

УДК 616.379-008.64-074:612.017.1:577.124:577.125:616.124

Н.В. Сокольнікова

Харківський національний медичний університет

**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК РІВНЯ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 β Й ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6,
ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО І ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ
І ДІАСТОЛІЧНОЇ ФУНКЦІЇ МІОКАРДА
У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ**

Обстежено 102 хворих на цукровий діабет 2-го типу і визначено рівні вуглеводного і ліпідного обмінів, інтерлейкіну-1 β й інтерлейкіну-6, всім хворим було проведено ехокардіографічне дослідження. Встановлено, що у формуванні діастолічної дисфункції беруть участь вік хворих, підвищена маса тіла, дисліпідемія, а також підвищення рівня інтерлейкіну-1 β і меншою мірою — рівня інтерлейкіну-6. Вплив порушення вуглеводного обміну на розвиток діастолічної дисфункції виявлено не було, імовірно за все, тому, що більшість обстежених хворих регулярно приймали цукрозовнижуючі засоби і на момент обстеження мали компенсований або субкомпенсований діабет.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, індекс маси тіла, інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-6, діастолічна дисфункція.

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2) є одним з найважливіших чинників ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Цей вплив реалізується за рахунок погіршення стану як коронарних артерій, так і міокарда внаслідок розвитку специфічних для діабету мікроангіопатії, макроангіопатії, метаболічних порушень та діабетичної автономної нейропатії [1, 2].

При ЦД-2 незалежно від ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії розвивається специфічне ураження міокарда — діабетична кардіоміопатія, що призводить до порушення функції лівого шлуночка, діастолічної дисфункції й розвитку серцевої недостатності [3–5]. Головна роль у розвитку серцево-судинних уражень при ЦД-2, зумовлених розвитком мікро- й макроангіопатій, належить інсулінорезистентності, компенсаторній гіперінсулінемії та гіперглікемії, що запускають ряд патологічних механізмів [6, 7]. В результаті цих змін порушуються основні метаболічні процеси в організмі, в тому числі й обмін вуглеводів, жирів і білків, та порушуються зростання і диференціювання клітин, синтез ДНК, регуляція транскрипції генів тощо [8, 9]. При поєднанні ЦД-2 з іншими

метаболічними розладами кардіоваскулярний ризик збільшується в декілька разів. На думку авторів [6, 7], роль абдомінального ожиріння в розвитку кардіоміопатії у хворих на ЦД-2 визначається зміною метаболізму вісцеральної жирової тканини, в результаті чого підвищується рівень чинників, що посилюють інсулінорезистентність (лептин, інтерлейкін-6 — ІЛ-6, фактор некрозу пухлин- α та ін.), і знижується рівень чинників, які перешкоджають її розвитку.

Регуляцію основних функцій організму в нормі і при патологічних станах разом з іншими системами здійснює численна група цитокінів, зокрема інтерлейкіни. До групи прозапальних інтерлейкінів, що беруть безпосередню участь у патогенезі серцево-судинних захворювань за рахунок цитотоксичної дії на міокард, відносять інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β) та ІЛ-6 [10]. Згідно з даними експериментальних досліджень, ІЛ-1 β пригнічує скоротливу здатність міокарда *in vitro* в моделях ізольованого серця і в культурі кардіоміоцитів, сприяє ремоделюванню лівого шлуночка, індукує апоптоз кардіоміоцитів, порушує функцію серцевого м'яза при серцевій недостат-

© Н.В. Сокольнікова, 2012

ності. ІЛ-1 β здатний швидко пригнічувати потенціал-залежний кальцієвий канал в кардіоміоцитах шлуночка шурів і скоротливу функцію міокарда [11]. ІЛ-6 — це прозапальний цитокін, який виробляється багатьма типами клітин: фібробластами, ендотеліоцитами, моноцитами, адипоцитами тощо [12]. ІЛ-6, імовірно, відіграє певну роль у розвитку ЦД-2 та його ускладнень. У мишей, які споживають багато жирів, підвищена продукція ІЛ-6 жировою тканиною спричиняє інсулінорезистентність у печінці [13]. У пацієнтів з підвищеною масою середня концентрація ІЛ-6 у портальній вені була на 50 % вище, ніж у променевої артерії, а концентрація ІЛ-6 у портальній вені мала прямий кореляційний зв'язок з рівнем С-реактивного білка у крові [14]. Ці дані свідчать про те, що вісцеральна жирова тканина є важливим джерелом ІЛ-6, а також вказують на потенційний зв'язок між вісцеральним жиром, запаленням та інсулінорезистентністю.

В останні роки з'явилися дані, що ЦД-2 асоціюється з дисбалансом деяких цитокінів, у тому числі й підвищенням вмісту ІЛ-1 β та ІЛ-6 [15]. Крім того, активацію системи цитокінів починаючи з ранніх ступенів формування синдрому інсулінорезистентності деякі науковці вважають маркером тяжкості та предиктором розвитку метаболічних порушень і серцево-судинних захворювань [16]. Тому в останні роки значна увага дослідників прикута до з'ясування патофізіологічної ролі цитокінів у патогенезі розвитку кардіоміопатії у хворих на ЦД-2 [16, 17]. Однак роль ІЛ-1 β і ІЛ-6 у розвитку та прогресуванні діабетичної кардіоміопатії як на її початкових стадіях, так і на етапах активного формування ускладнень залишається недостатньо з'ясованою.

Навіть початкові метаболічні порушення у хворих на ЦД-2 з підвищеною масою або абдомінальним ожирінням спричиняють розвиток і прогресування діабетичної кардіоміопатії [7, 18]. Однак поєднання різних патологічних факторів ушкодження міокарда у хворих на ЦД-2 з надмірною масою досі залишається недостатньо вивченим. У зв'язку з цим метою нашого дослідження було визначити кореляційні зв'язки між станом ліпідного та вуглеводного обміну, рівнем прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1 β і ІЛ-6 і показниками діастолічної функції міокарда у хворих на ЦД-2.

Матеріал і методи. В ендокринологічному відділенні КЗОЗ «ОКЛ — ЦЕМД та МК» м. Харкова було обстежено 102 хворих на ЦД-2 середньої тяжкості без тяжких діабетичних ускладнень у віці від 35 до 65 років з давністю діабету від 1 до 9 років. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб відповідного віку.

У обстежуваних хворих було визначено масу тіла, зріст, окружність талії та стегон з подальшим розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) за формулою $ІМТ (кг/м^2) = \text{маса (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$. Тип розподілу жирової тканини визначали як співвідношення окружності талії до окружності стегон (індекс ОТ/ОС).

У хворих визначали рівні таких показників: глюкози сироватки, глікозильованого гемоглобіну, загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВП), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЦ), ІЛ-1 β та ІЛ-6. Вміст глюкози у сироватці визначали глюкозооксидазним методом Сомоджі-Нельсона за стандартною методикою; рівень глікозильованого гемоглобіну — кінетичним методом за допомогою набору реактивів «DAS-Spectro Med» (Молдова); рівень ЗХ і ТГ — ферментативно-фотометричним методом за допомогою набору «DAS-Spectro Med»; рівень ХС ЛПВЦ — преципітаційно/ферментативно-фотометричним методом за допомогою набору «DAS-Spectro Med»; ХС ЛПНЦ розраховували за формулою Фрідвальда. Вміст ІЛ-1 β і ІЛ-6 визначали імуноферментним методом за допомогою набору реактивів «Вектор-Бест». Ехокардіографічним способом за загально визнаною методикою відповідно до рекомендацій Американського кардіографічного товариства встановлювали максимальну швидкість раннього піку діастолічного наповнення (Е, м/с), максимальну швидкість трансмітрального кровотоку під час систоли лівого передсердя (А, м/с), відношення Е/А, тривалість фази ізовольмічного розслаблення міокарда (IVRT, мс), час уповільнення кровотоку раннього діастолічного наповнення (DT, мс).

Обстежені хворі на ЦД-2 методами дерев класифікації (методами кластерного аналізу) були розподілені на дві групи по відношенню до ступеня ризику розвитку діастолічної дисфункції: з помірним (група 1, n=38) та

підвищеним (група 2, n=64) ризиком. В роботі використовували метод дискримінантного одновимірного розгалуження. Метод заснований на покроковій побудові дерева: на кожному кроці вирішується питання, яку з термінальних вершин дерева, побудованого до даного моменту, слід розщепити на даному кроці і яку з предикторних змінних при цьому використовувати. Для кожної термінальної вершини обчислювали р-рівні для перевірки значущості залежностей між належністю об'єктів до класів і рівнями кожної з предикторних змінних [19]. Такий розподіл визначався не тільки збільшеним ІМТ, а й низкою інших факторів, таких як ОТ, ОТ/ОС, індекс інсулінорезистентності НОМА-IR, рівень ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, рівень інтерлейкінів та інші показники. Цікаво при цьому відмітити, що поріг розподілу на групи ризику розвитку діастолічної дисфункції за показником ІМТ був вище 28,5 кг/м², що свідчить, ймовірно, про компенсаторні можливості організму. При цьому необхідно враховувати і особливості анамнезу хворих: тривалість і стратегію лікування ЦД-2, що, безсумнівно, призводить до нівелювання відмінностей у ряді показників.

Кореляційний аналіз проводили з використанням ліцензованої програми Statistica 6,0 між усіма досліджуваними показниками відповідно до їх закону розподілу.

Під час клінічного дослідження дотримувалися передбачених у таких випадках заходів безпеки для здоров'я пацієнта, захисту його прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини, відповідних законів України.

Результати та їх обговорення. В отриманих групах існує достовірне розходження в рівнях ІЛ-1 β та ІЛ-6 не тільки в порівнянні з контролем, а і з показником хворих 1-ї і 2-ї груп (рис. 1).

Порівнявши середні значення досліджених показників, ми встановили достовірність відмінностей у виділених групах (таблиця).

У відповідності до мети дослідження, природно, нас цікавила 2-га група хворих як група з підвищеним ступенем ризику розвитку діастолічної дисфункції. При дослідженні кореляційних залежностей у цій групі між по-

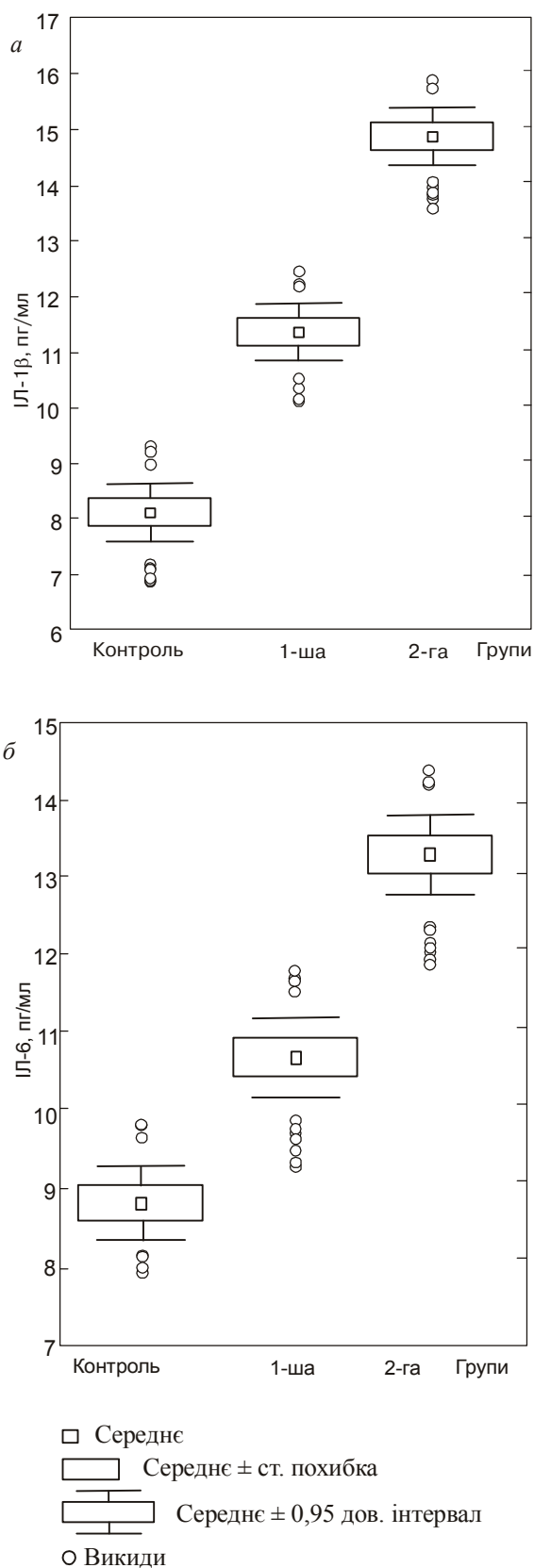


Рис. 1. Рівень ІЛ-1 β (а) і ІЛ-6 (б) в групах обстежених

Середні значення досліджених показників

Показник	Група контролю (n=20)	1-ша група (n=38)	2-га група (n=64)
ІЛ-1 β , пг/мл	8,12 \pm 0,24*	11,34 \pm 0,25*	14,760 \pm 0,28*
ІЛ-6, пг/мл	8,83 \pm 0,22*	10,70 \pm 0,27*	13,280 \pm 0,27*
Е/А	1,400 \pm 0,075*	0,93 \pm 0,04*	0,820 \pm 0,022*
IVRT, мс	79,75 \pm 1,73*	102,84 \pm 1,47*	106,440 \pm 0,94*
DT, мс	182,20 \pm 3,68*	232,47 \pm 3,54*	239,750 \pm 2,25*

* Відмінності в групах достовірні (критерій Фішера — $p < 0,05$).

казниками діастолічної функції, такими як Е/А, IVRT, DT та ІМТ, ОТ/ОС, рівні глюкози крові, глікозильованого гемоглобіну, ЗХ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ТГ, ІЛ-1 β та ІЛ-6, встановлено достовірний негативний зв'язок між Е/А і зазначеними показниками (наприклад, коефіцієнт Спірмена між Е/А і ІЛ-1 β дорівнює $-0,27$; $p < 0,05$, а коефіцієнт Спірмена між Е/А і ІЛ-6 — $-0,24$) і достовірний позитивний зв'язок між IVRT, DT і зазначеними показниками (наприклад, коефіцієнт Спірмена між DT і ІЛ-1 β — $0,274$; $p < 0,05$), що також видно на графіках розсіювання (рис. 2, 3).

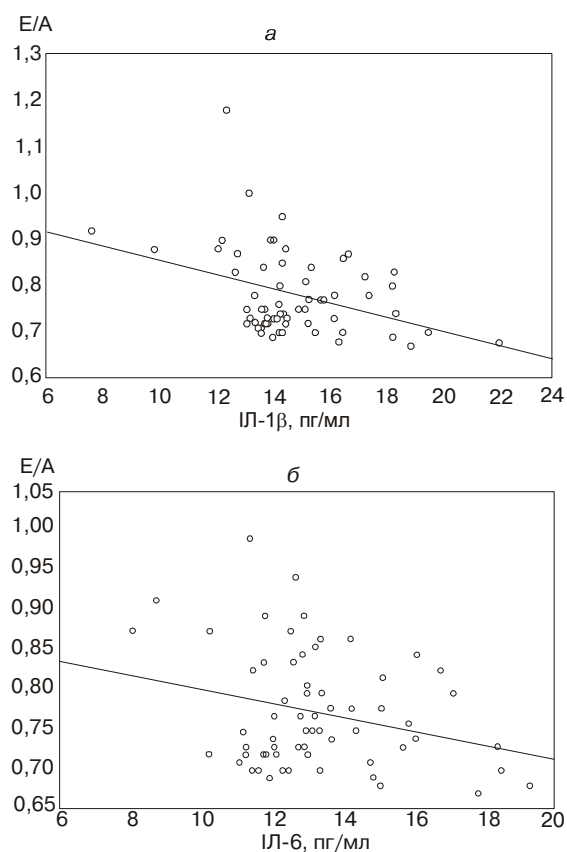


Рис. 2. Графік розсіювання Е/А в залежності від рівня ІЛ-1 β (а) і ІЛ-6 (б)

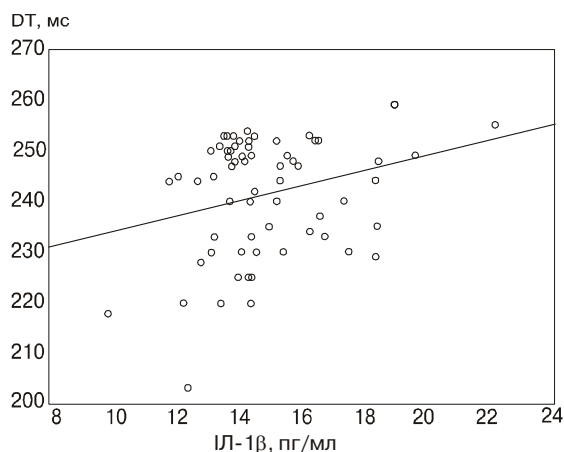


Рис. 3. Графік розсіювання DT у залежності від рівня ІЛ-1 β

Коефіцієнти кореляції в даному випадку були малими ($R < 0,4$), що за шкалою Чеддока відповідає слабкому зв'язку. Тому в роботі розглядалася множинна кореляція — множинна регресія. Проведення багатовимірного аналізу передбачає виконання ряду вимог, одною з яких є відсутність мультиколінеарності (сильної залежності) між досліджуваними показниками. В даному випадку у зв'язку з цією вимогою з пар показників ІЛ-1 β — ІЛ-6, ЗХ — ХС ЛПНЩ, які мали коефіцієнт парної кореляції більше 0,7, були залишені в аналізі ІЛ-1 β і ХС ЛПНЩ.

Результати множинної регресії можна навести у вигляді рівняння регресії і коефіцієнта детермінації R^2 , який відображає ступінь адекватності регресійної моделі. В якості показників діастолічної функції були обрані Е/А і DT. Відповідно, рівняння регресії для них мають такий вигляд:

$$E/A = 0,756 - 0,44 \text{ «Вік»} - 0,31 \text{ «ІМТ»} - 0,29 \text{ «ОТ/ОС»} - 0,15 \text{ «ІЛ-6»};$$

$$DT = 1,44 + 0,32 \text{ «Вік»} + 0,29 \text{ «ХС ЛПНЩ»} - 0,11 \text{ «ІЛ-1}\beta\text{»}.$$

При цьому коефіцієнт детермінації R² в першому випадку дорівнював 0,61, у другому — 0,66. Даний факт вказує на гарну адекватність регресійної моделі, тобто 61 і 66 % змін у залежних змінних (Е/А та DT) зумовлені впливом вказаних показників.

Висновки

1. У обстежених нами хворих на цукровий діабет 2-го типу ми не виявили сильної достовірної кореляції між рівнем глюкози у сироватці, глікозильованого гемоглобіну і ехокардіографічними показниками, можливо, внаслідок того, що більшість обстежених хворих мали компенсований або субкомпенсований діабет за рахунок тривалого лікування цукровознижуючими засобами.

2. Відношення окружності талії до окружності стегон, як і підвищений рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, впливає на формування структурно-функціональних порушень у обстежених нами хворих, причому цей вплив найбільш виражений у хворих на цукровий діабет 2-го типу з підвищеною масою тіла.

3. Рівень прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-1 β і інтерлейкіну-6) достовірно підвищується з підвищенням маси тіла хворих та корелює з показниками діастолічної функції міокарда лівого шлуночка, можливо, беручи участь у формуванні «діабетичного» серця і призводячи до раннього розвитку атеросклерозу та серцевої недостатності.

Список літератури

1. Рыбченко Ю. Б. Поражение сердца при сахарном диабете: факторы риска и механизмы развития / Ю. Б. Рыбченко, Л. К. Соколова // Укр. мед. часопис. — 2004. — № 4 (42), ч. VII/VIII. — С. 92–98.
2. Blood glucose control and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. Results of ACCORD, ADVANCE and VA-Diabetes trials / R. P. Radermecker, J. C. Philips, B. Jandrian [et al.] // Rev. Med. Liege. — 2008. — V. 63 (7–8). — P. 511–518.
3. Sympathetic dysfunction in type 1 diabetes: association with impaired myocardial blood flow reserve and diastolic dysfunction / R. Pop-Busui, I. Kirkwood, H. Schmid [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2005. — V. 44. — P. 2368–2374.
4. Boudina S. Diabetic cardiomyopathy revisited / S. Boudina, E. D. Abel // Circulation. — 2007. — V. 115. — P. 3213–3223.
5. Левина Л. И. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца / Л. И. Левина, А. Б. Шаповалова // Врачеб. ведомости. — 2005. — № 3. — С. 33–37.
6. Nilsson P. Артеріальна гіпертензія і цукровий діабет 2-го типу: напрямки лікування / P. Nilsson // Внутрішня медицина. — 2007. — № 6. — С. 93–98.
7. Кравчун Н. А. Особливості формування серцево-судинних ускладнень цукрового діабету 2-го типу у хворих із різними проявами метаболічного синдрому та їх фармакологічна корекція : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.14 «Ендокринологія» / Н. А. Кравчун. — Харків, 2007. — С. 2–4.
8. Gutierrez D. A. Impact of increased adipose tissue mass on inflammation, insulin resistance, and dyslipidemia / D. A. Gutierrez, M. J. Puglisi, A. H. Nasty // Curr. Diab. Rep. — 2009. — V. 9 (1). — P. 26–32.
9. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes / P. Gaede, H. Lung-Andersen, H.-H. Parving, O. Pedersen // N. Engl. J. Med. — 2008. — V. 358. — P. 580–591.
10. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты / [Ковалева О. Н., Амбросова Т. Н., Ащеулова Т. В., Демьянец С. В.]. — Харьков, 2007. — С. 4–90.
11. Гирін В. В. Участь цитокінового механізму у формуванні цукрового діабету 1 типу / В. В. Гирін // Клінічна медицина. — 2009. — № 1. — С. 28–30.
12. Point-counterpoint: interleukin-6 does/does not have a beneficial role in insulin sensitivity and glucose homeostasis / J. P. Bastard, C. Lagathu, M. Caron [et al.] // J. Appl. Physiol. — 2007. — V. 102. — P. 821–822.
13. A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance / G. Sabio, M. Das, A. Mora [et al.] // Science. — 2008. — V. 322. — P. 1539–1543.

14. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans / L. Fontana, J. C. Eagon, M. E. Trujillo [et al.] // *Diabetes*. — 2007. — V. 56. — P. 1010–1013.
15. Navarro-Gonzalez J. F. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy / J. F. Navarro-Gonzalez, C. Mora-Fernandez // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2008. — V. 19. — P. 433–442.
16. 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. тер. журнал*. — 2009. — № 2 (6). — С. 44–47.
17. Pedersen B. K. Physiological roles of muscle-derived interleukin-6 in response to exercise / B. K. Pedersen, C. P. Fischer // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. — 2007. — V. 10. — P. 265–271.
18. Fang Zhi You. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications / Fang Zhi You, J. B. Prins, T. H. Marwick // *Endocrine Reviews*. — 2004. — V. 25, № 4. — P. 543–567.
19. Халафян А. А. Современные статистические методы медицинских исследований / А. А. Халафян. — М. : Изд-во ЛКИ, 2008. — С. 64–320.

Н.В. Сокольникова

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 β И ИНТЕРЛЕЙКИНА-6, ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНОВ И ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Обследовано 102 больных с сахарным диабетом 2-го типа и определены уровни углеводного и липидного обменов, интерлейкина-1 β и интерлейкина-6, всем больным проведено эхокардиографическое исследование. Установлено, что в развитии диастолической дисфункции участвуют возраст больных, избыточная масса тела, дислипидемия, а также повышение уровня интерлейкина-1 β и в меньшей мере — уровня интерлейкина-6. Влияние нарушения углеводного обмена на развитие диастолической дисфункции выявлено не было, вероятнее всего, вследствие того, что большинство обследованных больных регулярно принимали сахароснижающие препараты и на момент обследования имели компенсированный или субкомпенсированный диабет.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, индекс массы тела, интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, диастолическая дисфункция.

N.V. Sokolnikova

RELATIONSHIP OF INTERLEUKIN-1 β AND INTERLEUKIN-6 LEVEL, CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM AND DIASTOLIC FUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

The 102 patients with type 2 diabetes mellitus are examined, the levels of carbohydrate and lipid metabolism, interleukin-1 β and interleukin-6 are determined, all patients performed echocardiography. We found, that in the development of diastolic dysfunction involved patients age, the excess body weight, dyslipidemia, and increased levels of interleukin-1 β and to a lesser extent, interleukin-6. The influence of glucose metabolism violation on the development of diastolic dysfunction has not been identified, most likely due to the fact that the majority of patients examined regularly took hypoglycemic drugs, and they had compensated or subcompensated diabetes at the time of the survey.

Key words: type 2 diabetes mellitus, body mass index, interleukin-1 β , interleukin-6, diastolic dysfunction.

Поступила 27.03.12