-анамнестического и лабораторно-инструментального исследований с использованием критериев, рекомендованных экспертами Национального научного центра «Институт кардиологии им. М.Д. Стражеско» АМН Украины (2008). Верификацию диагноза СД 2 типа проводили согласно Приказу МЗ Украины от 05.08.2009 г. № 574 «Об утверждении протоколов оказания медицинской помощи пациентам с эндокринными заболеваниями».

У всех испытуемых были определены масса тела, рост, окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ) с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ) по формуле:

$$\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса (кг)/рост}^2 \text{ (м)}.$$

Для определения состояния углеводного обмена всем больным и лицам контрольной группы проводили исследование глюкозы сыворотки крови натощак глюкозооксидазным методом Хагедорна-Йенсона с помощью набора реактивов «Felicity» (Украина); определение иммунореактивного инсулина (ИРИ) проводили иммуноферментным твердофазным методом по принципу «сэндвич» с помощью набора реактивов «ELISA» производства «DRG» (США). Гликозилированный гемоглобин (HbA1c) определяли кинетическим методом с помощью набора «DAC-SpectroMed» (Молдова) на биохимическом анализаторе. Индекс ИР рассчитывали с помощью алгоритма Homeostasis Model Assessment (НОМА-IR) по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \text{Глюкоза сыворотки (ммоль/мл)} \times \text{Инсулин (мкЕд/мл)} / 22,5.$$

Определение общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) проводили ферментативно-фотометрическим методом с помощью наборов «DAC-Spectro Med» (Молдова); холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда.

Содержание ИЛ-1 β и ИЛ-6 определяли иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов «Вектор-Бест» (Россия).

Эхокардиографическим методом по общепризнанной методике в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [8] и Американского кардиографического общества [10] определяли показатели ДД: максимальный пик диастолического наполнения во время быстрого наполнения левого желудочка E, максимальный пик диастолического наполнения левого желудочка во время систолы левого предсердия A, отношение E/A, время замедления кровотока раннего диастолического наполнения DT. В исследование были включены больные с показателями фракции выброса миокарда левого желудочка выше 50%.

Пациенты с СД 2 типа методом кластерного анализа были распределены на две группы согласно выраженности кардиометаболических изменений. Основной разделяющей группы точкой оказалось значение ИМТ 28,5 кг/м².

Таким образом все обследованные больные были разделены на группы: 1 группа (n = 38) - больные с умеренно выраженной кардиомиопатией (КМП) на фоне СД 2 типа, 2 группа (n = 64) - больные с выраженными признаками КМП на фоне СД 2 типа.

Корреляционный анализ проводили между всеми исследуемыми показателями соответственно закону их распределения с использованием лицензионной программы Statistica 6,0.

Результаты и их обсуждение.

Мы провели анализ содержания провоспалительных интерлейкинов у больных СД 2 типа и у лиц контрольной группы и обнаружили достоверные различия в указанных группах. Уровень ИЛ-1 β был достоверно выше у больных 2-й группы по сравнению с 1-й и контрольной группой. Однако повышение активности провоспалительного ИЛ-1 β было значимым уже у больных 1-й группы и достоверно отличалось от нормальных средних показателей этого цитокина в контрольной группе. На рис. 1 убедительно показана значимая разница между уровнями ИЛ-1 β в 1-й, 2-й и контрольной группах.

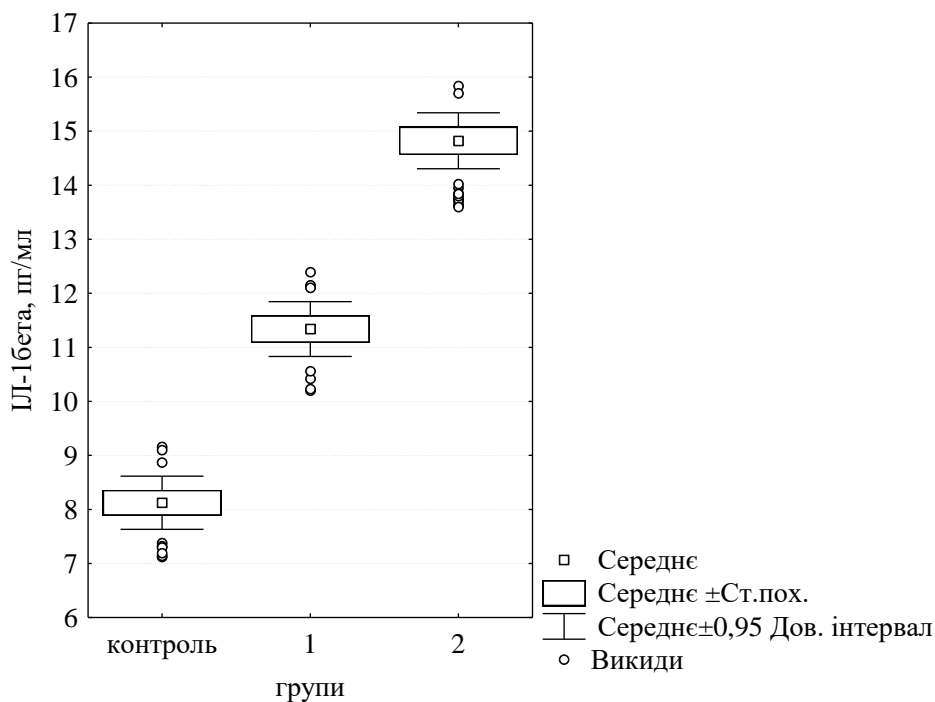


Рис. 1. Различия уровня ИЛ-1 β у больных и лиц контрольной группы

Уровень ИЛ-6 был достоверно выше у больных 1-й группы по сравнению со средними его показателями у лиц контрольной группы. У больных 2-й группы активность ИЛ-6 была еще выше и отличалась от средних показателей ИЛ-6 в 1-й и контрольной группах. Рис. 2 демонстрирует достоверность различий средних значений ИЛ-6 в 1-й, 2-й и контрольной группах.

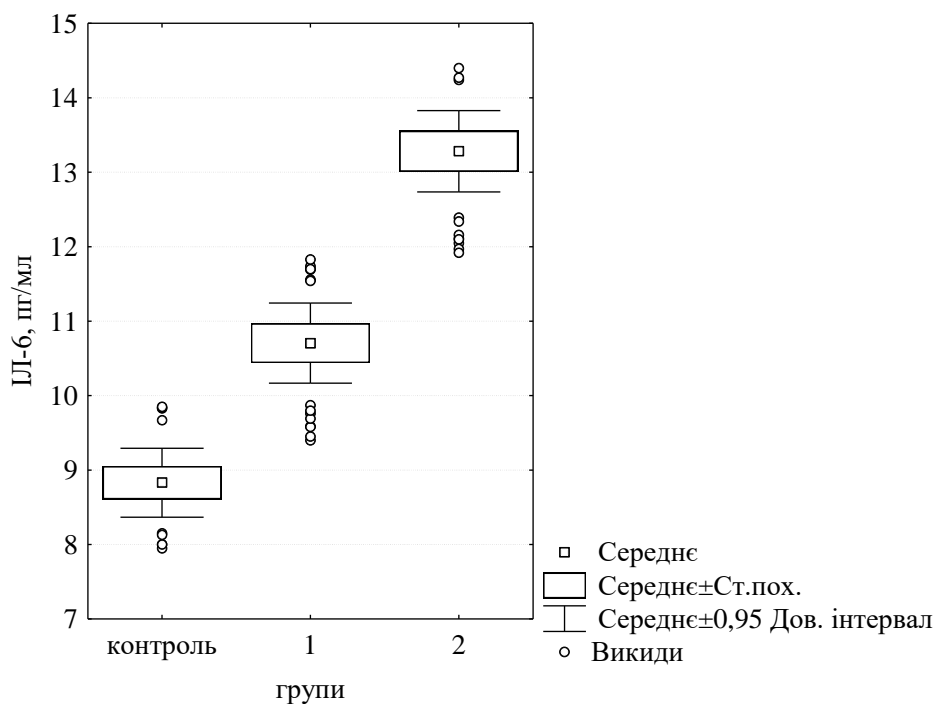


Рис. 2. Достоверность отличий уровня ИЛ-6 в группах больных СД 2 типа и лиц контрольной группы

При сравнении средних уровней активности провоспалительных ИЛ-1 β и ИЛ-6 в 1-й, 2-й, группах больных и у лиц контрольной группы нами была выявлена значимая достоверность различий интерлейкинов в исследуемых группах, что отражено в таблице 1.

Таблица 1

Средние уровни интерлейкинов и их различия в группах

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n=20)	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=64)
ИЛ-1 β , пг/мл	8,12 \pm 0,24	11,34 \pm 0,25*	14,76 \pm 0,28*/**
ИЛ-6, пг/мл	8,83 \pm 0,22	10,70 \pm 0,27*	13,28 \pm 0,27*/**

Примечания:

1. * достоверно ($p < 0,05$) отличается от группы контроля
2. */** достоверно ($p < 0,05$) отличается от 1-й группы и группы контроля

Исходя из цели нашей работы, мы установили корреляционные связи между маркерами системного воспаления ИЛ-1 β и ИЛ-6 и маркерами ожирения в выделенных группах.

У всех 102 больных СД 2 типа была выявлена значимая взаимосвязь между ИМТ и ИЛ-1 β ($R=0,76$ ($p < 0,05$)), а также между ИМТ и ИЛ-6 ($R=0,59$ ($p < 0,05$)). Кроме того, была обнаружена корреляционная связь между ИЛ-1 β и ОТ в 1-й ($R=0,37$ ($p < 0,05$)) и 2-й группах ($R=0,32$ ($p < 0,05$)) больных. Достоверная связь также была выявлена между ИЛ-6 и ОТ в 1-й группе больных ($R=0,39$ ($p < 0,05$)).

В исследовании Ковалевой Ю.А. показано, что у больных ИБС с ожирением уровень ИЛ- β был достоверно выше, чем у лиц контрольной группы. Полученные результаты автор связывает с патогенетическим воздействием избыточного накопления жировой ткани на развитие сердечно-сосудистых заболеваний вследствие активации провоспалительных механизмов [3].

В исследовании Копицы М.П. установлено, что у больных острым инфарктом миокарда уровень ИЛ-6 был повышенным у пациентов с ожирением по сравнению с группой больных без ожирения. Кроме того, авторами была обнаружена достоверная корреляционная связь между ИЛ-6 и абдоминальным ожирением, ИР и дислипидемией [4].

То есть полученные нами результаты по гиперэкспрессии медиаторов системного воспаления ИЛ-1 β и ИЛ-6 у больных 1-й и 2-й групп достоверны и совпадают с результатами других исследований.

При анализе степени взаимосвязей между интерлейкинами и показателями углеводного и липидного обменов в 1-й группе больных мы обнаружили значимые корреляционные связи между ИЛ-1 β и ИРИ, ИЛ-6 и ИРИ, ИЛ-1 β и ОХ, ИЛ 1 β и ТГ, ИЛ-6 и ОХ, ИЛ-6 и ТГ, ИЛ-1 β и ХС ЛПНП, ИЛ-6 и ХС ЛПНП (табл. 2).

Таблица 2

Взаимосвязи между интерлейкинами и показателями углеводного и липидного обменов в 1-й группе

Интерлейкины	Глюкоза, ммоль/л	НbA1с, %	ИРИ, мкЕд/мл	НО МА-IR	ОХ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л
ИЛ-1 β , пг/мл	0,12	-0,03	0,47*	0,15	0,55*	0,27	-0,04	0,48*
ИЛ-6, пг/мл	-0,04	-0,03	0,33*	-0,01	0,62*	0,41*	0,02	0,54*

Примечание: * выделены достоверные корреляции ($p < 0,05$)

При исследовании взаимосвязей между медиаторами системного воспаления ИЛ-1 β , ИЛ-6 и показателями углеводного, липидного обменов, а также маркерами ИР мы обнаружили, что во 2-й группе больных являются достоверными и значимыми корреляции между ИЛ-1 β и ИРИ, ИЛ 6 и ИРИ, ИЛ-6 и ОХ, ИЛ-6 и ХС ЛПНП, ИЛ-6 и ТГ. Полученные данные указывают на то, что провоспалительные ИЛ-1 β и ИЛ-6 являются ассоциированными с дислипидемией и гиперинсулинемией у больных с выраженной КМП на фоне СД 2 типа. Подробнее эти связи продемонстрированы в таблице 3.

Таблица 3.

Взаимосвязи между интерлейкинами и показателями углеводного и липидного обменов во 2-й группе

Интерлейкины	Глюкоза, ммоль/л	НbA1с, %	ИРИ, мкЕд/мл	НО МА-IR	ОХ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л
ИЛ-1 β , пг/мл	0,06	-0,01	0,50*	0,18	0,24	0,15	-0,11	0,03
ИЛ-6, пг/мл	0,23	0,14	0,41*	0,24	0,52*	0,30*	0,03	0,50*

Примечание: * выделены достоверные корреляции ($p < 0,05$)

При анализе таблиц 2 и 3 можно сделать заключение, что у больных 2-й группы обнаружена более значимая взаимосвязь между провоспалительными интерлейкинами и базальной гиперинсулинемией, тогда как в группе больных 1-й группы более выражена связь между маркерами системного воспаления и дислипидемией.

В исследовании Павловского А.С. были приведены данные, свидетельствующие о тесной взаимосвязи ИР и активности провоспалительных цитокинов. Автор указывает на положительную динамику со стороны провоспалительных ИЛ-1 β и ИЛ-6 на фоне сахароснижающей терапии у больных СД 2 типа с сопутствующей неалкогольной жировой дистрофией печени [7]. По данным Кочубей О.А., активация провоспалительного цитокина ИЛ-6 связана с прогрессированием дислипидемии у больных с нарушением углеводного обмена, причем у больных СД 2 типа эти изменения более выражены, чем у больных с предиабетом [5]. То есть полученные нами данные сопоставимы с результатами других исследователей, что говорит о достоверности результатов.

В контрольной группе взаимосвязей между провоспалительными цитокинами и показателями липидного, углеводного обменов и маркерами ИР выявлено не было.

Выводы. Таким образом, у больных СД 2 типа усиление экспрессии провоспалительных цитокинов происходит с раннего этапа формирования кардиометаболических нарушений, и, вероятно, активация провоспалительного звена участвует в формировании КМП на фоне диабета.

У больных СД 2 типа с ИМТ ниже 28,5 кг/м² гиперэкспрессия провоспалительных ИЛ-1 β и ИЛ-6 потенцирует развитие дислипидемии, а у больных с выраженной КМП на фоне СД 2 типа гиперпродукция ИЛ-1 β и ИЛ-6, вероятно, способствует прогрессированию гиперинсулинемии. Мы считаем, что ИЛ-1 β и ИЛ-6 могут быть приняты в качестве маркеров кардиометаболического повреждения миокарда у больных СД 2 типа, что

расширяет диагностические и прогностические возможности при обследовании таких пациентов.

РЕЗЮМЕ

ИНТЕРЛЕЙКИН-1 β И ИНТЕРЛЕЙКИН-6 – НОВЫЕ МАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Журавлева Л.В., Сокольникова Н.В., Филоненко М.В., Рогачева Т.А.

Харьковский национальный медицинский университет

Харьков, Украина

В эндокринологическом отделении Областной клинической больницы г. Харьков были обследованы 102 больных сахарным диабетом 2 типа без тяжелых диабетических осложнений. Мы определяли антропометрические данные, показатели углеводного, липидного обменов, уровень активности провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 β и интерлейкина-6, а также эхокардиографическим способом определяли выраженность кардиометаболических нарушений. В результате статистического анализа выявлено повышение активности интерлейкина-1 β и интерлейкина-6, начиная с ранних этапов заболевания, а также непосредственное участие этих цитокинов в формировании и прогрессировании диабетической дислипидемии и гиперинсулинемии, что позволяет их рассматривать в качестве маркеров метаболических нарушений у больных сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, дислипидемия, инсулинорезистентность, диабетическая кардиомиопатия.

SUMMARY

INTERLEUKIN-1 β AND INTERLEUKIN-6 - A NEW MARKERS OF METABOLIC DISORDERS IN DIABETES MELLITUS TYPE 2

Zhuravleva L.V., Sokolnikova N.V., Filonenko M.V., Rogacheva T.A.

Kharkiv National Medical University

Kharkiv, Ukraine

A total of 102 patients with diabetes type 2 and no severe diabetic complications were examined in the endocrinology department of the Kharkiv Regional Clinical Hospital. The following data were analyzed: anthropometric measurements, indicators of carbohydrate and lipid metabolism, the level of activity of pro-inflammatory cytokines interleukin-1 β and interleukin-6; as well as the intensity of cardiometabolic disorders, assessed by echocardiography. A statistical analysis revealed an increase of interleukin-1 β and interleukin-6 activity, starting from the early

stages of the disease, as well as the direct participation of these cytokines in the formation and progression of diabetic dyslipidemia and hyperinsulinemia, which allows us to consider them as the markers of metabolic disorders in patients with diabetes type 2.

Key words: diabetes type 2, interleukin-1 β , interleukin-6, dyslipidemia, insulin resistance, diabetic cardiomyopathy.

რეზიუმე.

Interleukin-1 β და Interleukin-6 - ახალი მარკეტინგის მეთოდები მენიუების ტიპი 2 ჟურავალა ლ.ვ., სოკოლნიკოვა ნ.ვ., ფილინენკო მ.ვ., როგოვა თ.ა.

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი

ხარკოვი, უკრაინა

ენდოკრინოლოგია დეპარტამენტის რეგიონულ კლინიკურ ბონის ხარკოვის იქნა განხილული 102 პაციენტებში ტიპის 2 დიაბეტის გარეშე სერიოზული დიაბეტური გართულებების. ჩვენ იზომება anthropometric მონაცემები, ნახშირწყლების და ლიპიდების მეტაბოლიზმის, აქტიურობის დონე პრო-ანთებითი ციტოკინების IL-1beta და IL-6, ისევე როგორც ექოკარდიოგრაფიული მეთოდი განსაზღვრავს სიმძიმის cardiometabolic დარღვევები. სტატისტიკური ანალიზის შედეგად დადგინდა, გაიზარდა საქმიანობის ინტერლეიკინ-1 β და ინტერლეიკინ-6, მას შემდეგ, რაც ადრეულ ეტაპზე დაავადების, ისევე, როგორც პირდაპირი ჩართვა ამ ციტოკინების განვითარების და პროგრესირების დიაბეტით dyslipidemia და hyperinsulinemia, რაც მათ საშუალებას აძლევს, განიხილება, როგორც მარკერები მეტაბოლური დარღვევები დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში 2 ტიპი.

საკვანძო სიტყვები: ტიპი 2 დიაბეტი, ინტერლეუკინი -1 გრ, ინტერლეუკინი -6, დილაპიდემია, ინსულინის წინააღმდეგობა, დიაბეტური კარდიომიოპათია.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беловол А. Н. Сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет / А. Н. Беловол, И. И. Князькова // Диабетология. Тиреодология. Метаболические расстройства. – 2013. – № 3/4. – С. 30–32.
2. Друк И. В. Сахарный диабет и сердечная недостаточность / И. В. Друк, О. Ю. Коренова. – 2016. – №1. – <https://www.lvrach.ru/2016/03/15436430/>.

3. Ковалева Ю. А. Показатели цитокинового профиля у больных стабильной стенокардией с избыточной массой тела после комбинированного лечения рамиприлом и симвастатином / Ю. А. Ковалева, М. Ю. Котелюх, М. И. Кожи и др. // Загальноотерапевтична практика: нові технології та міждисциплінарні питання : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 7 листопада 2013 р. Національний Інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України, Харківський національний медичний університет [та ін.]. – 2013. – С. 144.
4. Копица Н. П. Взаимосвязь уровня эндотелина-1 и маркеров системного воспаления у больных с метаболическим синдромом после инфаркта миокарда / Н.П. Копица, И.Р. Комир // Укр. Терап. Журн. – 2009. – №2 (6). – С. 44–47.
5. Кочубей О. А. Липидный профиль, онкостатин М и интерлейкин-6 у больных гипертонической болезнью с различными формами нарушения углеводного обмена : материалы Московского международного форума кардиологов, Москва, 14–15 июня 2012 г./О. А. Кочубей, О. Н. Ковалева, А. В. Демиденко и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11. – С. 58.
6. Мареев В. Ю. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, Г. П. Аругюнов и др.//Сердечная недостаточность. – 2013. – № 7 (81). – С. 379–472.
7. Павловський С. А. Оцінка вмісту цитокінів у крові хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із цукровим діабетом 2 типу, під впливом комбінованої цукровознижувальної терапії / Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – Вип.1, том 2 (143). – С. 170–175.
8. Рекомендації Європейського товариства кардіологів щодо ведення та лікування пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями. Вид. до II Національного конгресу лікарів внутрішньої медицини. - Київ, Україна, 2008. – 134 с.
9. Low Wang C. C. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus – Mechanisms, Management, and Clinical Considerations/ C. C. Low Wang, C. N. Hess, W. R. Hiatt, A.B. Goldfine // Circulation. – 2016. – Vol. 133. – P. 2459–2502.
10. Douglas P.S. ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011. Appropriate use criteria for echocardiography / P.S. Douglas, M.J. Garcia, D.E. Haines et al. // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2011. – Vol. 24. – P. 229–67.

11. Campbell P. The bi-directional impact of two chronic illnesses: heart failure and diabetes — a review of the epidemiology and outcomes/P. Campbell, S. Krim, H. Ventura // *Cardiac failure review*. – 2015. – № 1 (1). – P. 8–10.
12. Ohkuma T. Cardiac stress and inflammatory markers as predictors of heart failure in patients with type 2 diabetes: The ADVANCE Trial. / T. Ohkuma, M. Jun, M. Woodward et al. // *Diabetes Care*. – 2017. – Vol. 40. – P. 1203-1209.
13. Zhou W. NLRP3: A novel mediator in cardiovascular disease / W. Zhou, C. Chen, Z. Chen et al. // *J. Immunol. Res.* – 2018. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5911339/>.
14. van Melle J.P. Diabetes, glycemic control, and new - onset heart failure in patients with stable coronary artery disease / J.P. van Melle, M. Bot, P. de Jonge et al. // *Diabetes Care*. – 2010. – No 33 (9). – P. 2084–2089.