

Вміст резистину та цитокінів у крові хворих на цукровий діабет 2-го типу та артеріальну гіпертензію залежно від стану компенсації діабету

А.М. Урбанович¹,
Б.М. Маньковський²

¹Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

²Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Резюме. Мета — вивчити зміни вмісту резистину та цитокінів, зокрема ІЛ-2, ІЛ-6 і ТНФ- α , у плазмі крові хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) із різною компенсацією захворювання та артеріальною гіпертензією (АГ), а також дослідити можливий взаємозв'язок між зазначеними адипокіном і цитокінами. **Методи.** Обстежено 137 хворих на ЦД2 з АГ I-II ст. і без АГ (72 жінки та 65 чоловіків). Рівень резистину, ІЛ-2, ІЛ-6, ТНФ- α в сироватці крові визначали імуноферментним методом. **Результати.** Виявлено вірогідне зростання рівня резистину у сироватці крові хворих на ЦД2 із погіршенням компенсації діабету та приєднанням АГ; зростання рівня ІЛ-6 у групах із доброю та задовільною компенсацією діабету та ТНФ- α у групах із поганою компенсацією з приєднанням АГ. Виявлено позитивну кореляцію вмісту резистину із ІЛ-2 і ТНФ- α у групі з поганою компенсацією ЦД2 та АГ і без АГ, більшої сили у групі із ЦД2 та АГ. **Висновок.** Рівень резистину у плазмі крові зростає з погіршенням компенсації діабету та приєднанням АГ. Високовірогідні кореляційні зв'язки між рівнями резистину, ІЛ-2 і ТНФ- α у групах хворих із поганою компенсацією діабету можуть свідчити про взаємопотенціюючу роль цих чинників у розвитку та прогресуванні декомпенсації ЦД2 та АГ.

Ключові слова: резистин, інтерлейкін-2, інтерлейкін-6, тумор-некротичний фактор α , цукровий діабет 2-го типу, артеріальна гіпертензія.

Вступ

Поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) серед хворих на цукровий діабет (ЦД) є майже вдвічі більшою, ніж серед людей без ЦД. Причому за наявності ЦД проявляються такі чин-

ники ризику серцево-судинних ускладнень, як ожиріння, дисліпідемія, порушення коагуляційних властивостей крові, ознаки системного запалення. Понад 80% пацієнтів із ЦД2 мають АГ. Відповідно у таких пацієнтів значно підвищується кардіоваскулярний ризик і зростають рання інвалідизація та смертність від серцево-судинних ускладнень [1].

* Адреса для листування (Correspondence): Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.
E-mail: alinaur@dr.com.

© А.М. Урбанович, Б.М. Маньковський

Резистин — один із багатьох гормонів жирової тканини, який сьогодні активно вивчається. Є припущення, що рівень резистину може бути пусковим чинником виникнення метаболічних порушень, пов'язаних із ЦД та ожирінням [2-4]. Участь резистину у стимуляції механізмів запалення та активації ендотелію дозволяє деяким науковцям розглядати його як маркер, а можливо, й один із етіологічних чинників розвитку серцево-судинних захворювань у хворих на ЦД2 [5-7].

Цитокини — це ендogenous медіатори, що регулюють інтенсивність і тривалість імунозапальної відповіді. У нормі вони здійснюють взаємозв'язок між неспецифічною резистентністю організму та специфічним захистом. Численна група цитокінів, зокрема інтерлейкіни (ІЛ) і тумор-некротичний фактор α (ТНФ- α), беруть участь у регуляції основних функцій організму як у нормі, так і за патологічних станів. Вони забезпечують тісний зв'язок між різними групами клітин [8]. Припускають, що ЦД2 є результатом активації гострофазних запальних реакцій, під час яких і відбувається вивільнення цитокінів [9].

Проте на сучасному етапі біологічні та патофізіологічні ефекти резистину у людському організмі, а тим більше вплив резистину на стан компенсації діабету та перебіг АГ, його взаємозв'язки з іншими адипоцитокинами до кінця не вивчено, оскільки більшість досліджень цього гормону проведено на тваринах, і дана проблематика залишається темою наукових дискусій.

Метою даного дослідження було вивчення змін вмісту резистину та цитокінів, зокрема ІЛ-2, ІЛ-6 і ТНФ- α , у плазмі крові пацієнтів із ЦД2 із різною компенсацією захворювання та артеріальною гіпертензією, а також дослідження можливого взаємозв'язку між зазначеними адипокином і цитокинами.

Матеріали та методи

До дослідження включено 137 пацієнтів із ЦД 2-го типу з АГ I-II ст. і без АГ (72 жінки та 65 чоловіків), які звернулись по консультативну допомогу на кафедру ендокринології ЛНМУ імені Данила Галицького.

У усіх хворих проведено антропометричне обстеження, яке включало вимірювання маси тіла та зросту. Для діагностики наявності ожиріння та його ступеня застосовували класифікаційні критерії ВООЗ (1997) зі встановлен-

ням індексу маси тіла (ІМТ) за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{квадрат зросту (м}^2\text{)}$. Діагноз ЦД2 визначали згідно з рекомендаціями експертів ВООЗ. Компенсацію ЦД2 верифікували згідно з Наказом МОЗ України від 21.12.12 р. № 1118. Діагноз АГ встановлювали на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального обстеження після виключення симптоматичних гіпертензій відповідно до рекомендацій ВООЗ.

Після стандартної процедури встановлення діагнозу пацієнтам проводили добовий моніторинг АТ (ДМАТ) за допомогою електронного автоматичного вимірювача артеріального тиску ВАТ 41-2, аналіз результатів — із використанням програми «АРИАДА» (з автоматичним розрахунком стандартних показників).

Для порівняння рівнів резистину у групах із доброю, задовільною та незадовільною компенсацією діабету та наявністю або відсутністю АГ всіх обстежених розподілили на групи відповідно до стану компенсації ЦД2 та наявності АГ:

- 1-а (n=18) — із доброю компенсацією ЦД2 ($HbA1c \leq 7\%$) і нормальними показниками АТ;
- 2-а (n=14) — із доброю компенсацією ЦД2 ($HbA1c \leq 7\%$) та АГ;
- 3-я (n=22) — із задовільною компенсацією ЦД2 ($HbA1c 7,1-8\%$) і нормальними показниками АТ;
- 4-а (n=12) — із задовільною компенсацією ЦД2 ($HbA1c 7,1-8\%$) та АГ;
- 5-а (n=46) — із незадовільною компенсацією ЦД2 ($HbA1c \geq 8\%$) і нормальними показниками АТ;
- 6-а (n=25) — із незадовільною компенсацією ЦД2 ($HbA1c \geq 8\%$) та АГ.

Групи пацієнтів були порівнянними за віком та ІМТ ($p > 0,05$). Загальну характеристику обстежених наведено у **таблиці 1**.

Кров для аналізу забирали натще, після 12 годин голодування. Рівень резистину в крові визначали імуноферментним методом ELISA за допомогою набору реактивів фірми Bio Vendor (Німеччина), рівень інсуліну в крові — імуноферментним методом ELISA за допомогою набору реактивів фірми DRG (Німеччина), рівень $HbA1c$ — методом катіонообмінної хроматографії високого тиску за допомогою автоматичного аналізатора Biorad D-10, ТНФ- α , ІЛ-2 та ІЛ-6 — за допомогою наборів реактивів фірми Diaclone (Франція) у клінічній лабораторії Львівського обласного ендокринологічного диспансеру.

Оригінальні дослідження

Таблиця 1. Загальна характеристика обстеженого контингенту

Показник	Групи					
	1	2	3	4	5	6
Вік, роки	54,21±1,40	57,25±1,94	52,23±1,92	53,40±2,84	53,66±0,71	53,67±0,78
ІМТ, кг/м ²	32,31±1,22	30,00±1,32	30,81±1,58	34,33±2,50	30,61±0,65	32,91±0,90
Коефіцієнт талія/стегно	0,97±0,02	0,96±0,03	1,00±0,03	1,00±0,04	0,99±0,01	1,00±0,01
САТ, мм рт. ст.	125,3±1,07	149,5±2,86	123,5±2,68	145,7±4,55	121,4±0,87	143,9±1,25
ДАТ, мм рт. ст.	77,78±1,93	86,74±4,54	72,49±2,62	89,17±2,99	73,38±0,70	86,00±1,113
НЬА1с, %	6,43±0,15	6,42±0,15	7,42±0,06	7,68±0,14	11,18±0,23	10,35±0,20

Таблиця 2. Вміст резистину, ІЛ-2, ІЛ-6, TNF- α , інсуліну у сироватці крові хворих на цукровий діабет 2-го типу залежно від наявності артеріальної гіпертензії та компенсації діабету

Показник	Групи					
	1	2	3	4	5	6
Резистин, нг/мл	2,87±0,52 $p_{1-6}=0,033$	3,90±0,80	2,56±0,40 $p_{3-4}=0,042$ $p_{3-6}=0,016$	4,67±0,39	3,59±0,29 $P_{5-6}=0,039$	4,59±0,40
Інсулін, мкОд/мл	20,08±2,49	22,11±4,14	23,65±3,85 $p_{3-5}=0,049$	23,26±2,78	17,51±1,11	19,43±1,34
ІЛ-2, нг/мл	6,98±0,73	7,21±0,52	6,19±0,54	7,44±1,69	6,24±0,42	6,55±0,44
ІЛ-6, нг/мл	1,57±0,17 $p_{1-2}=0,047$ $p_{1-4}=0,0048$	2,32±0,37	1,76±0,32 $p_{3-4}=0,047$	3,25±0,75	2,67±0,41	3,66±0,81
TNF- α , нг/мл	8,95±1,40	10,25±1,81	6,78±2,02	10,52±1,81	7,61±0,65 $p_{5-6}=0,045$	11,53±2,11

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою параметричного тесту Стьюдента та кореляційного аналізу з визначенням коефіцієнта Пірсона, а у разі невідповідності нормальному розподілу — за допомогою тесту Колмогорова-Смирнова та кореляційного аналізу з визначенням коефіцієнта Спірмена. Для порівняння даних застосовували тест ANOVA. Результати наведено у вигляді середнього значення й стандартного відхилення та коефіцієнта кореляції r . Вірогідними вважали значення за $p < 0,05$.

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 та біомедицини, відповідних законів України.

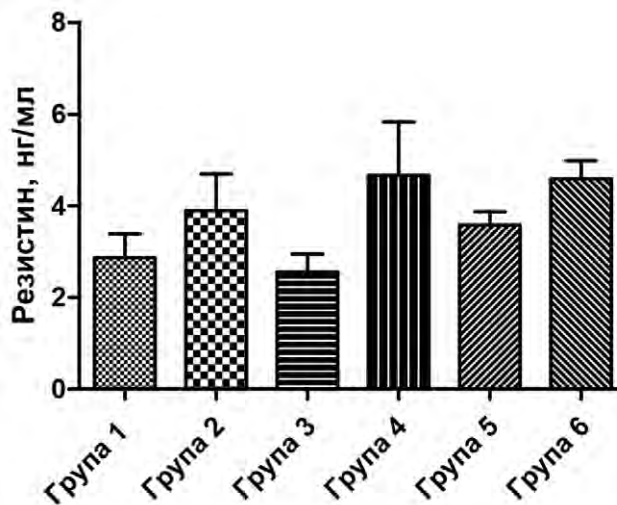
Результати та обговорення

Відмінності у вмісті резистину, цитокінів та інсуліну залежно від наявності АГ і стану компенсації діабету в обстежених наведено у таблиці 2.

Рівень резистину у сироватці крові хворих на ЦД2 вірогідно зростає із погіршенням ком-

пенсації діабету та приєднанням АГ, що наочно наведено на **рисунку**. Також виявлено підвищені рівні TNF- α у сироватці крові у групі з поганою компенсацією ЦД2 та АГ порівняно з групою без АГ та ІЛ-6 у сироватці крові у групах із доброю та задовільною компенсацією ЦД2 та АГ порівняно з групами відповідної компенсації без АГ.

Результати кореляційного аналізу наведено у **таблиці 3**.

**Рис.** Вміст резистину у плазмі крові у групах пацієнтів залежно від компенсації діабету та наявності артеріальної гіпертензії.

Таблиця 3. Кореляційні зв'язки між вмістом резистину та медіаторів неспецифічного запалення в обстежених (r)

Пара змінних	Групи					
	1	2	3	4	5	6
Резистин&ІЛ-2	0,332	-0,071	0,074	-0,100	0,273*	0,378*
Резистин&ІЛ-6	0,447	0,162	0,666*	0,300	0,187	0,205
Резистин&ТНФ- α	0,631*	0,321	0,519*	0,500	0,271*	0,399*

Примітка: * — вірогідні коефіцієнти лінійної кореляції ($p < 0,05$).

Необхідно відзначити внесок АГ у зростання вмісту резистину у пацієнтів із ЦД2, виявлений у цьому дослідженні. Раніше нами було виявлено вірогідне зростання рівня резистину із погіршенням компенсації ЦД2 [10] і зростанням його тривалості [11]. Також звертає на себе увагу позитивна кореляція вмісту резистину та ІЛ-2 і ТНФ- α у групі з поганою компенсацією ЦД2 з і без АГ, більшої сили у групі із ЦД2 та АГ.

M.S. Burnett і співавт. опублікували результати дослідження, проведеного у популяції американських індіанців. Зроблено висновок, що резистин бере участь у стимуляції механізмів запалення, активації ендотелію та проліферації клітин гладенької мускулатури судин. Отже, його можна розглядати як маркер або етіологічний чинник розвитку судинних захворювань [12].

Позитивний зв'язок вмісту резистину з розвитком АГ у пацієнтів із ЦД2 виявлено у праці Y. Takata. За результатами множинного регресійного аналізу даних встановлено, що підвищений вміст резистину є незалежним чинником ризику розвитку АГ у пацієнтів із ЦД2 [13].

За розмаїттям клітинних джерел продукції та мішеней біологічної дії ІЛ-6 є одним із найактивніших цитокінів, який бере участь у реалізації імунної відповіді та запальної реакції. Причому активний синтез ІЛ-6 починається одразу після впливу на клітини різних медіаторів, і це свідчить, що даний цитокін належить до категорії ранніх медіаторів. Такі властивості мають особливе значення у швидкому формуванні реакції організму на патологічні процеси. ІЛ-6 є багатофункціональним цитокіном, впливає на різні органи та системи. ІЛ-6 інгібує продукцію ТНФ- α та завершує розвиток запального процесу [14]. Тому не дивно, що найвищі рівні цих цитокінів виявлено у групах хворих із поганою компенсацією ЦД2 та АГ. ІЛ-2 активує цитотоксичні Т-клітини, моноцити, макрофаги, які підвищують синтез і секрецію ІЛ-6, ТНФ- α . Останній проявляє

подібну до ІЛ-2 активність щодо запальних та імунних реакцій [15].

ЦД2 із надмірною масою тіла асоційовано з хронічним запаленням та активацією вродженого імунітету [16]. У даному дослідженні пацієнти всіх груп мали ЦД2 і надмірну вагу, отже, можна припустити, що резистин функціонує як сигнальний компонент вродженої імунної відповіді, опосередковано індукує продукцію прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-2, ІЛ-6 і ТНФ- α . Такі зміни імунітету можуть сприяти розвитку прозапальних змін в організмі з розвитком відповідних патологічних станів. Також є припущення, що за рівнем адипоцитокінів найближчим часом можна буде прогнозувати ризик розвитку АГ [17].

Висновки

1. Рівень резистину в плазмі крові зростає з погіршенням компенсації ЦД2 та приєднанням АГ.
2. Високовірогідні кореляційні зв'язки між рівнями резистину, ІЛ-2 і ТНФ- α у групах хворих із поганою компенсацією діабету можуть свідчити про взаємопотенціюючу роль цих чинників у розвитку та прогресуванні декомпенсації ЦД2 та АГ.

Список використаної літератури

1. Журавльова Л.В., Пивоваров О.В. Фактори ризику та прогнозування розвитку поєднаної патології цукрового діабету 2-го типу у хворих на артеріальну гіпертензію // Мистецтво лікування. — 2014. — № 9-10. — С. 115-116. (Zhuravlova L.V., Pyvovarov O.V. Risk factors and prediction of comorbidity of type 2 diabetes mellitus in patients with arterial hypertension // Mystetstvo likuvannia. — 2014. — № 9-10. — P. 115-116).
2. Stepan C.M., Bailey S.T., Bhat S., Brown E.J., Banerjee R.R., Wright C.M., Patel H.R., Ahima R.S., Lazar M.A. The hormone resistin links obesity to diabetes // Nature. — 2001. — Vol. 409, № 6818. — P. 307-312.
3. Rajala M.W., Qi Y., Patel H.R., Takahashi N., Banerjee R., Pajvani U.B., Sinha M.K., Gingerich R.L., Scherer P.E., Ahima R.S. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting // Diabetes. — 2004. — Vol. 53, № 7. — P. 1671-1679.
4. Shuldier A., Yang R., Gong D. — W. Resistin, obesity and insulin resistance // N. Engl. J. Med. — 2001. Vol. 345. — P. 1345-1346.
5. Barnes K.M., Miner J.L. Role of resistin in insulin sensitivity in rodents and humans // Curr. Protein Pept. Sci. — 2009. — Vol.10, № 1. — P. 96-107.
6. Pischon T. Use of obesity biomarkers in cardiovascular epidemiology // Dis. Markers. — 2009. — Vol. 26, № 5-6. — P. 247-263.
7. Mattu H.S., Randeva H.S. Role of adipokines in cardiovascular disease // J. Endocrinol. — 2013. — Vol. 216. — P. 17-36.
8. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. — К., 2010. — 547 с. (Drannik G.N. Clinical immunology and allergology. — K., 2010. — 547 p.).
9. Alexandraki K., Piperi C., Kalofoutis C., Singh J., Alaveras A., Kalofoutis A. Inflammatory process in type 2 diabetes: The

Оригінальні дослідження

- role of cytokines // *Annals of the NY Acad. Sci.* — 2006. — № 1084. — P. 89-117.
10. Урбанович А.М. Вміст резистину плазми крові та маркерів неспецифічного запалення у хворих на цукровий діабет 2 типу із різною компенсацією захворювання // *Актуальні проблеми транспортної медицини.* — 2015. — Т. 2, № 4 (42). — С. 112-117. (Urbanovych A.M. Content of plasma resistin and non-specific markers of inflammation in patients with type 2 diabetes with different disease compensation // *Actualni problemy transportnoi meditsiny.* — 2015. — Vol. 2, № 4 (42). — P. 112-117).
 11. Urbanovych A. The blood resistin level in patients with DM2, depending on the duration of the disease // *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences.* — 2015. — Vol. 28, № 2. — P. 111-114.
 12. Burnett M.S., Devaney J.M., Adenika R.J. Cross-sectional associations of resistin, coronary heart disease, and insulin resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91, № 1. — P. 64-68.
 13. Takata Y., Osawa H., Kurata M., Kurokawa M., Yamauchi J., Ochi M., Nishida W., Okura T., Higaki J., Makino H. Hyperresistinemia is associated with coexistence of hypertension and type 2 diabetes // *Hypertension.* — 2008. — Vol. 51, № 2. — P. 534-539.
 14. Бережная Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы // *Цитокины и воспаление.* — 2007. — Т. 6, № 2. — С. 26-34. (Berezhnaya N.M. Cytokine regulation in pathology: rapid development and the inevitable questions // *Cytokiny and Vospaleniye.* — 2007. — Vol. 6, № 2. — P. 26-34).
 15. Зак К.П., Тронько Н.Д., Попова В.В., Бутенко А.К. Сахарный диабет. Иммунология. Цитокины. — К.: Книга-плюс, 2015. — 488 с. (Zak K.P., Tronko N.D., Popova V.V., Butenko A.K. Diabetes. Immunity. Cytokines. — K.: Kniga-Plus, 2015. — 488 p.).
 16. Matsuzawa Y. Adiponectin: a key player in obesity related disorders // *Curr. Pharm.* — 2010. — Vol. 16, № 17. — P. 1896-1901.
 17. Колесникова Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и артериальная гипертензия: чего мы достигли в понимании проблемы // *Укр. мед. часопис.* — 2014. — № 3. — С. 61-66. (Kolesnykova E.V. Nonalcoholic fatty liver disease and arterial hypertension: what we have achieved in the understanding of the problem // *Ukr. med. chasopys.* — 2014. — № 3 — P. 61-66).

(Надійшло до редакції 05.02.2016)

Содержание резистина и цитокинов в крови больных сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией в зависимости от состояния компенсации диабета

А.М. Урбанович¹, Б.Н. Маньковский²

¹Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

²Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

Резюме. Цель — изучить изменения содержания резистина и цитокинов, в частности ИЛ-2, ИЛ-6 и ТНФ- α , в плазме крови больных сахарным диабетом 2-го типа с разной компенсацией заболевания и артериальной гипертензией, а также исследовать возможную взаимосвязь между упомянутыми адипокином и цитокинами. **Методы.** Обследовано 137 больных СД 2-го типа с АГ I-II ст. и без АГ (72 женщины и 65 мужчин). Уровни резистина, ИЛ-2, ИЛ-6, ТНФ- α в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом.

Результаты. Выявлено достоверное повышение уровня резистина в сыворотке крови больных СД 2-го типа с ухудшением компенсации диабета и присоединением АГ; возрастание уровня ИЛ-6 в группах с хорошей и удовлетворительной компенсацией диабета и ТНФ- α в группах с плохой компенсацией при присоединении АГ. Выявлена положительная корреляция содержания резистина с ИЛ-2 и ТНФ- α в группе с плохой компенсацией СД 2-го типа и АГ и без АГ, большей силы в группе с СД 2-го типа и АГ.

Выводы. Уровень резистина в плазме крови возрастает с ухудшением компенсации СД 2-го типа и присоединением АГ. Высокодостоверные корреляционные связи между уровнями резистина, ИЛ-2 и ТНФ- α в группах больных с плохой компенсацией диабета могут свидетельствовать о взаимоусиливающей роли этих факторов в развитии и прогрессировании декомпенсации СД 2-го типа и АГ.

Ключевые слова: резистин, интерлейкин-2, интерлейкин-6, тумор-некротический фактор α , сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия.

The serum level of resistin and cytokines in patients with diabetes mellitus associated with arterial hypertension depending on the compensation level of diabetes mellitus

A.M. Urbanovych¹, B.M. Mankovsky²

¹Lviv National Medical University named Danylo Halytsky

²PL. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Resume. Aim. The objective of the present study is to investigate the changes in the resistin and cytokines level, including IL-2, IL-6 and TNF- α , in the serum of patients with different level of compensation of diabetes mellitus (DM) associated with arterial hypertension (AH); and to explore the possible relationship between the aforementioned adipokine and cytokines. **Methods.** The study involved 137 (72 female and 65 male) patients with DM associated with AH (I-II level) and non-associated with AH. The level of resistin, IL-2, IL-6, TNF- α in the blood serum were determined by ELISA. **Results.** The significant increase of resistin level in patients with DM and poor level of AH compensation were found. Moreover, growth of IL-6 level in the group with good and satisfactory compensated DM and increase of TNF- α level in the group with poorly compensated DM connected with AH were also noticed. The positive correlation between resistin level and IL-2 and TNF- α level were found in both groups with poor compensation of DM (associated and non-associated with AH), with greater level in the group associated with AH. **Conclusions.** Resistin level in the blood serum increases with worsening of compensation of DM associated with AH. Positive correlation between level of resistin, IL-2 and TNF- α in patients with poorly compensated DM may indicate mutual strengthening of these factors in development and progression of decompensation of DM associated with AH.

Keywords: resistin, interleukin-2, interleukin-6, tumor-necrosis factor α , type 2 diabetes, arterial hypertension.