

Гендерні відмінності активності інтерлейкінів у хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім предіабетом та цукровим діабетом 2-го типу

Т.В. Ащеулова, О.М. Ковальова, М.А. Сайєд, А.Н. Абдель Нур

Харківський національний медичний університет

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна гіпертензія, предіабет, цукровий діабет 2-го типу, інтерлейкін-18, інтерлейкін-10, стаття

За останні десятиріччя відзначено зростання кількості пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та супутньою патологією. Яскравим прикладом такого поєднання є супутній перебіг артеріальної гіпертензії (АГ) і цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. Перебіг та прогноз АГ значно погіршуються за наявності ЦД 2-го типу. Припускають, що вказані захворювання мають деякі спільні ланки патогенезу. Це стосується цитокінів, гіперактивація яких визнається однією з причин виникнення та прогресування як АГ, так і ЦД 2-го типу. Метаболічні детермінанти ЦД 2-го типу потенційно здатні запускати цілий патофізіологічний каскад, що призводить до ендотеліальної дисфункції, ремоделювання серця і судин, активації імунзапальних процесів та апоптозу [1–3].

Предмет активного обговорення становлять питання порушення вуглеводного обміну (гранична гіперглікемія натще та/або порушення толерантності до глюкози), що передують розвитку і клінічній маніфестації ЦД 2-го типу. Такі порушення було запропоновано визначити терміном «предіабет», щоб акцентувати увагу на клінічному значенні цього стану та підкреслити високий ризик розвитку ЦД у майбутньому. Важливість предіабету визначається тим, що він є не тільки предиктором ЦД, а й предиктором серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань [4].

Отримано дані, які підтверджують важливе значення цитокінової активації в контексті впливу на кардіометаболічні порушення у хворих на АГ. Разом з тим, недостатньо вивчено вміст про-

запальних та протизапальних цитокінів, а саме інтерлейкіну-18 (ІЛ-18) та інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), у плазмі крові хворих на АГ, асоційовану з предіабетом та ЦД 2-го типу, в гендерному аспекті.

Мета дослідження – вивчити взаємозв'язок активності інтерлейкіну-18 й інтерлейкіну-10 у плазмі крові та параметрів вуглеводного й ліпідного метаболізму у хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім предіабетом та цукровим діабетом 2-го типу залежно від статі.

Матеріал і методи

Обстежено 104 пацієнти з АГ – 59 (56,7 %) жінок та 45 (43,3 %) чоловіків віком 32–80 років (у середньому $(58,19 \pm 0,80)$ року). Всім хворим проведено загальноклінічне та лабораторно-інструментальне обстеження. Офісний артеріальний тиск (АТ) вимірювали в ранковій годині в положенні пацієнта сидячи в стані спокою тричі з інтервалом 2 хв. Аналізували середньоарифметичне значення систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) АТ. Частоту скорочень серця (ЧСС) реєстрували одразу після другого вимірювання АТ. Верифікували діагноз та визначали стадії і ступінь АГ згідно з критеріями Українського товариства кардіологів та Європейського товариства артеріальної гіпертензії / Європейського товариства кардіологів [7].

У дослідження не залучали пацієнтів із вторинною АГ, із супутньою аутоімунною та онкологічною патологією, гострими і хронічними захворюваннями печінки та нирок, запальними

Ащеулова Тетяна Вадимівна, д. мед. н., проф.
61022, м. Харків, просп. Леніна, 4. Тел. +380 (57) 732-33-44.
E-mail: tatiana.ashcheulova@gmail.com

процесами або захворюваннями, вираженими порушеннями серцевого ритму та провідності, гострим інфарктом міокарда або інсультом, гострою ліво- або правошлуночковою недостатністю, хронічною серцевою недостатністю III стадії, супутніми психічними захворюваннями, наркоманією, алкоголізмом.

Масу тіла пацієнтів визначали з використанням стандартизованих медичних вагів натще, без взуття та в білизні, зріст вимірювали медичним ростоміром. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою:

$$IMT (кг/м^2) = Маса (кг) / Зріст (м^2).$$

Обвід талії (ОТ) вимірювали на рівні пупка сантиметровою стрічкою.

Для оцінки глікемічного профілю встановлювали концентрацію глюкози у плазмі крові, інсуліну та глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}). Вміст глюкози та інсуліну в плазмі крові визначали натще після 8–14-годинного нічного голодування, а хворим без діагнозу ЦД 2-го типу – через 120 хв після перорального тесту толерантності до глюкози (ПТТГ). Концентрації глюкози в плазмі крові натще та після ПТТГ досліджували ферментативним методом з використанням стандартних наборів, концентрації інсуліну натще – з використанням набору реактивів DRG Інсулін (EIA-2935) (DRG Instruments GmbH, Німеччина, Марбург). Вміст інсуліну в плазмі крові натще, що перевищував 12,2 мОд/мл, вважали критерієм гіперінсулінемії. Рівень HbA_{1c} визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою.

Для оцінки наявності інсулінорезистентності використовували індекс HOMA (Homeostasis Model Assessment), який розраховували за формулою:

$$HOMA = \text{Інсулін натще (мОд/мл)} \times \text{Глюкоза натще (ммоль/л)} / 22,5.$$

Значення HOMA, що перевищує 2,77, вважали критерієм інсулінорезистентності.

Крім того, розраховували індекс Caro за формулою:

$$Caro = \text{Глюкоза натще (ммоль/л)} / \text{Інсулін натще (мОд/мл)}.$$

Індекс FIRI (Fasting Insulin Resistance Index) визначали за формулою:

$$FIRI = \text{Інсулін натще (мОд/мл)} \times \text{Глюкоза натще (ммоль/л)} / 25.$$

У нормі індекс FIRI не повинен перевищувати значення 5,5.

Оцінювали такі параметри ліпідного профілю: загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди

(ТГ), холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) та коефіцієнт атерогенності (КА). Вміст ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ визначали ферментативним методом з використанням стандартних наборів у біохімічному відділі центральної науково-дослідної лабораторії ХНМУ.

Значення ХС ЛПДНЩ розраховували за формулою: ХС ЛПДНЩ = ТГ/5.

Значення ХС ЛПНЩ встановлювали за формулою: ХС ЛПНЩ = ЗХС – (ХС ЛПВЩ + ХС ЛПДНЩ).

Коефіцієнт атерогенності розраховували за формулою: КА = (ЗХС – ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ.

Рівень ІЛ-18 у плазмі крові визначали імуноферментним методом з використанням набору реагентів Human Interleukin 18, IL-18 ELISA Kit (Wuhan EIAab Science Co., Ltd, Китай). Рівень ІЛ-10 у плазмі крові встановлювали з використанням набору реагентів «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ» («Вектор-Бест», Россия).

Статистичну обробку отриманих даних проведено методами параметричної та непараметричної статистики з використанням пакета статистичних програм Statistica 8.0 (Statsoft, США). Результати наведено як $M \pm m$, де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка. Достовірність розбіжностей між показниками визначали за допомогою двовибіркового t -критерію Стьюдента та ANOVA. Для дослідження взаємозв'язку між показниками проведено кореляційний аналіз з розрахунком парних коефіцієнтів кореляцій Пірсона та коефіцієнтів кореляції Спірмена.

Результати та їх обговорення

Тривалість АГ за даними анамнезу в середньому становила від 1 до 30 років (у середньому $9,53 \pm 0,71$) року). САТ у загальній групі хворих на АГ становив у середньому $157,97 \pm 1,51$ мм рт. ст., ДАТ – $99,51 \pm 0,76$ мм рт. ст. ЧСС становила від 52 до 108 за 1 хв (у середньому $77,23$ за 1 хв).

За результатами оцінки глікемічного профілю у 40 (38,5 %) хворих перебіг АГ не супроводжувався порушеннями вуглеводного обміну (1-ша група), предіабет діагностовано у 34 (32,7 %) пацієнтів (2-га група), ЦД 2-го типу встановлено у 30 (28,8 %) обстежених (3-тя група).

Таблиця 1

Гемодинамічні, антропометричні показники, рівень інтерлейкінів, глікемічний і ліпідний профіль хворих на АГ залежно від наявності предіабету та ЦД 2-го типу

Показник	Величина показника (M±m) у групах		
	1-й (n=40)	2-й (n=34)	3-й (n=30)
Вік, роки	55,23±1,38	57,41±1,17	62,63±1,27
Тривалість АГ, роки	9,15±1,12	9,97±1,30	9,53±1,30
САТ, мм рт. ст.	154,58±2,05	161,35±2,79*	158,67±3,04*
ДАТ, мм рт. ст.	97,76±1,13	101,53±1,40*	99,53±1,45*
ЧСС за 1 хв	76,28±0,93	76,47±1,76	79,37±1,30*°
Зріст, м	1,71±0,01	1,69±0,02	1,66±0,02
Маса тіла, кг	84,63±2,10	89,88±2,75*	82,70±2,54°
ІМТ, кг/м ²	29,21±0,82	31,00±0,92	29,97±0,52
ОТ, см	99,28±2,17	102,64±2,31*	102,03±2,24*
Чоловіки	97,90±2,51	105,62±4,86*	102,50±4,91*
Жінки	105,53±3,38	100,81±2,26*	101,80±2,40*
ІЛ-18, пг/мл	166,35±3,01	182,06±2,45*	172,73±5,08*°
ІЛ-10 пг/мл	87,59±0,97	89,76±0,61	78,36±1,07*°
ІЛ-18/ІЛ-10	1,90±0,04	2,02±0,02	2,22±0,08
Глюкоза натще, ммоль/л	4,66±0,09	5,23±0,20*	5,92±0,30*
Глюкоза після ПТТГ, ммоль/л	6,23±0,17	6,52±0,22	–
Інсулін натще, мкОд/мл	13,31±1,16	15,65±1,45*	12,32±1,27
Інсулін після ПТТГ, мкОд/мл	55,20±2,84	52,33±3,81	–
НОМА	2,89±0,30	3,66±0,43*	2,99±0,30
Саго	0,42±0,16	0,42±0,03	0,59±0,05*°
FIRI	2,58±0,27	3,43±0,49*	2,91±0,33*°
HbA _{1c} , %	4,88±0,15	7,20±0,20*	7,49±0,40*°
ЗХС, ммоль/л	5,89±0,23	5,95±0,25	4,85±0,15*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,09±0,05	1,15±0,50	1,24±0,04
Чоловіки	1,15±0,08	1,15±0,07	1,25±0,06
Жінки	1,00±0,05	1,14±0,07	1,24±0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,57±0,19	3,60±0,21	3,97±0,12*
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,23±0,03	1,20±0,04	0,54±0,06*
ТГ, ммоль/л	2,71±0,08	2,53±0,09	1,18±0,13*
КА	4,65±0,23	4,50±0,37	3,03±0,21*

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів: * – 1-ї групи (P<0,05); ° – 2-ї групи (P<0,05).

Пацієнти у групах порівняння не відрізнялися достовірно за віком, тривалістю захворювання та зростом (табл. 1). Рівень АТ хворих з предіабетом та ЦД 2-го типу був достовірно вищим за такий у пацієнтів без порушень вуглеводного метаболізму. ЧСС лише у хворих на АГ з ЦД 2-го типу достовірно перевищувала показник у пацієнтів з АГ без порушень вуглеводного обміну та хворих на АГ із супутнім предіабетом (P<0,05).

Маса тіла хворих на АГ була найбільшою в осіб 2-ї групи (P<0,05). ІМТ також був найвищим у пацієнтів 2-ї групи, однак відмінності виявилися недостовірними. ОТ у хворих 2-ї групи достовірно перевищував показник в осіб 1-ї групи.

ІЛ-18 – нещодавно відкритий прозапальний цитокін (клонований у 1995 р.), структурно подібний до ІЛ-1. Є припущення щодо ролі цього цитокіну з потужними атерогенними властивостями в ожирінні людини. Існують відомості про тісну асоціацію активності ІЛ-18 зі складовими метаболічного синдрому (МС). У деяких дослідженнях з'ясовано взаємозв'язок між ІЛ-18 та ожирінням, інсулінорезистентністю, АГ, дисліпідемією та ЦД 2-го типу. У двох проспективних дослідженнях показано, що підвищений рівень ІЛ-18 передував розвитку ЦД 2-го типу [5, 8], це підтверджено й нашими результатами. При аналізі активності ІЛ-18 у плазмі крові встановлено достовірне зростання його рівня у хворих на АГ з предіабетом й у хворих на АГ із ЦД 2-го

типу порівняно з хворими на АГ без порушень вуглеводного обміну. Причому, середній рівень ІЛ-18 у хворих з поєднанням АГ та ЦД 2-го типу був нижчим, ніж в осіб із АГ та предіабетом.

Слід зазначити, що цитокіни діють у тісному взаємозв'язку та існує динамічний баланс між рівнями прозапальних і протизапальних цитокінів. Так, ІЛ-10 – протизапальний цитокін людини – є гомодимером, який продукується активованими лімфоцитами, макрофагами та тканинними базофілами. Відомі біологічні ефекти ІЛ-10 різноманітні, від початково описаних імуносупресивних, до деяких імуностимулювальних властивостей. Припущено, що ІЛ-10 може бути залученим до запального процесу при МС [6]. При аналізі рівня ІЛ-10 у плазмі крові хворих на АГ залежно від наявності супутніх розладів вуглеводного обміну нами виявлено зростання його вмісту у хворих на АГ з предіабетом та достовірне зниження у хворих на АГ та ЦД 2-го типу. Тобто, спостерігалася подібна до ІЛ-18 тенденція зниження активності цитокіну у хворих на АГ та ЦД 2-го типу.

Проаналізовано співвідношення рівнів ІЛ-18 та ІЛ-10 у плазмі крові, зміни якого відображують перевагу прозапальної чи протизапальної активності у хворих на АГ залежно від наявності у них порушень глікемічного профілю. Прозапальна активність зростала в пацієнтів з АГ і предіабетом та у хворих на АГ і ЦД 2-го типу, про що свідчило підвищення величини показника ІЛ-18/ІЛ-10.

При проведенні кореляційного аналізу у хворих 3-ї групи відзначено достовірні взаємозв'язки між вмістом ІЛ-18 та інсуліну натще ($r=0,424$; $P<0,05$), між рівнем ІЛ-18 та індексом Caro ($r=0,534$; $P<0,05$). Пряму залежність виявлено між вмістом ІЛ-10 та інсуліну натще ($r=0,481$; $P<0,05$), між рівнем ІЛ-10 та індексом НОМА ($r=0,497$; $P<0,05$) і FIRI ($r=0,481$; $P<0,05$). Встановлено достовірний кореляційний взаємозв'язок між відношенням ІЛ-18/ІЛ-10 та рівнем інсуліну натще ($r=0,519$; $P<0,05$), а також між цим показником та індексом Caro ($r=0,536$; $P<0,05$).

При вивченні показників ліпідного спектра найбільш значні відмінності виявлено щодо зростання рівнів ЗХС і ТГ у пацієнтів з АГ 1-ї та 2-ї груп. У хворих 3-ї групи реєстрували нижчі рівні ЗХС, ТГ, КА та вищу концентрацію рівнів ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ порівняно з обстеженими 1-ї та 2-ї груп.

Таблиця 2

Гемодинамічні, антропометричні показники, рівень інтерлейкінів, глікемічний і ліпідний профіль хворих на АГ без порушень вуглеводного обміну ($n=40$) залежно від статі

Показник	Величина показника (M±m) у підгрупах	
	жінки (n=15)	чоловіки (n=25)
Вік, роки	56,67±2,16	55,50±1,90
Тривалість АГ, роки	11,27±2,05	8,50±1,40*
САТ, мм рт. ст.	161,27±3,71	151,64±2,27*
ДАТ, мм рт. ст.	100,87±1,90	96,82±1,35*
ЧСС за 1 хв	77,13±1,75	75,82±1,21
Зріст, м	1,69±0,02	1,71±0,01
Маса тіла, кг	87,47±4,14	85,81±1,84
ІМТ, кг/м ²	31,18±1,28	28,84±1,03
ОТ, см	105,53±3,38	97,91±2,51*
ІЛ-18, пг/мл	169,13±4,88	163,23±4,77*
ІЛ-10 пг/мл	88,97±0,59	86,27±1,68
ІЛ-18/ІЛ-10	1,90±0,06	1,90±0,05
Глюкоза натще, ммоль/л	4,62±0,16	4,62±0,12
Глюкоза після ПТТГ, ммоль/л	5,98±0,20	6,47±0,30
Інсулін натще, мкОд/мл	14,24±1,58	12,16±1,47
Інсулін після ПТТГ, мкОд/мл	60,25±4,49	52,38±4,11*
НОМА	3,13±0,47	2,57±0,36
Caro	0,37±0,03	0,46±0,04
FIRI	2,75±0,39	2,31±0,32
HbA _{1c} , %	4,53±0,20	5,03±0,19*
ЗХС, ммоль/л	5,40±0,24	6,28±0,36*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,00±0,05	1,15±0,08
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,21±0,25	3,87±0,27
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,20±0,03	1,26±0,06
ТГ, ммоль/л	2,63±0,07	2,77±0,13*
КА	4,68±0,42	4,63±0,25

Примітка. * – різниця показників достовірна порівняно з такими у жінок ($P<0,05$). Те саме в табл. 3, 4.

У подальшому хворих кожної групи було розділено на підгрупи залежно від статі з метою вивчення можливих гендерних відмінностей імунозапальної активації при АГ залежно від глікемічного профілю (табл. 2).

Пацієнти з АГ без супутніх розладів вуглеводного метаболізму не відрізнялися за віком, ЧСС, зростом, масою тіла, ІМТ. Рівень АТ і показник ОТ у жінок був вищим, ніж у чоловіків. Середній рівень ІЛ-18 у жінок достовірно перевищував такий у чоловіків. Середній вміст ІЛ-10 також був вищим у жінок порівняно з чоловіками, однак відмінності недостовірні. Недостовірними були відмінності щодо показника ІЛ-18/ІЛ-10 у жінок та чоловіків 1-ї групи. Серед показників

вуглеводного обміну лише рівень HbA_{1c} був достовірно вищим у чоловіків порівняно з жінками. При аналізі параметрів ліпідного метаболізму встановлено достовірно вищі рівні ЗХС та ТГ у чоловіків 1-ї групи порівняно з жінками.

При порівняльному аналізі показників пацієнтів 2-ї групи не виявлено статистично значущих гендерних відмінностей щодо віку хворих, тривалості АГ, середнього рівня АТ, ЧСС та показників, що характеризують стан вуглеводного метаболізму (табл. 3). Водночас маса тіла й ОТ у чоловіків були достовірно вищими, ніж у жінок.

Прозапальна ланка імунізапальної активності, про яку свідчив рівень ІЛ-18, була більш вираженою в жінок порівняно з чоловіками, хворими на АГ, з предіабетом. Водночас середній рівень ІЛ-10 суттєво не відрізнявся у хворих чоловічої та жіночої статі. Середнє значення відношення ІЛ-18/ІЛ-10 у жінок з АГ та предіабетом достовірно перевищувало таке в чоловіків, що відображало перевагу прозапального компонента імунної відповіді над протизапальним. Показники ліпідного спектра достовірно не відрізнялися у хворих різної статі за поєднання АГ та предіабету.

При проведенні кореляційного аналізу виявлено пряму достовірну залежність між рівнем ІЛ-18 та рівнем інсуліну натще ($r=0,321$; $P<0,05$), між показником ІЛ-18/ІЛ-10 та рівнем глюкози натще ($r=0,369$; $P<0,05$), інсуліну натще ($r=0,448$; $P<0,05$) та індексами НОМА ($r=0,364$; $P<0,05$) і FIRI ($r=0,423$; $P<0,05$) у жінок. Обернений зв'язок між рівнем ІЛ-10 та рівнем глюкози натще ($r=0,319$; $P<0,05$), між відношенням ІЛ-18/ІЛ-10 та індексом Саго ($r=0,393$; $P<0,05$) реєстрували у жінок 2-ї групи – хворих на АГ із супутнім предіабетом.

У чоловіків цієї групи встановлено достовірні кореляційні зв'язки між вмістом ІЛ-18 у плазмі крові та глюкози ($r=0,402$; $P<0,05$) й інсуліну через 2 год після ПТТГ ($r=0,520$; $P<0,05$). Пряму залежність спостерігали між концентрацією ІЛ-10 та інсуліну натще ($r=0,481$; $P<0,05$), а також між показником ІЛ-18/ІЛ-10 та вмістом інсуліну через 2 год після ПТТГ ($r=0,368$; $P<0,05$).

Також вивчили гендерні особливості хворих 3-ї групи за умови поєднання АГ та ЦД 2-го типу (табл. 4). Встановлено, що пацієнти достовірно не відрізнялися за віком, тривалістю АГ, середніми рівнями САТ, ДАТ та ЧСС. Антропометричні показники (зріст, маса тіла та ОТ) у

Таблиця 3

Гемодинамічні, антропометричні показники, рівень інтерлейкінів, глікемічний і ліпідний профіль у хворих на АГ з предіабетом ($n=34$) залежно від статі

Показник	Величина показника (M±m) у підгрупах	
	жінки (n=21)	чоловіки (n=13)
Вік, роки	58,90±1,27	55,00±2,17
Тривалість АГ, роки	9,57±1,84	10,62±1,74
САТ, мм рт. ст.	160,29±3,43	163,08±4,90
ДАТ, мм рт. ст.	101,14±1,74	102,15±2,41
ЧСС за 1 хв	76,57±1,82	76,31±3,21
Зріст, м	1,68±0,02	1,72±0,03
Маса тіла, кг	85,90±2,59	96,31±5,56*
ІМТ, кг/м ²	30,68±1,02	31,52±1,68
ОТ, см	100,81±2,26	105,62±4,86*
ІЛ-18, пг/мл	187,19±3,24	173,77±2,38*
ІЛ-10 пг/мл	90,28±0,65	88,92±1,20
ІЛ-18/ІЛ-10	2,07±0,03	1,96±0,02*
Глюкоза натще, ммоль/л	5,05±0,20	5,52±0,41
Глюкоза після ПТТГ, ммоль/л	6,59±0,32	6,41±0,26
Інсулін натще, мкОд/мл	15,69±1,79	16,52±2,54
Інсулін після ПТТГ, мкОд/мл	50,99±5,76	54,71±3,07
НОМА	3,43±0,50	4,03±0,82
Саго	0,41±0,04	0,42±0,06
FIRI	3,19±0,47	3,83±0,73
HbA_{1c} , %	7,11±0,19	7,34±0,43
ЗХС, ммоль/л	5,40±0,24	5,97±0,45
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,00±0,05	1,15±0,07
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,21±0,25	3,58±0,37
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,20±0,03	1,24±0,07
ТГ, ммоль/л	2,63±0,07	2,74±0,17
КА	4,68±0,42	4,29±0,34

чоловіків достовірно перевищували аналогічні показники жінок. Водночас ІМТ був практично однаковим у чоловіків та жінок групи пацієнтів з АГ і супутнім ЦД 2-го типу.

На відміну хворих 1-ї та 2-ї груп, активність інтерлейкінів у пацієнтів 3-ї групи характеризувалася достовірно вищими показниками вмісту прозапального цитокіну ІЛ-18 у плазмі крові чоловіків порівняно з жінками цієї групи. Також у чоловіків реєстрували вищі рівні протизапального цитокіну ІЛ-10 порівняно з жінками, однак ці відмінності були недостовірними. Хворі на АГ із супутнім ЦД 2-го типу чоловічої статі характеризувалися більш вираженою прозапальною активацією порівняно з пацієнтами жіночої статі,

Таблиця 4

Гемодинамічні, антропометричні показники, рівень інтерлейкінів, глікемічний і ліпідний профіль, хворих на АГ з ЦД 2-го типу (n=30) залежно від статі

Показник	Величина показника (M±m) у підгрупах	
	жінки (n=20)	чоловіки (n=10)
Вік, роки	62,80±1,71	62,30±1,82
Тривалість АГ, роки	9,60±1,34	9,40±2,97
САТ, мм рт. ст.	160,90±3,95	154,20±4,77
ДАТ, мм рт. ст.	100,30±1,84	98,00±2,38
ЧСС за 1 хв	79,05±1,57	80,00±2,44
Зріст, м	1,63±0,02	1,71±0,02
Маса тіла, кг	79,05±2,84	90,00±4,44*
ІМТ, кг/м ²	29,72±1,14	29,97±1,78
ОТ, см	101,80±2,40	104,50±4,93*
ІЛ-18, пг/мл	169,15±6,29	179,90±8,59*
ІЛ-10 пг/мл	77,37±1,23	80,33±1,98
ІЛ-18/ІЛ-10	2,19±0,09	2,26±0,13*
Глюкоза натще, ммоль/л	5,40±0,21	6,97±0,71*
Інсулін натще, мкОд/мл	11,95±1,31	13,07±2,87
НОМА	2,81±0,31	3,39±0,68*
Саго	0,54±0,05	0,68±0,10
FIRI	2,54±0,28	3,63±0,82*
HbA _{1c} , %	7,18±0,42	8,10±0,86*
ЗХС, ммоль/л	4,83±0,16	4,90±0,36
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,24±0,05	1,25±0,06
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,05±0,12	3,12±0,27
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,54±0,07	0,53±0,09
ТГ, ммоль/л	1,19±0,17	1,17±0,21
КА	3,07±0,30	2,97±0,24

на що вказувало достовірно вище значення показника ІЛ-18/ІЛ-10 у чоловіків, ніж у жінок. Усі показники, що характеризують стан вуглеводного метаболізму, а саме рівень глюкози та інсуліну натще, індекси інсулінорезистентності Саго, НОМА, FIRI, вміст HbA_{1c}, у чоловіків з АГ та супутнім ЦД 2-го типу були достовірно вищими, ніж аналогічні показники жінок цієї групи (P<0,05).

Показники, що характеризують стан ліпідного метаболізму, а саме рівень ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та КА, достовірно не відрізнялися у жінок та чоловіків із поєднанням АГ та ЦД 2-го типу.

Результати проведеного кореляційного аналізу свідчать про те, що рівень ІЛ-18 прямо та достовірно корелював з рівнем глюкози натще (r=0,479; P<0,05) та індексом Саго (r=0,529; P<0,05) у жінок. Рівень ІЛ-10 прямо та досто-

вірно корелював з рівнем інсуліну натще (r=0,572; P<0,05), індексами НОМА (r=0,580; P<0,05) і FIRI (r=0,561; P<0,05). Позитивний достовірний взаємозв'язок виявлено між показником ІЛ-18/ІЛ-10 та вмістом глюкози у плазмі крові натще (r=0,474; P<0,05), інсуліну натще (r=0,473; P<0,05), індексом Саго (r=0,597; P<0,05) у жінок, хворих на АГ та ЦД 2-го типу.

У чоловіків встановлено наявність прямої залежності між вмістом у плазмі крові ІЛ-18 та інсуліну натще (r=0,617; P<0,05), а також між рівнем ІЛ-18 та індексами інсулінорезистентності Саго (r=0,472; P<0,05), НОМА (r=0,465; P<0,05), FIRI (r=0,474; P<0,05). Прямий кореляційний зв'язок встановлено між рівнем ІЛ-10 та індексом НОМА (r=0,459; P<0,05). Відношення ІЛ-18/ІЛ-10 достовірно корелювало з рівнем інсуліну натще (r=0,613; P<0,05) та індексами Саго (r=0,397; P<0,05), НОМА (r=0,500; P<0,05), FIRI (r=0,505; P<0,05).

Висновки

1. Виявлено залучення імунзапальної активності до глюкометаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію, про що свідчило зростання активності інтерлейкіну-18 у плазмі крові хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім предіабетом та цукровим діабетом 2-го типу і достовірні взаємозв'язки між концентрацією інтерлейкіну-18 та показниками вуглеводного обміну.

2. Поєднання артеріальної гіпертензії та предіабету асоціюється з найвищим імунзапальним, глюкометаболічним та атерогенним ризиком, що підкреслює діагностичне та прогностичне значення предіабету як маркера високого кардіометаболічного ризику.

3. Підвищення вмісту протизапального цитокіну інтерлейкіну-10 у хворих на артеріальну гіпертензію з предіабетом може розглядатися як протективна реакція з метою пригнічення активності прозапальних цитокінів. Зниження вмісту інтерлейкіну-10 у хворих на артеріальну гіпертензію з цукровим діабетом 2-го типу та наявність взаємозв'язків між його рівнем та параметрами вуглеводного обміну може підтверджувати патогенетичний зв'язок між низькою концентрацією інтерлейкіну-10 та розвитком цукрового діабету 2-го типу.

4. Виявлено переважну прозапальну активність у жінок, хворих на артеріальну гіпертензію,

без глюкометаболических порушень та з наявністю супутнього предіабету порівняно з чоловіками. При поєднанні артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2-го типу в чоловіків виявлено достовірно вищу імунозапальну активацію порівняно з жінками.

Література

1. Ащеулова Т.В., Ковальова О.М., Сайед Муджахід Аббас та ін. Інтерлейкінемія у пацієнтів артеріальною гіпертензією, що асоціюється з порушеннями вуглеводного метаболізму // Укр. мед. альманах.– 2013.– Т. 16 (3).– С. 7–11.
2. Ащеулова Т.В., Ковальова О.М., Амбросова Т.М., Сайед М.А. Інтерлейкінемія, абдомінальне ожиріння у хворих на артеріальну гіпертензію // Укр. мед. альманах.– 2012.– Т. 15 (5).– С. 11–14.
3. Ковалева О.Н., Ащеулова Т.В., Аль Шейх Диб Х.Х. Активация триггерных механизмов апоптоза у больных артериальной гипертензией с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина. Фармация».– 2012.– № 22 (141).– Вып. 20.– С. 20–23.
4. Colwell J.A. Type 2 Diabetes, Pre-Diabetes, and the Metabolic Syndrome // JAMA.– 2011.– Vol. 306 (2).– P. 215.
5. Bruun J.M., Stallknecht B., Helge J.W., Richelsen B. Interleukin-18 in plasma and adipose tissue: effects of obesity, insulin resistance, and weight loss // Eur. J. Endocrinol.– 2007.– Vol. 157.– P. 465–471.
6. Exel E., Gussekloo J., Craen A.J.M. et al. Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes. The Leiden 85-plus study // Diabetes.– 2002.– Vol. 51.– P. 1088–1092.
7. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // J. Hypertension.– 2009.– Vol. 27.– P. 2121–2158.
8. Troseid M., Seljeflot I., Hjerkin E.M., Arnesen H. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular events in elderly men with metabolic syndrome // Diabetes Care.– 2009.– Vol. 32 (3).– P. 486–492.

Надійшла 18.02.2014 р.

Гендерные отличия активности интерлейкинов у больных артериальной гипертензией с сопутствующим предиабетом и сахарным диабетом 2-го типа

Т.В. Ащеулова, О.Н. Ковалёва, М.А. Саед, А.Н. Абдель Нур

Харьковский национальный медицинский университет

Цель работы – изучить взаимосвязь между активностью интерлейкина-18 (ИЛ-18), интерлейкина-10 (ИЛ-10) и параметрами углеводного и липидного метаболизма у больных артериальной гипертензией (АГ) с сопутствующим предиабетом или сахарным диабетом (СД) 2-го типа в зависимости от пола.

Материал и методы. Обследовано 104 больных АГ: 45 (43,3 %) мужчин и 59 (56,7 %) женщин в возрасте 32–80 лет. Оценивали липидный и углеводный профиль: уровень глюкозы, инсулина, HbA_{1c} натощак и после перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ), который не проводили пациентам с СД 2-го типа. Уровень ИЛ-18 и ИЛ-10 определяли иммуноферментным методом. Больных разделили на группы в зависимости от гликемического профиля: 1-я группа – 40 (38,5 %) больных АГ без нарушений углеводного метаболизма; 2-я группа – 34 (32,7 %) больных АГ с предиабетом; 3-я группа – 30 (28,8 %) больных АГ с СД 2-го типа. Также анализировали показатели в подгруппах в зависимости от пола пациентов.

Результаты. Получены данные о вовлечении иммунораздражающей активации в развитие глюкометаболических нарушений у больных АГ, о чем свидетельствовали возрастание активности ИЛ-18 в плазме крови у больных АГ с сопутствующим предиабетом и СД 2-го типа и достоверные взаимосвязи между концентрацией ИЛ-18 и показателями углеводного обмена. Установлено, что сочетание АГ и предиабета ассоциируется с высоким иммунораздражающим, глюкометаболическим и атерогенным риском, что подчеркивает диагностическое и прогностическое значение предиабета в качестве маркера высокого кардиометаболического риска. Отмечено повышение содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-10 у больных АГ с предиабетом, что может рассматриваться как протективная реакция, направленная на снижение активности провоспалительных цитокинов.

Выводы. Снижение уровня ИЛ-10 у больных АГ с СД 2-го типа и наличие взаимосвязей с параметрами углеводного обмена может подтверждать патогенетическую связь между низкой концентрацией ИЛ-10 и развитием СД 2-го типа. Обнаружены гендерные отличия активности интерлейкинов у больных АГ в зависимости от наличия сопутствующего предиабета и СД 2-го типа. Установлено преимущественную иммунораздражающую активацию у женщин с АГ без глюкометаболических нарушений и с наличием предиабета. При сочетании АГ и СД 2-го типа наблюдали обратную тенденцию, то есть у мужчин регистрировали более значимую иммунораздражающую активацию по сравнению с женщинами.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, предиабет, сахарный диабет 2-го типа, интерлейкин-18, интерлейкин-10, пол.

Gender differences of activity of interleukins in patients with arterial hypertension associated with pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus

T.V. Ashcheulova, O.N. Kovalyova, M.A. Syed, A.N. Abdel Nur

Kharkiv National Medical University, Ukraine

The aim – to investigate gender differences of plasma activity of pro-inflammatory cytokine – interleukin-18 (IL-18) and anti-inflammatory cytokine – interleukin-10 (IL-10) in relation to carbohydrate and lipid metabolism parameters in patients with arterial hypertension (AH) and concomitant pre-diabetes or type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Material and methods. 104 men (n=45, 43.3 %) and women (n=59, 56.7 %) aged 32-80 years with arterial hypertension were examined. Anthropometric measurements included height, body mass, body mass index (BMI), waist circumference. Fasting blood samples were collected for measurements of carbohydrates profile, including glucose, insulin, HbA_{1c} plasma levels, and lipid panel. Oral glucose tolerance test (OGTT) was performed in non-diabetic hypertensive patients. Circulation plasma levels of IL-18 and IL-10 were detected by ELISA.

Results. Patients were divided into groups depend on glycemic profile: group 1 (38.5 %) – patients with AH without carbohydrates metabolism disorders, group 2 (32.7 %) – patients with AH associated with pre-diabetes, group 3 (28.8 %) – patients with AH and T2DM, and also in each group different gender subgroups were studied.

Involvement of immune inflammatory activation in development of glucometabolic disorders in patients with AH was confirmed by elevated IL-18 plasma activity in patients with AH and concomitant pre-diabetes and T2DM, as well as significant relationships between IL-18 and carbohydrates metabolism parameters. Increased anti-inflammatory cytokine – IL-10 content in patients with AH and pre-diabetes was found. This may be regarded as a protective response to decrease pro-inflammatory cytokines activity.

Conclusion. Decreased IL-10 plasma levels in patients with AH and T2DM and relationships with carbohydrates metabolism parameters confirm role of low IL-10 levels in development of T2DM. Gender peculiarities of interleukins activity in patients with AH depending on concomitant pre-diabetes or T2DM were detected. Predominant immune inflammatory activity in hypertensive women without glucometabolic disorders and with pre-diabetes was shown. In AH and concomitant T2DM opposite tendency was observed, i.e. significantly higher inflammatory activity in men compared to women.

Key words: arterial hypertension, pre-diabetes, type 2 diabetes mellitus, interleukin-18, interleukin-10, gender.