

Особенности липидного обмена и уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией в зависимости от стадии хронической болезни почек

²Хасанова Ю.В.*, ²Галкина А.Б., ¹Нелаева А.А., ²Медведева И.В.

¹ГБУЗ ТО «Эндокринологический диспансер», Тюмень
(главный врач – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии
ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздравсоцразвития России А.А. Нелаева)
²ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздравсоцразвития России, Тюмень
(ректор – д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней Э.А. Кашуба)

Резюме. Цель: изучение роли и взаимосвязи показателей липидного обмена и уровня провоспалительных цитокинов у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) с диабетической нефропатией (ДН) в зависимости от стадии хронической болезни почек (ХБП). Материалы и методы. Обследовано 240 больных с СД2 на ранних стадиях ДН и ХБП. Результаты. У больных СД2 развитие ДН сопровождалось повышением уровня провоспалительных цитокинов и нарушением липидного обмена (гипертриглицеридемией). Выявлено наличие отрицательной корреляционной связи между уровнем триглицеридов (ТГ) и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ($r = -0,43$) и прямая зависимость между уровнем ИЛ-6 и ТГ ($r = 0,48$). Выводы. Увеличение уровня провоспалительных цитокинов и ТГ повышает риск развития и прогрессирования ДН и ХБП. *Ключевые слова:* сахарный диабет 2 типа, диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек, гипертриглицеридемия, провоспалительные цитокины (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α).

Lipid metabolism and levels of proinflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes with diabetic nephropathy depending on the stage of chronic kidney disease

Khasanova Y.V.*, Galkina A.B., Nelaeva A.A., Medvedeva I.V.

Resume. Aim: to study the role and relationship of lipid metabolism and levels of proinflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) with diabetic nephropathy (DN), depending on the stage of chronic kidney disease (CKD). Materials and Methods: a total of 240 patients with type 2 diabetes in the early stages of DN and CKD were studied. Results: in patients with type 2 diabetes development of DN was associated with an increased level of proinflammatory cytokines and lipid abnormalities (hypertriglyceridemia). We found a negative correlation between the level of triglycerides (TG) and glomerular filtration rate (GFR) ($r = -0,43$) and a direct correlation between the level of IL-6 and TG ($r = 0,48$). Conclusions: increased levels of proinflammatory cytokines and triglycerides increase the risk of development and progression of DN and CKD. *Keywords:* type 2 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, chronic kidney disease, hypertriglyceridemia, proinflammatory cytokines (IL-6, IL-8, TNF- α).

*Автор для переписки/Correspondence author – khasanova76@mail.ru

Введение

Поражение почек при сахарном диабете (СД) представляет важнейшую проблему современной диабетологии, так как развитие диабетической нефропатии (ДН) резко снижает общую выживаемость больных СД и является одной из наиболее частых причин развития терминальной почечной недостаточности. Число больных с ДН имеет устойчивую тенденцию к росту в связи с увеличением частоты самого СД, уменьшением смертности больных от острых осложнений СД и ростом общей продолжительности жизни пациентов. В последние

десятилетия во всех странах мира отмечается стремительный рост численности больных, нуждающихся в заместительной почечной терапии (диализ, трансплантация почек) [15, 17].

Механизмы развития хронической болезни почек (ХБП) у больных СД 2 типа (СД2) сложны и многообразны. Одним из ключевых звеньев в развитии и прогрессировании микроангиопатических осложнений СД является «диабетическая дислипидемия», основу патогенеза которой составляет усиленная мобилизация свободных жирных кислот из периферических адипоцитов в печень, где они

служат субстратом для сборки триглицериднасыщенных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Одновременно снижается активность фермента липопротеидлипазы, которая расщепляет липопротеиды, насыщенные триглицеридами (ТГ) [1].

Гипертриглицеридемия играет особое значение в развитии ХБП, повышая риск ее развития при СД, а именно увеличивая процентное содержание особо атерогенных малых, плотных ЛПНП и снижая концентрацию липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Таким образом, происходят не только количественные, но и качественные изменения параметров липидного обмена [8, 19].

В настоящее время к наиболее перспективным маркерам нарушения процессов иммунорегуляции при воспалительных заболеваниях относят гистогормоны белковой природы — цитокины [2, 4]. Продукция цитокинов носит активационный характер и обеспечивает информационный обмен между клетками, вовлеченными в воспалительный процесс. Особенность генеза цитокинемии при СД заключается в том, что у пациентов по мере развития заболевания нарастает количество клеточных структур с высокой продукцией цитокинов. Исследование роли цитокинемии и нарушения баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами в процессе развития осложнений СД позволит получить дополнительные лабораторные критерии оценки тяжести, характера течения, прогнозирования исходов заболевания, станет основой для поиска новых методик, более эффективных схем и подходов к лечению [7].

Исследования последних 10 лет показывают, что воспаление, в особенности провоспалительные цитокины, являются предикторами развития сосудистых диабетических осложнений, а именно ДН [14]. Высокий уровень провоспалительных цитокинов у большинства больных с осложнениями СД подтверждает их участие в прогрессировании диабетических ангиопатий [9, 12, 16, 18].

Установлено, что развитие сосудистых осложнений при СД связано с хроническим иммуновоспалительным процессом и с образованием иммунных комплексов [13]. Непосредственное участие в этом принимают активированные моноциты-макрофаги, иммуноглобулины, цитокины, адгезивные молекулы, продукты конечного гликозилирования. Показано, что провоспалительные цитокины (ИЛ-6, ФНО-α и др.) могут стимулировать инициацию и прогрессирование сосудистых осложнений при СД [13].

Цель работы

Изучить роль и взаимосвязь показателей липидного обмена и уровня провоспалительных цитокинов у больных СД2 с ДН в зависимости от стадии ХБП.

Материал и методы

В настоящей работе было обследовано 320 человек, из них 240 — больные СД2 и 80 — пациенты без нарушений углеводного обмена. Средний возраст больных — $54,51 \pm 1,06$ лет, длительность заболевания — $2,05 \pm 0,21$ лет. Пациенты с СД находились в состоянии компенсации углеводного обмена (средний уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $6,25 \pm 0,15\%$). Средний показатель индекса массы тела (ИМТ) — $30,29 \pm 0,63$ кг/м² (ожирение I ст.) [6]. Артериальная гипертензия (АГ) I ст., I ст. зарегистрирована в 90% случаев [10].

Для исследования сформировано четыре группы пациентов (сопоставимых по полу, возрасту и степени ожирения): 1-я группа — группа контроля — 80 человек; 2-я группа — пациенты с СД с нормоальбинурией (НАУ) — 80 человек. Пациенты с микроальбинурией (МАУ) были разделены по уровню креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на группы: 3-я группа — больные с МАУ, хронической болезнью почек (ХБП) I стадии — 80 человек, 4-я группа — больные с МАУ, ХБП 2 стадии — 80 человек [5]. Средний уровень НАУ у пациентов 2-й группы составил $10,77 \pm 0,54$ мг/л. Средний уровень МАУ в группах 3 и 4 составил $50,35 \pm 2,62$ мг/л.

Клиническое и биохимическое обследование включало определение уровня МАУ методом боратного аффинного анализа (анализатор-рефлектометр «NICOcard Reader-II»); показателя креатинина кинетическим методом по Яффе (автоматический биохимический анализатор «SAPPHIRE 400»). СКФ рассчитывалась по формуле MDRD.

Содержание в сыворотке общего холестерина (ОХ) и ТГ определяли на автоматическом биохимическом анализаторе «SAPPHIRE 400». Измерение ХС-ЛПВП проводилось на основе ферментативного метода после осаждения преципитатов ЛПНП и ЛПОНП, образующихся под влиянием осадителей (магний, фосфовольфрамовая кислота). Затем, на основании определения ОХ, ТГ и ЛПВП по расчетной формуле Friedwald W.T. (1972 г.) оценивали концентрацию ЛПНП: $\text{ЛПНП (ммоль/л)} = \frac{\text{общий ХС} - \text{ЛПВП} - \text{ТГ (ммоль/л)}}{2,2}$.

Уровень провоспалительных цитокинов: интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) в сыворотке крови оценивали хемотропным методом на иммуноферментном анализаторе (Immulate 1000, США).

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft.Ins, США) и Microsoft Excel. Полученные результаты были подвергнуты вариационному анализу с вычислением средней арифметической и ее ошибки для каждой группы. Для определения степени взаимосвязи между изучаемыми параметрами вычисляли коэф-

Таблица 1

Показатели липидного обмена у больных СД2				
Анализируемый показатель	Группа 1 контроль (n=80)	Группа 2 НАУ (n=80)	МАУ	
			Группа 3 ХБП-1 (n=80)	Группа 4 ХБП-2 (n=80)
ОХ, ммоль/л	4,83±0,10	5,53±0,15***	5,81±0,12*** ^	5,73±0,13*** ^
ЛПВП, ммоль/л	1,62±0,11	1,29±0,22*	1,40±0,06**	1,26±0,05***, ##
ТГ, ммоль/л	1,00±0,08	1,39±0,11***	1,77±0,10*** ^	1,95±0,22*** ^
ЛПНП, ммоль/л	2,89±0,11	3,26±0,15***	3,44±0,13***	3,22±0,13***, #

Различия в сравнении с группой 1: * – $p<0,01$; ** – $p<0,001$; *** – $p<0,0001$; в сравнении с группой 2: ^ – $p<0,05$; ^^ – $p<0,01$; *** – $p<0,0001$; в сравнении с группой 3: # – $p<0,05$; ## – $p<0,0001$

фициент ранговой корреляции Спирмена. В качестве порогового уровня статистической значимости было принято значение $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе показателей липидного спектра крови установлено достоверное повышение уровня ТГ у больных с СД2 с ХБП-2 (4-я группа) в сравнении с группой пациентов с СД2 с НАУ (2-я группа) ($1,95\pm0,22$ ммоль/л и $1,39\pm0,11$ ммоль/л соответственно ($p<0,0001$)). Одновременно с этим уровень ОХ и ЛПНП незначительно изменен и остается в пределах нормальных значений во всех исследуемых группах (табл. 1).

Таким образом, уровень ТГ является прогностически значимым в развитии ДН и ХБП.

Гипертриглицеридемия определяет прогрессирование ДН, что подтверждается отрицательной корреляционной связью ($r=-0,43$). В связи с этим наиболее целесообразно определять уровень ТГ, даже при нормальных или незначительно повышенных уровнях ОХ и ЛПНП. Данный факт находит свое подтверждение в работах ряда других авторов [11, 13].

Наряду с гипертриглицеридемией в обследуемых группах по мере развития ХБП повышается уровень еще одного фактора риска сосудистых осложнений — уровень ИЛ-6. Подтверждением полученных результатов является положительная корреляционная связь между уровнем ТГ и ИЛ-6 ($r=0,48$).

Как видно из таблицы 2, содержание ИЛ-6 увеличивается по мере прогрессирования ХБП. У пациентов с МАУ в 4-й группе данный показатель достоверно выше, чем в группе контроля ($3,71\pm1,25$ пг/мл и $2,30\pm0,08$ пг/мл соответственно ($p<0,001$)).

При СД2 выявляются многочисленные нарушения, характерные для острой фазы ответа организма, инициируемые цитокинами ИЛ-6 и ФНО- α ; эти процессы наиболее выражены при наличии ДН. Известно, что ФНО- α выполняет регуляторные и эффекторные функции в иммунном ответе и воспалении, является индуктором ИЛ-8, который, в свою очередь, активирует нейтрофилы, вызывает их хемотаксис в очаг воспаления [13]. Повышенный

Таблица 2

Показатели цитокинового спектра у больных СД2				
Анализируемый показатель	Группа 1 контроль (n=80)	Группа 2 НАУ (n=80)	МАУ	
			Группа 3 ХБП-1 (n=80)	Группа 4 ХБП-2 (n=80)
ИЛ-6, пг/мл	2,30±0,08	2,91±0,62	3,51±1,25	3,71±0,89*
ИЛ-8, пг/мл	8,98±0,32	11,44±0,80**	13,40±1,26** ^	11,52±1,26** ^
ФНО- α , пг/мл	6,67±0,43	11,28±0,93**	12,13±1,25**	13,48±0,93** ^

Различия в сравнении с группой 1: * – $p<0,001$; ** – $p<0,0001$; в сравнении с группой 2: ^ – $p<0,01$; ^^ – $p<0,001$; в сравнении с группой 3: # – $p<0,05$

уровень ИЛ-8 ассоциируется с хроническими и острыми воспалительными состояниями и коррелирует с тканевой инфильтрацией нейтрофилов [13].

Результаты нашего исследования (табл. 2) показывают, что содержание ИЛ-8 и ФНО- α достоверно повышается по сравнению с показателями контрольной группы и составляет $11,52\pm1,26$ пг/мл и $13,48\pm0,93$ пг/мл соответственно, что свидетельствует о наличии хронического воспалительного процесса у больных с ХБП ($p<0,0001$). Полученные данные подтверждаются наличием положительной корреляционной связи между этими показателями ($r=0,50$).

По данным Нефёд В.Л. и соавт., выделены 3 стадии развития иммунного ответа организма у больных СД2 с микроангиопатиями: 1-я стадия — нарастание содержания провоспалительных цитокинов; 2-я стадия — цитокинемия; 3-я стадия — снижение цитокинпродуцирующей способности клеток иммунной системы [11].

Анализируя данные таблицы 2, отмечается снижение цитокинпродуцирующей активности мононуклеаров, в частности ИЛ-8, что, возможно, свидетельствует о начале развития иммуносупрессии у больных СД2 с ХБП-2.

Количественное содержание ключевых провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) и способность мононуклеаров крови их вырабатывать отражают тяжесть сосудистых осложнений [11], что подтверждается в нашем исследовании наличием корреляционной связи между уровнем ИЛ-8 и СКФ ($r=-0,57$) и уровнем ФНО- α и СКФ ($r=-0,43$).

Таким образом, не вызывает сомнения тот факт, что активация показателей провоспалительных цитокинов играет существенную роль в развитии ХБП у больных СД2. Повышение уровня ИЛ-6 на стадии МАУ характеризует дисбаланс цитокиновой регуляции иммунного ответа у больных СД2, а снижение уровня ИЛ-8 позволяет сделать предположение о снижении иммунного ответа у пациентов с СД2 с ХБП-2.

Выводы

1. Оценка показателей липидного обмена позволила определить роль гипертриглицеридемии в про-

грессировании ДН. Повышение уровня триглицеридов усугубляет течение ДН, что подтверждается отрицательной корреляционной связью между уровнем ТГ и СКФ ($r=-0,43$).

2. У больных СД2 развитие и прогрессирование ДН сопровождается повышением уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) и наличием

корреляционной связи между уровнем ИЛ-8 и СКФ ($r=-0,57$) и уровнем ФНО- α и СКФ ($r=-0,43$).

3. Уровень провоспалительных цитокинов повышается одновременно с изменениями липидного обмена крови у больных СД2, что подтверждается наличием положительной корреляционной связи между уровнем ТГ и ИЛ-6 ($r=0,48$).

Литература

1. Бицадзе РМ. Кандидатская. Особенности клинко-лабораторной манифестации сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2 типа. Санкт-Петербург, 2010.
2. Бондарь ИА, Климонтов ВВ. Почки при сахарном диабете: патоморфология, патогенез, ранняя диагностика, лечение. Новосибирск: Издательство НГТУ, 2008;73–75.
3. Быстрова АА. Кандидатская. Генетические аспекты атерогенных дислипидемий у больных сахарным диабетом 2 типа. Санкт-Петербург, 2009.
4. Васина ЛВ. Докторская. Механизмы дисфункции эндотелия при остром коронарном синдроме. Санкт-Петербург, 2009.
5. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Москва, 2009.
6. Дедов ИИ. Национальное руководство по эндокринологии. Москва: ГОЭТАР-Медиа, 2009.
7. Добрынина ИЮ. Докторская. Системный анализ и синтез метаболических нарушений при сахарном диабете 2 типа. Тула, 2007.;
8. Ибрагимов ОЮ. Кандидатская. Гормонально-метаболический статус и состояние эндотелия у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Москва, 2009.
9. Кетлинский СА, Симбирцев АС. Цитокины. СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2008;191–198, 515–518.
10. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7 (6). Приложение 2.
11. Нефёдов ВЛ. Кандидатская. Диагностическое и прогностическое значение нарушений цитокинового статуса в развитии ангиопатий при сахарном диабете второго типа. Саратов, 2008.
12. Хамнуева ЛЮ. Докторская. Гормональные, клинко-иммунологические аспекты сахарного диабета II типа при HBV- и HCV-инфицировании. Новосибирск, 2006.
13. Чепетова ТВ, Мешков АН. Гипертриглицеридемия: этиология, патогенез, диагностика. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006;5:94–100.
14. Шагун ОВ. Кандидатская. Клинические и иммунологические аспекты диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2 типа. Иркутск, 2007.
15. Шестакова МВ, Дедов ИИ. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: ООО «МИА», 2009:482.
16. Bansal S, Buring JE, Rifai N. et al. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. JAMA 2007;297:309–316.
17. Chatzikyrkou C, Menne J, Haller H. How to achieve renal protection in the light of ontarget. J. Hypertens 2009;27 Suppl 2:S15–17.
18. Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. J Clin Endocrinol Metab 2009;94(9):3171–82.
19. Ryden L, Standl E, Baitnik M. et al. Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. European Heart Journal 2007;28:88–136.

Хасанова Ю.В.	к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздравсоцразвития России, Тюмень E-mail: khasanova76@mail.ru
Галкина А.Б.	ординатор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздравсоцразвития России, Тюмень E-mail: me-ann99@mail.ru
Нелаева А.А.	главный врач ГБУЗ ТО «Эндокринологический диспансер», д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздравсоцразвития России Тюмень E-mail: nelaeva@inbox.ru
Медведева И.В.	член-корр. РАМН, д.м.н., проф., заведующая кафедрой госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздравсоцразвития России, Тюмень