

Белки острой фазы воспаления и адипоцитокины в сыворотке крови у женщин с сахарным диабетом 2-го типа: взаимосвязи с составом тела и колебаниями уровня глюкозы в крови

В.В. КЛИМОНТОВ, Н.В. ТЯН, О.Н. ФАЗУЛЛИНА, Н.Е. МЯКИНА, Н.Б. ОРЛОВ, В.И. КОНЕНКОВ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии», Новосибирск, Россия

Резюме

Цель исследования. Определить взаимосвязи концентрации в сыворотке крови белков острой фазы воспаления (БОФВ) и адипоцитокinov, состава тела (СТ) и колебаниями уровня глюкозы в крови (УГК) у женщин с сахарным диабетом 2-го типа (СД-2).

Материалы и методы. Обследовали 165 женщин с СД-2 и 22 женщины с нормальным индексом массы тела (ИМТ), в возрасте от 40 до 70 лет. Концентрацию С-реактивного белка, определяемого высокочувствительным методом (hsCRP), и кислого α_1 -гликопротеина (α_1 -AGP) определяли иммуноферментным методом. Исследование концентрации интерлейкинов 6, 8, 18 (IL-6, IL-8, IL-18), α -фактора некроза опухолей (TNF- α), ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) проводили методом мультиплексного анализа. Параметры СТ изучены с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Колебания УГК оценены на основе результатов его непрерывного мониторинга.

Результаты. Уровни hsCRP, α_1 -AGP, IL-6, IL-8, IL-18, TNF- α и PAI-1 у женщин с ожирением и СД достоверно выше, чем у женщин контрольной группы. У женщин с СД без ожирения только концентрация hsCRP, α_1 -AGP и IL-8 превышала таковую в контрольной группе. Уровень hsCRP (но не α_1 -AGP) коррелировал положительно с ИМТ, массой жировой ткани, массой жира в области туловища, «андроидного» и «гиноидного» жира. В многофакторном регрессионном анализе масса жировой ткани и доля туловищного жира являлись независимыми предикторами уровня hsCRP. Концентрация IL-6, IL-8, IL-18, PAI-1 и TNF- α коррелировала с соотношением окружности талии и окружности бедер, но не ассоциированы с ИМТ и СТ. Только уровень α_1 -AGP проявлял положительную связь со средним УГК и параметрами его вариабельности.

Заключение. У женщин с СД-2 концентрации БОФВ и адипоцитокinov в сыворотке крови по-разному ассоциированы с массой жировой ткани, ее распределением, а также с колебаниями УГК. Полученные данные указывают на многофакторный генез хронического воспаления у этих пациенток.

Ключевые слова: сахарный диабет, ожирение, воспаление, состав тела, жировая ткань, гипергликемия.

Acute-phase serum proteins and adipocytokines in women with type 2 diabetes mellitus: Relationships with body composition and blood glucose fluctuations

V.V. KLIMONTOV, N.V. TYAN, O.N. FAZULLINA, N.E. MYAKINA, N.B. ORLOV, V.I. KONENKOV

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russia

Aim. To estimate the relationships between the serum concentrations of acute-phase proteins (APPs) and adipocytokines, body composition (BC), and blood glucose (BG) fluctuations in women with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Subjects and methods. A total of 165 women with T2DM and 22 with a normal body mass index (BMI) at the age of 40 to 70 years were examined. The concentrations of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and acid α_1 -glycoprotein (α_1 -AGP) were determined by ELISA. The levels of interleukins 6, 8, and 18 (IL-6, IL-8, IL-18), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) were measured by a multiplex analysis. Dual energy X-ray absorptiometry was used to estimate BC parameters. BG fluctuations were estimated via continuous glucose monitoring.

Results. The levels of hs-CRP, α_1 -AGP, IL-6, IL-8, IL-18, TNF- α , and PAI-1 were significantly higher in the obese women with T2DM than those in the control group. In the diabetic normal weight women, only hs-CRP, α_1 -AGP, and IL-8 concentrations exceeded those in the controls. The level of hs-CRP (other than α_1 -AGP) correlated positively with BMI, the mass of adipose tissue, body trunk (android), and gynoid fats. A multivariate regression analysis showed that adipose tissue mass and trunk fat proportion were independent predictors of hs-CRP levels. The concentrations of IL-6, IL-8, IL-18, PAI-1, and TNF- α correlated positively with waist-to-hip ratio, but demonstrated no associations with BMI and BC. Only the serum α_1 -AGP level showed a positive association with mean BG and its variability parameters.

Conclusion. In the women with T2DM, the serum concentrations of APPs and adipocytokines correlate differently with the mass of adipose tissue, its distribution, and BG fluctuations. The findings indicate the multifactorial genesis of chronic inflammation in these patients.

Keywords: diabetes mellitus, obesity, inflammation, body composition, adipose tissue, hyperglycemia.

БОФВ — белки острой фазы воспаления

ЖТ — жировая ткань

ИМТ — индекс массы тела

ИР — инсулинорезистентность

НМКГ — непрерывный мониторинг концентрации глюкозы

ОТ/ОБ — окружность талии/окружность бедер

СД — сахарный диабет

СД-2 — СД 2-го типа

ТГ — триглицериды

УГК — уровень глюкозы в крови

CONGA — индекс длительного повышения УГК

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин

HbG1 — индекс риска развития гипергликемии
 hs-CRP — С-реактивный белок, определяемый высокочувствительным методом
 IL-6 — интерлейкин-6

LbG1 — индекс риска развития гипогликемии
 PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1-го типа
 TNF- α — α -фактор некроза опухолей
 α_1 -AGP — α_1 -гликопротеин

Системное хроническое воспаление низкой интенсивности рассматривается как один из ключевых механизмов развития сахарного диабета (СД) и его сосудистых осложнений [1, 2]. Причины активации воспалительных сигнальных путей при СД окончательно неясны. Имеются данные, что хроническое воспаление при ожирении и СД 2-го типа (СД-2) связано с изменениями количества, локализации и секреторной функции жировой ткани (ЖТ) [3–5]. По современным представлениям, секретом ЖТ насчитывает несколько сотен молекул, многие из которых вовлечены в регуляцию воспалительного ответа. В частности, в ЖТ синтезируются интерлейкин-6 (IL-6), α -фактор некроза опухолей (TNF- α), моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1-го типа и др. [6]. Ожирение характеризуется низкоинтенсивным воспалением ЖТ, которое проявляется макрофагальной инфильтрацией и повышением продукции провоспалительных цитокинов [7, 8]. В свою очередь дисбаланс в продукции цитокинов способствует формированию инсулинорезистентности (ИР) и гипергликемии [9].

Цель исследования: определить связи между концентрациями в сыворотке крови белков острой фазы и адипоцитокинов, составом тела (СТ) и колебаниями уровня глюкозы у женщин с СД-2.

Материалы и методы

В исследование включили 165 женщин с СД-2 в возрасте от 40 до 70 лет (медиана 61 год). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись аутоиммунные, хронические воспалительные заболеваниями в анамнезе; острые инфекционные и воспалительные заболевания в течение 3 мес перед исследованием; злокачественные новообразования в анамнезе; хроническая болезнь почек IV–V стадии; лечение глюкокортикоидами, иммуносупрессантами, цитостатиками, нестероидными противовоспалительными средствами, тиазолидиндиолами, инкретинами или инкретинимиметиками в течение 3 мес перед исследованием; вторичные формы ожирения.

В постменопаузе находились 156 женщин. Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) варьировал от 5,7 до 13% (медиана 8,3%). Сахароснижающая терапия включала инсулины (у 140), метформин (у 115), препараты сульфонилмочевины (у 50), в большинстве случаев в виде комбинаций (у 116). У большинства обследованных выявлены осложнения СД и сочетанные заболевания: артериальная гипертензия (у 163), диабетическая ретинопатия (у 128), хроническая болезнь почек I–III стадии (у 127), полинейропатия (у 133), макроангиопатия нижних конечностей

(у 106), ишемическая болезнь сердца (у 67). Статины в постоянном режиме получали 77 женщин, фибраты — 3.

В 1-ю группу вошли больные без ожирения, с индексом массы тела (ИМТ) <30 кг/м², во 2-ю — с ожирением I–II степени (ИМТ 30–39,9 кг/м²), в 3-ю — женщины с патологическим ожирением (ИМТ >40 кг/м²). Клинико-лабораторная характеристика групп представлена воспалением в табл. 1.

Исследование маркеров проводили в сыворотке крови, взятой из локтевой вены утром натощак. Белки острой фазы воспаления (БОФВ) определяли методом иммуноферментного анализа на анализаторе STAT Fax 3300 («Awareness Technology», США). Для определения концентрации С-реактивного белка высокочувствительным методом (hs-CRP) применяли наборы фирмы «Biomera» (США), для определения концентрации кислого α_1 -гликопротеина (α_1 -AGP) — наборы фирмы «Assaypro» (США). Исследование концентрации IL-6, IL-8, IL-18, TNF- α , ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) проводили методом мультиплексного анализа (проточной флуориметрии) на двухлучевом лазерном автоматизированном анализаторе Bio-Plex Protein Assay System с использованием наборов фирмы «Bio-Rad» (США). Результаты сопоставляли с данными контрольной группы, в которую вошли 22 женщины с нормальной массой тела в возрасте от 40 до 67 лет, без нарушений углеводного обмена и указанных критериев исключения.

Исследование СТ выполнено с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Lunar Prodigy (США), с использованием программы Total Body Composition. Определяли массу костной, жировой и мягких нежировых тканей (так называемая тощая ткань), массу туловищного жира. Для оценки распределения жировой клетчатки исследовали соотношение массы жира в центральной области живота и на бедрах. При измерении жира на животе («андроидный» жир) исследовали область, ограниченную снизу срезом таза, сверху — линией, проходящей выше сечения таза на 20% расстояния между срезами таза и шеи, с боков — срезами рук. При измерении ЖТ на бедрах («гиноидный» жир) оценивали область, ограниченную сверху линией, проходящей ниже среза таза на 1,5 высоты «андроидной» области, с боков — срезами ног.

Непрерывный мониторинг концентрации глюкозы (НМКГ) в интерстициальной жидкости проводили с помощью систем для профессионального мониторинга Medtronic MiniMed и iPro2 («Medtronic», США). Средняя длительность мониторинга составила 59,7 ч (интерквартильный размах 44,0; 70,1 ч). По данным НМКГ определяли вариабельность уровня глюкозы в крови (УГК): индекс длительного повышения УГК (continuous overlapping net glycemic action — CONGA), J-индекс, индекс риска развития гипергликемии (high blood glucose index — HbG1), индекс риска развития гипогликемии (low blood glucose index — LbG1). Параметры вариабельности УГК рассчитывали с помощью калькулятора EasyGV, версия 9.0 [10]. Особенности расчетов и диагностическое значение указанных индексов описаны в недавних обзорах [11, 12].

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 10 («StatSoft, Inc», 2011, США). Учитывая, что распределение большинства изученных признаков отличалось от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна–Уитни и ANOVA Крускала–Уоллиса. Взаимосвязь

Контактная информация:

Климонтов Вадим Валерьевич — д.м.н., зам. дир. по научной работе, зав. лаб. эндокринологии; 630060 Новосибирск, ул. Тимакова, 2; тел.: +7(383)335-9633; e-mail: klimontov@mail.ru

Сведения об авторах:

Тян Надежда Викторовна — м.н.с. лаб. эндокринологии
 Фазуллина Ольга Николаевна — м.н.с. лаб. эндокринологии
 Мякина Наталья Евгеньевна — м.н.с. лаб. эндокринологии
 Орлов Николай Борисович — к.м.н., с.н.с. лаб. клинической иммуногенетики
 Коненков Владимир Иосифович — д.м.н., проф., акад. РАН, засл. деят. науки РФ, зав. лаб. клинической иммуногенетики, дир. НИИ клинической и экспериментальной лимфологии

Таблица 1. Характеристика групп больных СД-2 с различной массой тела

Признак	Группа больных СД		
	ИМТ <30 кг/м ² (n=44)	ИМТ 30–39 кг/м ² (n=102)	ИМТ ≥40 кг/м ² (n=19)
Возраст, годы	63 (59; 67)	62 (59; 65)	64 (58; 65)
ИМТ, кг/м ²	27,8 (26,3; 28,8)	34 (32; 36,9)*	43,7 (41,5; 46,1)*
ОТ/ОБ	0,89 (0,85; 0,98)	0,96 (0,88; 0,99)	1,03 (0,93; 1,04)*
Длительность СД, годы	12,5 (8,5; 18,5)	15 (11; 19)	15,5 (10; 18)
HbA _{1c} , %	7,7 (6,6; 9,4)	8,5 (7,4; 10)*	8,3 (7,9; 9)
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,2 (2,5; 4,1)	3,2 (2,4; 4,0)	3,3 (2,7; 3,7)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 (1,2; 1,6)	1,2 (1,1; 1,5)*	1,2 (1,1; 1,4)*
ТГ, ммоль/л	1,6 (1,1; 2,7)	1,7 (1,3; 2,5)	1,6 (1,5; 2,1)
Мочевая кислота, мкмоль/л	275 (215; 342)	299 (237; 341)	341 (258; 380)
Цистатин С, мг/л	1,01 (0,82; 1,04)	1,06 (0,9; 1,22)	1,1 (1,03; 1,27)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	63 (48; 76)	69 (58; 80)	68 (54; 78)
Альбумин/креатинин мочи, мг/ммоль	0,5 (0,2; 2,4)	0,7 (0,3; 3,1)	0,8 (0,1; 1,1)

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: данные представлены как медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль). * — достоверное различие с больными с ИМТ <30 кг/м². ОТ/ОБ — окружность талии/окружность бедер; НМКГ — непрерывный мониторинг глюкозы; ХС — холестерин; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; СКФ — скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ (2009).

Таблица 2. Уровень маркеров воспаления в сыворотке крови у больных СД-2 с различной массой тела

Параметр	Контроль (n=22)	Больные СД		
		ИМТ <30 кг/м ² (n=44)	ИМТ 30–39 кг/м ² (n=102)	ИМТ ≥40 кг/м ² (n=19)
hsCRP, мг/л	1,7 (1,3; 1,9)	2,8 (1,9; 3,3)*	3,2 (2,2; 5,1)**	4,9 (3,2; 7,7)**
α ₁ -AGP, г/л	1,2 (1,1; 1,6)	2,5 (1,6; 3,1)*	2,0 (1,5; 2,8)*	2,2 (1,2; 2,8)*
IL-6, пг/мл	25,9 (15,2; 95,2)	39,8 (31,3; 101,6)	63,5 (32,3; 140,1)*	91,2 (56,2; 161,9)*
IL-8, пг/мл	14,9 (7,3; 53,2)	24,3 (14,5; 61,1)*	30,9 (16,6; 91,1)*	47,8 (20,9; 58,0)*
IL-18, пг/мл	139,4 (78,1; 340,4)	252,1 (176,1; 623,9)	266,2 (163,8; 492,5)*	271,5 (200,3; 508,3)*
TNF-α, пг/мл	17,3 (12,1; 36,8)	23,1 (17,4; 55,2)	43,1 (20,1; 122,1)*	58,3 (32,4; 109,6)*
РАІ-1, нг/мл	5614 (5157; 12305)	10 561 (5496; 14 639)	13 907 (7885; 23 401)*	15 059 (4755; 51 906)*

Примечание. Достоверные различия: * — с контролем, ** — с контролем и другими группами больных.

признаков изучали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена, многофакторного пошагового регрессионного анализа. Переменные с распределением, отличным от нормального, подвергали логарифмированию перед включением в многофакторные модели. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Данные представлены как медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль).

Результаты

Концентрация всех исследованных маркеров воспаления оказалась достоверно повышена у больных СД по сравнению с контролем. Медиана концентрации hsCRP превышала контроль в 1,9 раза ($p < 0,0001$), α₁-AGP — в 1,8 раза ($p < 0,0001$), IL-6 — в 2,3 раза ($p = 0,01$), IL-8 — в 2,5 раза ($p = 0,004$), IL-18 — в 1,9 раза ($p = 0,02$), TNF-α — в 2 раза ($p = 0,02$), РАІ-1 — в 2,3 раза ($p = 0,01$). Между уровнями hsCRP и α₁-AGP отмечена положительная корреляция ($r = 0,4$; $p < 0,001$), с уровнем цитокинов концентрация БОФВ не коррелировала.

При анализе концентрации маркеров воспаления и адипоцитокينات в зависимости от массы тела (табл. 2) у больных СД без ожирения выявлено достоверное повышение уровня hsCRP, α₁-AGP и IL-8, в то время как у лиц с ожирением повышены все исследованные показатели. Наиболее четкую взаимосвязь с наличием и выраженностью ожирения продемонстрировал hsCRP (ANOVA Кра-

скела—Уоллиса: $p = 0,01$); его концентрация у женщин с ожирением III степени (ИМТ ≥40 кг/м²) достоверно выше, чем у остальных обследованных.

Уровень hsCRP положительно коррелировал с ИМТ ($r = 0,4$; $p < 0,001$), но не с отношением окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ). Вместе с тем уровни IL-6, IL-8, IL-18, РАІ-1 и TNF-α демонстрировали статистически достоверные взаимосвязи с отношением ОТ/ОБ ($r = 0,43$, $r = 0,24$, $r = 0,41$, $r = 0,27$ и $r = 0,37$ соответственно, все $p < 0,001$), но не ассоциированы с ИМТ. Концентрация α₁-AGP не показала взаимосвязи с антропометрическими параметрами. Не выявлено корреляции уровня БОФВ и цитокинов с концентрацией ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, ТГ, мочевой кислоты, скоростью СКФ, отношением альбумин/креатинин мочи. Концентрация hsCRP коррелировала с уровнем цистатина С в крови ($r = 0,39$; $p < 0,001$), но не связана с уровнем креатинина и СКФ, рассчитанной по креатинину.

Исследование СТ выявило ожидаемую связь между наличием ожирения и общей массой ЖТ, массой ЖТ на туловище, в центральной области живота и на бедрах (табл. 3). Все эти параметры демонстрировали тесные корреляции с ИМТ (общая масса ЖТ и масса ЖТ в центральной области живота: $r = 0,81$, $p < 0,0001$; масса ЖТ на туловище: $r = 0,78$, $p < 0,0001$; масса ЖТ на бедрах: $r = 0,66$, $p < 0,0001$). С отношением ОТ/ОБ масса ЖТ не коррелиро-

Таблица 3. Параметры СТ у больных СД-2 с различной массой тела

Параметр	Больные СД		
	ИМТ <30 кг/м ² (n=23)	ИМТ 30–39 кг/м ² (n=50)	ИМТ ≥40 кг/м ² (n=13)
Масса ЖТ, кг	25,8 (21,8; 29,4)	34,3 (30,2; 40,1)*	48,5 (41,2; 51,1)*
Масса ЖТ на туловище, кг	16,7 (14,3; 17,5)	20,7 (18,6; 23,5)*	26,3 (21,7; 28,8)*
Масса ЖТ в центральной области живота («андроидный» жир), кг	2,9 (2,7; 3,3)	4,1 (3,4; 4,4)*	4,8 (4,0; 4,9)*
Масса ЖТ на бедрах («гиноидный» жир), кг	4,5 (3,4; 5,3)	5,1 (4,3; 6,6)*	7,1 (5,6; 7,5)*
Масса нежировых тканей («тощая» масса), кг	39,6 (37,0; 44,5)	45,7 (42,1; 48,6)*	51,8 (44,9; 52,8)*

Примечание. * — достоверное различие с группой больных с ИМТ <30 кг/м².

Таблица 4. Результаты НМКГ у больных СД-2 с различной массой тела

Параметр	Больные СД		
	ИМТ <30 кг/м ² (n=21)	ИМТ 30–39 кг/м ² (n=56)	ИМТ ≥40 кг/м ² (n=13)
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	8,1 (7,3; 8,9)	8,3 (7,6; 9,9)	8,2 (7,5; 8,4)
CONGA, ммоль/л	7,2 (6,3; 8,2)	7,4 (6,9; 8,9)	7,0 (6,5; 7,9)
J-индекс, ммоль/л ²	35,7 (30; 48,5)	36,6 (31,4; 46,3)	30,3 (28,6; 38,2)
HBG1, усл. ед.	5,8 (3,6; 9,0)	6,5 (4,5; 9,6)	4,5 (3,6; 6,5)
LBG1, усл. ед.	2,0 (0,5; 3,2)	1,1 (1,9; 2,9)	1,2 (2,3; 4,5)

Примечание. Различия между группами недостоверны.

вала. Масса жира на туловище прямо коррелировала с уровнем ТГ ($r=0,38$, $p=0,0004$), мочевой кислоты ($r=0,3$; $p=0,05$) и цистатина С ($r=0,47$; $p<0,0001$). При этом уровень ТГ демонстрировал связь с распределением жира по подкожному депо и коррелировал с массой ЖТ в центральной области живота ($r=0,35$; $p=0,001$), но не с массой ЖТ на бедрах ($r=-0,02$; $p=0,85$).

При изучении связи между уровнем маркеров воспаления и параметрами СТ выявлены положительные корреляции между концентрацией hsCRP и общей массой ЖТ ($r=0,42$; $p<0,0001$), массой ЖТ на туловище ($r=0,36$; $p=0,0007$), в центральной области живота ($r=0,39$; $p=0,0002$) и на бедрах ($r=0,34$; $p=0,001$). С массой нежировых тканей уровень hsCRP не коррелировал. В модели многофакторного регрессионного анализа масса ЖТ и отношение массы ЖТ к общей массе ЖТ являлись независимыми предикторами уровня hsCRP ($\beta=0,528$ и $\beta=0,408$ соответственно; $R^2=0,36$, $p=0,006$). Из параметров СТ наибольшее влияние на уровень hsCRP оказывала масса ЖТ в центральной области живота ($\beta=0,907$; $R^2=0,39$; $p=0,004$). Концентрации α_1 -AGP и цитокинов не показали значимых взаимосвязей с параметрами СТ.

Не выявлено связи между концентрацией маркеров воспаления и возрастом больных, длительностью СД, уровнем HbA_{1c}. Концентрация исследованных маркеров не зависела от вида сахароснижающей терапии и применения статинов. Результаты НМКГ, полученные в 3 группах обследованных, представлены в табл. 4. При анализе взаимосвязи концентраций БОФВ и адипоцитокинов с колебаниями УГК по данным НМКГ единственным параметром, коррелировавшим со средним УГК, оказался α_1 -AGP ($r=0,35$; $p<0,001$). Уровень этого белка также коррелировал с параметрами вариабельности УГК: индексом CONGA ($r=0,42$; $p<0,001$), J-индексом ($r=0,31$; $p=0,001$) и HBG1 ($r=0,22$; $p=0,04$).

Обсуждение

Представленные данные свидетельствуют о повышении концентрации БОФВ (hsCRP и α_1 -AGP), воспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, IL-18, TNF- α) и PAI-1 в сыворотке крови у женщин с СД-2 с сопутствующим экзогенно-конституциональным ожирением. Это согласуется с представлениями об активации воспалительных сигнальных путей и дисфункции ЖТ при ожирении [3].

Как показало наше исследование, уровень разных маркеров воспаления и адипоцитокинов в сыворотке крови у женщин с СД-2 находится в разной зависимости от выраженности ожирения, массы и распределения ЖТ, а также параметров углеводного обмена. Среди исследованных БОФВ только концентрация hsCRP связана с наличием и выраженностью ожирения, массой ЖТ. В других исследованиях также отмечена связь данного параметра с ИМТ и массой ЖТ у больных СД-2 [13]. Имеются данные, что уровень hsCRP ассоциирован с массой как подкожной, так и висцеральной ЖТ [14].

Зафиксированное нами повышение уровня IL-6 и TNF- α в сыворотке крови у женщин с СД-2, имеющих ожирение, согласуется с данными об усилении продукции этих цитокинов в мезентериальной ЖТ у женщин с ожирением и метаболическим синдромом [15]. Помимо «классических» адипоцитокинов (IL-6, TNF- α , PAI-1) у больных СД-2 с ожирением нами зафиксировано повышение уровня IL-8 и IL-18. Установлено, что эти цитокины также экспрессируются в подкожной и висцеральной ЖТ. Секреция IL-8 и IL-18 возрастает у лиц с ожирением [16, 17]. Концентрация всех исследованных цитокинов не показала взаимосвязи с ИМТ и количеством ЖТ, но продемонстрировала связь с соотношением ОТ/ОБ, которое является косвенным маркером висцерального ожирения. Это соответствует данным о более актив-

ной продукции воспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, IL-18, TNF- α) в висцеральной ЖТ по сравнению с подкожной [15–17].

Показано, что выраженность воспаления ЖТ у женщин с ожирением и СД-2 выше, чем у больных с ожирением и нормальной толерантностью к глюкозе [18]. Допустимо предположить, что гипергликемия и/или связанные с ней нарушения метаболизма усугубляют развитие воспаления. В данной работе мы впервые сопоставили уровень ряда медиаторов воспаления с результатами НМКГ. Установлена ассоциация уровня α_1 -AGP со средней концентрацией глюкозы, а также с вариабельностью УГК в гипергликемическом диапазоне (индекс CONGA, J-индекс). Молекула α_1 -AGP представляет собой гликопротеин, в ее составе имеется несколько полисахаридных цепей. У больных СД процесс гликирования α_1 -AGP усиливается [19], однако неясно, как это отражается на периоде циркуляции гликопротеина в кровотоке. Синтез α_1 -AGP осуществляется преимущественно в печени, под контролем цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α и др.) [20]. Вместе с тем экспрессия α_1 -AGP зафиксирована в подкожной и висцеральной ЖТ. У лиц с разной степенью ожирения не найдено взаимосвязи уровня α_1 -AGP в крови и его синтеза в ЖТ [21]. В экспериментах экспрессию α_1 -AGP в адипоцитах стимулировали высокий УГК, инсулин, свободные жирные кислоты и TNF- α [22]. Роль изменений синтеза α_1 -AGP в развитии метаболических нарушений при СД остается неясной. В эксперименте введение α_1 -AGP мышам линии db/db (модель ожирения и СД-2 типа) улучшало толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину [22]. Вместе с тем в проведенном в Финляндии проспективном популяционном исследовании уровень α_1 -AGP оказался предиктором повышения УГК натощак и нарушения толерантности к глюкозе у мужчин и женщин среднего возраста [23].

Концентрации hsCRP и цитокинов не показали связи с уровнем HbA_{1c} и средним УГК, что, впрочем, не исключает роль предшествовавших колебаний УГК в изменении уровня этих маркеров. В условиях *in vitro* установлено, что краткосрочные повышения УГК могут вести к длительной активации воспалительных сигнальных путей в эндотелиальных клетках, в частности к усилению экспрессии ядерного фактора κ B [24], молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектина) и IL-6 [25].

Заметим, что, помимо ожирения и гипергликемии, развитию хронического воспаления у больных СД-2 могут способствовать особенности комбинаций генотипов ци-

токинов и других молекул-регуляторов, которые отличаются этих пациентов от общей популяции [26, 27].

Патогенетическая роль хронического воспаления низкой интенсивности в развитии СД и его осложнений активно изучается. По имеющимся данным, повышенный уровень адипоцитокينات в крови у больных СД-2 ассоциирован с ИР [3, 28]. Воспаление рассматривают как связующее звено между ожирением, ИР и сердечно-сосудистой патологией [9]. Показана связь между уровнем hsCRP, риском СД-2 и тяжелых сердечно-сосудистых осложнений [29].

В связи с этим важно наметить подходы к коррекции системного воспаления при ожирении и СД. Устранение избытка ЖТ, снижение вариабельности и УГК можно рассматривать как наиболее обоснованные подходы. В исследовании LookAHEAD (Action for Health in Diabetes) уменьшение ИМТ и уровня HbA_{1c} на фоне диеты и расширения физической активности у пациентов с СД-2 с избыточной массой тела и ожирением способствовали снижению уровня hsCRP [30]. В двух других исследованиях снижение уровня hsCRP под влиянием физических нагрузок ассоциировалось с уменьшением массы ЖТ [13, 31]. Среди больных СД-2 с повышенным уровнем hsCRP (>3 мг/л) более высокая выживаемость наблюдалась в группе физически активных пациентов по сравнению с больными, ведущими малоподвижный образ жизни [32]. По предварительным данным, сахароснижающие препараты класса ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа могут подавлять воспаление ЖТ при экспериментальном СД [33] и уменьшать концентрацию маркеров воспаления в крови у больных СД-2 [34, 35]. Провоспалительные адипоцитокينات рассматриваются как перспективные терапевтические мишени для коррекции хронического воспаления и ИР при СД [36].

Заключение

У женщин с СД-2 концентрации БОФВ и адипоцитокينات в сыворотке крови по-разному ассоциированы с массой жировой ткани, ее распределением, а также с колебаниями УГК. Полученные данные указывают на многофакторный генез хронического воспаления у этих пациентов.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №14-15-00082).

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hameed I, Masoodi SR, Mir SA, Nabi M, Ghazanfar K, Ganai BA. Type 2 diabetes mellitus: From a metabolic disorder to an inflammatory condition. *World J Diabetes*. 2015;6(4):598–612. doi:10.4239/wjd.v6.i4.598
2. Andrade-Oliveira V, Câmara NO, Moraes-Vieira PM. Adipokines as drug targets in diabetes and underlying disturbances. *J Diabetes Res*. 2015;681612. doi:10.1155/2015/681612
3. Flehmig G, Scholz M, Klötting N, Fasshauer M, Tönjes A, Stumvoll M, Youn BS, Blüher M. Identification of adipokine clusters related to parameters of fat mass, insulin sensitivity and inflammation. *PLoS One*. 2014;9(6):e99785. doi:10.1371/journal.pone.0099785
4. Коненков В.И., Климонтов В.В., Мякина Н.Е., Тян Н.В., Фазулина О.Н., Романов В.В. Повышенная концентрация воспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2-го типа с хронической болезнью почек. *Терапевтический архив*. 2015;6:45–49.

6. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *Endocrinol.* 2014;220(2):T47-59.
doi:10.1530/JOE-13-0339
7. Haase J, Weyer U, Immig K, Klötting N, Blüher M, Eilers J, Bechmann I, Gericke M. Local proliferation of macrophages in adipose tissue during obesity-induced inflammation. *Diabetologia.* 2014;57(3):562-571.
doi:10.1007/s00125-013-3139-y
8. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquet N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;105(2):141-150.
doi:10.1016/j.diabres.2014.04.006
9. Wronkowitz N, Romacho T, Sell H, Eckel J. Adipose tissue dysfunction and inflammation in cardiovascular disease. *Front Horm Res.* 2014;43:79-92.
doi:10.1159/000360560
10. Hill NR, Nick SO, Choudhary P, Levy JC, Hindmarsh P, Matthews DR. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13(9):921-928.
doi:10.1089/dia.2010.0247
11. Service FJ. Glucose variability. *Diabetes.* 2013; 62(5):1398-1404.
doi:10.2337/db12-1396
12. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений. *Сахарный диабет.* 2014;2:18-24.
doi:10.14341/DM20142
13. Swift DL, Johannsen NM, Earnest CP, Blair SN, Church TS. Effect of exercise training modality on C-reactive protein in type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc.* 2012;44(6):1028-1034.
doi:10.1249/MSS.0b013e31824526cc
14. Saito T, Murata M, Otani T, Tamemoto H, Kawakami M, Ishikawa SE. Association of subcutaneous and visceral fat mass with serum concentrations of adipokines in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J.* 2012;59(1):39-45.
15. Litvinova L, Atochin D, Vasilenko M, Fattakhov N, Zatolokin P, Vaysbeyn I, Kirienskova E. Role of adiponectin and proinflammatory gene expression in adipose tissue chronic inflammation in women with metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr.* 2014;6(1):137.
doi:10.1186/1758-5996-6-137
16. Bruun JM, Lihn AS, Madan AK, Pedersen SB, Schiøtt KM, Fain JN, Richelsen B. Higher production of IL-8 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of nonadipose cells in adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;286(1):E8-E13.
17. Samaras K, Botelho NK, Chisholm DJ, Lord RV. Subcutaneous and visceral adipose tissue gene expression of serum adipokines that predict type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18(5):884-889.
doi:10.1038/oby.2009.443
18. van Beek L, Lips MA, Visser A, Pijl H, Ioan-Facsinay A, Toes R, Berends FJ, Willems van Dijk K, Koning F, van Harmelen V. Increased systemic and adipose tissue inflammation differentiates obese women with T2DM from obese women with normal glucose tolerance. *Metabolism.* 2014;63(4):492-501.
doi:10.1016/j.metabol.2013.12.002
19. Poland DC, Schalkwijk CG, Stehouwer CD, Koeleman CA, van het Hof B, van Dijk W. Increased alpha3-fucosylation of alpha1-acid glycoprotein in Type I diabetic patients is related to vascular function. *Glycoconj J.* 2001;18(3):261-268.
20. Fournier T, Medjoubi-N N, Porquet D. Alpha-1-acid glycoprotein. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1482(1-2):157-171.
doi:10.1016/S0167-4838(00)00153-9
21. Alfadda AA, Fatma S, Chishti MA, Al-Naami MY, Elawad R, Mendoza CD, Jo H, Lee YS. Orosomucoid serum concentrations and fat depot-specific mRNA and protein expression in humans. *Mol Cells.* 2012;33(1):35-41.
doi:10.1007/s10059-012-2181-9.
22. Lee YS., Choi JW, Hwang I, Lee JW, Lee JH, Kim AY, Huh JY, Koh YJ, Koh GY, Son HJ, Masuzaki H, Hotta K, Alfadda AA, Kim JB. Adipocytokine orosomucoid integrates inflammatory and metabolic signals to preserve energy homeostasis by resolving immoderate inflammation. *J Biol Chem.* 2010;285(29):22174-22185.
doi:10.1074/jbc.M109.085464
23. Würtz P, Tiainen M, Mäkinen VP, Kangas AJ, Soinen P, Saltevo J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Mäntyselkä P, Lehtimäki T, Laakso M, Jula A, Kähönen M, Vanhala M, Ala-Korpela M. Circulating metabolite predictors of glycemia in middle-aged men and women. *Diabetes Care.* 2012;35(8):1749-1756.
doi:10.2337/dc11-1838
24. Brasacchio D, Okabe J, Tikellis C, Balcerczyk A, George P, Baker EK, Calkin AC, Brownlee M, Cooper ME, El-Osta A. Hyperglycemia induces a dynamic cooperativity of histone methylase and demethylase enzymes associated with gene-activating epigenetic marks that coexist on the lysine tail. *Diabetes.* 2009;58(5):1229-1236.
doi:10.2337/db08-1666
25. Piconi L, Quagliaro L, Da Ros R, Assaloni R, Giugliano D, Esposito K, Szabó C, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cells in culture: the role of poly(ADP-ribose) polymerase. *J Thromb Haemost.* 2004;2(8):1453-1459.
26. Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Климонтов В.В., Королев М.А., Фазулина О.Н., Лапшина С.А., Королева Е.А. Ассоциация вариантов гена фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и генов цитокинов (IL-1B, IL4, IL8, IL10, TNFA) с сахарным диабетом 2 типа у женщин. *Сахарный диабет.* 2012;3:4-10.
doi:10.14341/2072-0351-6079
27. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Krishnaswamy S, Mohammed AK, Alenad AM, Chrousos GP, Alokail MS. Association of Type 2 Diabetes Mellitus related SNP genotypes with altered serum adipokine levels and metabolic syndrome phenotypes. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(3):4464-4471.
28. Daniele G, Guardado Mendoza R, Winnier D, Fiorentino TV, Pengou Z, Cornell J, Andreozzi F, Jenkinson C, Cersosimo E, Federici M, Tripathy D, Folli F. The inflammatory status score including IL-6, TNF- α , osteopontin, fractalkine, MCP-1 and adiponectin underlies whole-body insulin resistance and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2014;51(1):123-131.
doi:10.1007/s00592-013-0543-1
29. Tabák AG, Kivimäki M, Brunner EJ, Lowe GD, Jokela M, Akbaraly TN, Singh-Manoux A, Ferrie JE, Witte DR. Changes in C-reactive protein levels before type 2 diabetes and cardiovascular death: the Whitehall II study. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(1):89-95.
doi:10.1530/EJE-10-0277
30. Belalcazar LM, Reboussin DM, Haffner SM, Hoogeveen RC, Kriska AM, Schwenke DC, Tracy RP, Pi-Sunyer FX, Ballantyne CM. Look AHEAD Research Group. A 1-year lifestyle intervention for weight loss in individuals with type 2 diabetes reduces high C-reactive protein levels and identifies metabolic predictors of change: from the Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) study. *Diabetes Care.* 2010;33(11):2297-2303.
doi:10.2337/dc10-0728

31. Mavros Y, Kay S, Simpson KA, Baker MK, Wang Y, Zhao RR, Meiklejohn J, Climstein M, O'Sullivan AJ, de Vos N, Baune BT, Blair SN, Simar D, Rooney K, Singh NA, Fiatarone Singh MA. Reductions in C-reactive protein in older adults with type 2 diabetes are related to improvements in body composition following a randomized controlled trial of resistance training. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014;5(2):111-120.
doi:10.1007/s13539-014-0134-1
32. Vepsäläinen T, Soinio M, Marniemi J, Lehto S, Juutilainen A, Laakso M, Rönkä T. Physical activity, high-sensitivity C-reactive protein, and total and cardiovascular disease mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1492-1496.
doi:10.2337/dc11-0469
33. Shirakawa J, Fujii H, Ohnuma K, Sato K, Ito Y, Kaji M, Sakamoto E, Koganei M, Sasaki H, Nagashima Y, Amo K, Aoki K, Morimoto C, Takeda E, Terauchi Y. Diet-induced adipose tissue inflammation and liver steatosis are prevented by DPP-4 inhibition in diabetic mice. *Diabetes*. 2011;60(4):1246-1257.
doi:10.2337/db10-1338
34. Satoh-Asahara N, Sasaki Y, Wada H, Tochiya M, Iguchi A, Nakagawachi R, Odori S, Kono S, Hasegawa K, Shimatsu A. A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, exerts anti-inflammatory effects in type 2 diabetic patients. *Metabolism*. 2013;62(3):347-351.
doi:10.1016/j.metabol.2012.09.004
35. Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R, Paolisso G. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. *Diabetes Care*. 2012;35(10):2076-2082.
36. Andrade-Oliveira V, Câmara NO, Moraes-Vieira PM. Adipokines as drug targets in diabetes and underlying disturbances. *J Diabetes Res*. 2015;2015:681612.
doi:10.1155/2015/681612

Поступила 21.07.2015