

Субклиническое воспаление и окислительный статус у больных с нелеченым сахарным диабетом 2 типа

Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, Х.В. Искова, Н.И. Гудгалис

Российский университет дружбы народов, ГKB № 64, г. Москва

Резюме

Воспаление и окислительный стресс играют важную роль в развитии сахарного диабета 2 типа и его осложнений. Воспаление может быть связующим звеном между метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Адипонектин обладает антиатерогенными и инсулинсенсибилизирующими свойствами. Целью исследования явилось изучение воспалительного и окислительного статуса, уровня адипонектина у больных с нелеченым сахарным диабетом 2 типа в зависимости от основных факторов риска. У 158 пациентов определены показатели воспаления (лейкоциты, интерлейкины ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6), мочевая кислота, адипонектин, параметры окислительного статуса (малоновый диальдегид, сульфгидрильные группы). Мужской пол, дислипидемия, большее количество компонентов метаболического синдрома ассоциировались с повышением уровня мочевой кислоты и снижением уровня адипонектина. Нарушения углеводного и липидного обмена ассоциировались с изменениями окислительной активности, не оказывая влияния на антиокислительный ответ. Не обнаружено связи адипонектина с показателями воспаления. Выявлена связь маркеров воспаления и адипонектина с параметрами окислительного стресса. При регрессионном анализе установлено, что показатели воспаления и окислительного статуса не зависят от пола, возраста больных, курения, контроля артериального давления (АД) и определяются параметрами углеводного и липидного обмена.

Ключевые слова: воспаление, адипонектин, окислительный статус, сахарный диабет.

Subclinical inflammation and redox status in untreated patients with type 2 diabetes mellitus

Z.D. Kobalava, S.V. Villevalde, H.V. Isikova, N.I. Gudgalis

University of Nations Friendship, Moscow

Resume

Inflammation and oxidative stress play an important role in diabetes type 2 development and its complications. Inflammation is believed to be a connecting point between metabolic changes and cardiovascular diseases. The aim of the study was to investigate inflammation and oxidation as well as adiponectin level in untreated diabetic patients. In 158 patients the level of leucocytes, TNF- α , interleukins-1 β , 4, and 6 were measured together with adiponectin, malonic dialdehyd, and sulfhydrated radicals. Male gender, dyslipidemia, metabolic syndrome were associated with increased level of uric acid and low level of adiponectin. Lipid and glucose metabolism abnormalities were related to oxidation activity without any association with antioxidation response. Adiponectin level was not related to inflammatory markers. Regression analysis revealed that inflammation markers and oxidative stress are not related to gender, age, smoking status and blood pressure but are determined by lipid and glucose metabolism.

Key words: inflammation, adiponectin, oxidative stress, diabetes type 2.

Статья поступила в редакцию: 12.04.08. и принята к печати: 16.05.08.

Введение

Исследования последних лет свидетельствуют о важной роли воспалительных реакций и активации иммунной системы в развитии сахарного диабета (СД) 2 типа и ассоциированных с ним состояний, таких как инсулинорезистентность (ИР), центральное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз [1]. Существуют доказательства того, что у пациентов с СД за годы до первых клинических проявлений присутствует воспаление низкой степени выраженности [2, 3]. В популяционных исследованиях продемонстрирована значимая связь между воспалительными маркерами, показателями липидного и углеводного обмена, ожирением и атеросклерозом [4, 5]. Предполагается наличие общих молекулярных механизмов между воспалительными и сигнальными инсулиновыми путями [4, 6], что приводит к ИР и эндотелиальной дисфункции, сердечно-сосудистым осложнениям и дает основание

сформулировать гипотезу об общих причинах СД и атеросклероза (теория «common soil») [7].

Цитокины — группа фармакологически активных низкомолекулярных белков с ауто- и паракринным действием, которые являются продуцентами и эффекторами воспаления и иммунной системы [8, 9]. Они могут вызывать окислительный стресс и эндотелиальную дисфункцию, способствуя ускорению атеросклеротического процесса [10]. Единственным цитокином с антиатерогенным действием, способным улучшать чувствительность тканей к инсулину, является адипонектин. Результаты экспериментальных и клинических исследований роли адипонектина позволили в 2005 г. сформулировать «адипонектиновую гипотезу»: снижение концентрации и/или эффектов адипонектина, связанное как с генетическими факторами, так и со способствующими развитию ожирения факторами окружающей среды, уменьшением количества рецепторов к адипонектину,

играет ключевую роль в развитии инсулинорезистентности, метаболического синдрома и атеросклероза [11]. Противоречивы данные о взаимосвязи адипонектина с показателями воспаления [12–17].

Развитию микрососудистых и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД может способствовать окислительный стресс [18–21], который, в частности, способен инициировать отклонения в секреции и активности инсулина [22, 23]. Усиление окислительного стресса происходит, вероятно, из-за нарушений метаболического статуса, таких как гипергликемия, дислипидемия, которые обычно имеют место у пациентов с СД с неадекватным контролем гликемии и ИР [24–27]. Показано увеличение продукции оксидантов в клетках сосудов, подвергшихся воздействию высокого уровня глюкозы, и в различных тканях, полученных от диабетиков и пациентов с ИР. По экспериментальным данным адипонектин способен подавлять продукцию свободных радикалов [28], однако клинические данные о связи адипонектина с параметрами окислительного стресса ограничены.

Целью настоящего исследования явилось изучение воспалительного и окислительного статуса, уровня адипонектина у больных с нелеченым сахарным диабетом 2 типа в зависимости от основных факторов риска, определение возможных взаимосвязей между метаболическими параметрами и показателями воспалительного и окислительного статуса.

Материалы и методы

В исследование были включены 158 человек (76 женщин) с нелеченым СД 2 типа (по критериям Американской Ассоциации Диабета, 2003) в возрасте от 39 до 74 лет (табл. 1). Отбирались пациенты с уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA1c) 6,8% <

HbA1c <10,5% и уровнем С-пептида > 0,66 нмоль/л. Не включали пациентов с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями, вторичной АГ, нарушениями ритма, симптомными состояниями, требующими терапии: ИБС, цереброваскулярной болезнью, периферическим атеросклерозом, сердечной недостаточностью II–IV ФК (NYHA), тяжелыми нарушениями функции печени и почек.

Большинство пациентов с СД (n=126, 79,8%) имели АГ, из них 114 больных (90,5%) получали антигипертензивную терапию. В качестве антигипертензивной терапии использовались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА II), бета-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов (производные дигидропиридина). На монотерапии находились 82 человека (71,9%), два антигипертензивных препарата получали 26 человек (22,8%), трехкомпонентная антигипертензивная терапия проводилась у 6 пациентов (5,3%). При монотерапии в 80,5% случаев (66 человек) предпочтение отдавалось ингибиторам АПФ, в 11,0% (9 человек) — АРА II, в 8,5% (7 человек) бета-адреноблокаторам, блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда как монотерапия не использовались. 12 пациентов с установленной АГ не получали антигипертензивную терапию или лечились эпизодически. Следует отметить, что пациенты лечились неэффективно: только у 18 больных (15,8 % от получающих антигипертензивную терапию) на момент включения в исследование зарегистрирован целевой уровень АД (<130/<80 мм рт.ст.). При этом группа больных, получающих антигипертензивную терапию, характеризовалась более высокими значениями систолического и пульсового АД по сравнению с пациентами, не имеющими АГ (139,7±1,9 vs 120,8±2,0 мм рт.ст., p<0,05 и 50,1±0,9 vs 43,2±1,4 мм

Таблица 1

КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С НЕЛЕЧЕНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Показатель	Все больные (n=158)
Пол (м/ж), n (%)	82(51,9)/76(48,1)
Возраст, годы	56,2±0,7
Длительность СД, годы	2,3±0,2
Курение, n (%)	48 (30,4)
ИМТ, кг/м ²	31,5±0,5
Окружность талии, см (м/ж)	106,7±1,6/99,5±1,6
Абдоминальное ожирение*, n (%)	96 (60,8)
Систолическое АД/диастолическое АД, мм рт.ст.	138,2±1,7/82,0±1,0
Общий холестерин, ммоль/л	5,84±0,09
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	3,62±0,09
Триглицериды, ммоль/л	2,43±0,14
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,28±0,03
Свободные жирные кислоты, ммоль/л	0,51±0,02
Дислипидемия*, n (%)	146 (92,4)
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	9,09±0,20
Фруктозамин, мкмоль/л	290,4±6,9
HbA1c, %	7,8±0,1
Инсулин, пкмоль/л	110,1±6,3
С-пептид, нмоль/л	1,36±0,04
НОМА _{цр}	6,09±0,35
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	81,6±1,2
Клиренс креатинина (по формуле Кокрофта-Гаулта), мл/мин	104,3±3,3

Примечание: * — по критериям ВНОК 2004 г.

СД — сахарный диабет, ИМТ — индекс массы тела, АД — артериальное давление, HbA1c — гликированный гемоглобин, НОМА_{цр} — инсулинорезистентность.

ХАРАКТЕРИСТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ С НЕЛЕЧЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Показатель	M±m	Медиана	Минимум-максимум
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,80±0,15	6,60	3,80–14,80
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	4,07±0,13	3,86	10,89–0,13
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,37±0,01	0,35	0,00–0,01
Мочевая кислота, мкмоль/л	337,0±7,2	334	159–639
ФНО- α , нг/л	1,50±0,07	1,40	1,00–3,20
ИЛ-1 β , нг/л	1,17±0,29	0,87	0,01–8,10
ИЛ-6, нг/л	2,31±0,20	1,71	0,31–7,45
ИЛ-4, нг/л	1,57±0,22	1,23	0,17–5,64
ИЛ-4/ИЛ-6	1,02±0,20	0,81	0,08–6,78
Адипонектин, мкг/мл	5,9±0,4	5,5	1,0–11,0
МДА, мкмоль/л	40,91±1,51	40,30	21,80–58,50
SH-группа, мкмоль/л	298,8±8,8	301,5	198,0–396
SH/МДА	7,7±0,4	7,6	3,8–16,5

рт.ст., $p<0,001$) при отсутствии достоверных различий по уровню диастолического АД ($82,0\pm 1,1$ vs $78,4\pm 2,6$ мм рт.ст., $p>0,05$).

Преобладали IIb ($n=69$) и IIa ($n=54$) типы дислипидемии. У мужчин по сравнению с женщинами чаще встречался III тип дислипидемии ($\chi^2=15,68$; $p<0,001$) при равном распределении по полу других типов дислипидемии. Гипоальфахолестеринемия выявлена у 44 (27,8%) пациентов, при этом данное нарушение липидного обмена чаще выявлялось при IIb ($\chi^2=9,56$; $p=0,002$) и III ($\chi^2=14,88$; $p<0,001$) типах дислипидемии по сравнению со IIa типом дислипидемии. Инсулинорезистентность ($\text{НОМА}_{\text{IR}}>2,77$) выявлена у 118 (74,7%) пациентов. Проанализировано распределение пациентов в зависимости от количества компонентов метаболического синдрома, не считая нарушений углеводного обмена (по классификации АТР III, 2004 г.). Помимо нарушений углеводного обмена, еще 1 компонент метаболического синдрома имелся у 47 пациентов ($n=29,7\%$), 2 компонента — у 70 пациентов ($n=44,3\%$), 3 компонента — у 36 пациентов ($n=22,8\%$). Все компоненты метаболического синдрома присутствовали только у 5 ($n=3,2\%$) больных.

Воспалительный статус оценивали на основании определения количества лейкоцитов, содержания мочевой кислоты, цитокинов и адипонектина в сыворотке

крови. Уровень фактора некроза опухоли (ФНО- α), интерлейкинов 1 β (ИЛ-1 β), 4 (ИЛ-4), 6 (ИЛ-6) определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем ProCon («Протеиновый контур», Россия). Уровень адипонектина сыворотки определялся методом иммуноферментного анализа. Были определены показатели окислительного статуса: концентрация малонового диальдегида (МДА) по реакции с тиобарбитуровой кислотой на спектрофлуориметре Hitachi 650–60 (Hitachi Corp., Япония), концентрация белковых сульфгидрильных групп (SH) по реакции с дитиотриснитробензойной кислотой на спектрофотометре Gilford Modd 250 (Gilford Instrument Laboratories inc., США). Для оценки баланса про-/противовоспалительной и про-/антиокислительной систем использовали расчётные коэффициенты ИЛ-4/ИЛ-6 и SH/МДА, соответственно.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Количественные данные приведены в виде $M\pm m$ (M — среднее значение, m — средняя ошибка среднего значения). Корреляционный анализ проводили по Спирману (r). Достоверность различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манн-Уитни. Различия средних величин и корреляционные связи считали достоверными при $p<0,05$.

Таблица 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ С НЕЛЕЧЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

	1 квартиль <51 лет ($n=41$)	2 квартиль 51–57 лет ($n=50$)	3 квартиль 57–61 лет ($n=28$)	4 квартиль >61 лет ($n=39$)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	7,19±0,37	6,53±0,17	6,77±0,38	6,78±0,31
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	4,26±0,31	3,85±0,14	3,99±0,32	4,21±0,29
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,43±0,02	0,33±0,02**	0,41±0,03	0,34±0,03*
Мочевая кислота, мкмоль/л	358,7±14,1	324,9±12,8	340,7±16,3	320,9±13,9*
ФНО- α рт, нг/л	1,62±0,16	1,48±0,10	1,23±0,06*	1,59±0,17
ИЛ-1 β , нг/л	1,72±0,81	0,91±0,23	0,77±0,25	1,30±0,77
ИЛ-6, нг/л	2,53±0,47	2,08±0,29	2,37±0,54	2,38±0,45
ИЛ-4, нг/л	1,29±0,51	1,69±0,36	0,87±0,20	2,14±0,52
ИЛ-4/ИЛ-6	0,52±0,18	1,09±0,31	0,67±0,18	1,56±0,60
Адипонектин, мкг/мл	4,70±0,63	6,67±0,55*	5,43±1,09	6,00±0,67

Примечание: * $p<0,05$; ** $p<0,01$ — достоверность различий по сравнению с 1 квартилем

Таблица 4

**ХАРАКТЕРИСТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ
С НЕЛЕЧЕНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ДИСЛИПИДЕМИИ**

Показатель	Дислипидемия Па типа (n=54)	Дислипидемия Пб типа (n=69)	Дислипидемия Пв типа (n=23)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$6,44 \pm 0,21$	$7,03 \pm 0,27$	$6,85 \pm 0,35$
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	$3,69 \pm 0,16$	$4,30 \pm 0,22$	$4,07 \pm 0,31$
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	$0,35 \pm 0,02$	$0,36 \pm 0,02$	$0,45 \pm 0,03^{**\wedge}$
Мочевая кислота, мкмоль/л	$305,2 \pm 9,7$	$346,5 \pm 11,6^*$	$368,2 \pm 20,6^{**}$
ФНО- α , нг/л	$1,29 \pm 0,09$	$1,62 \pm 0,11^*$	$1,68 \pm 0,21^*$
ИЛ-1 β , нг/л	$1,39 \pm 0,55$	$1,26 \pm 0,52$	$0,87 \pm 0,25$
ИЛ-6, нг/л	$2,56 \pm 0,38$	$2,20 \pm 0,35$	$2,39 \pm 0,48$
ИЛ-4, нг/л	$1,80 \pm 0,39$	$1,52 \pm 0,37$	$0,87 \pm 0,25$
ИЛ-4/ИЛ-6	$1,43 \pm 0,55$	$0,72 \pm 0,11$	$0,61 \pm 0,19$
Адипонектин, мкг/мл	$6,79 \pm 0,66$	$5,53 \pm 0,55$	$4,78 \pm 0,57^*$
МДА, мкмоль/л	$34,51 \pm 3,01$	$42,44 \pm 1,67^*$	$48,66 \pm 2,82^{**\wedge}$
SH-группы, мкмоль/л	$303,0 \pm 20,3$	$296,4 \pm 11,9$	$288,6 \pm 20,9$
SH/МДА	$9,38 \pm 1,09$	$7,16 \pm 0,38^*$	$6,02 \pm 0,48^*$

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с пациентами с дислипидемией Па типа, $\wedge$ $p < 0,05$ по сравнению с пациентами с дислипидемией Пб типа

Результаты

Оценены средние значения показателей воспаления и окислительного статуса в исследуемой группе (табл. 2), при этом средние значения цитокинов превысили нормальные уровни ($< 0,50$ нг/л) в несколько раз.

Проанализированы показатели воспалительного и окислительного статуса в зависимости от основных сердечно-сосудистых факторов риска: пола, возраста, статуса курения, наличия абдоминального ожирения, дислипидемии, инсулинорезистентности, АГ, количества компонентов метаболического синдрома.

У женщин по сравнению с мужчинами выявлено меньшее количество моноцитов ($0,32 \pm 0,02$ vs $0,42 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$), меньший уровень мочевой кислоты ($313,20 \pm 9,57$ vs $355,5 \pm 10,0$ мкмоль/л, $p < 0,01$) и более высокий уровень адипонектина ($7,35 \pm 0,55$ vs $4,86 \pm 0,34$ мкг/мл, $p < 0,001$), что свидетельствует о меньшей выраженности воспаления у женщин.

При изучении выраженности воспаления в зависимости от возраста (табл. 3) выявлено уменьшение количества моноцитов и уровня мочевой кислоты у пациентов в наибольшем квартиле по сравнению с наименьшим. Больные более младшего возраста характеризовались наименьшими значениями адипонектина (статистически достоверны различия в сравнении со 2 квартилем). Закономерностей изменения маркеров окислительного стресса в зависимости от пола и возраста не установлено.

У некурящих пациентов по сравнению с курящими обнаружены более высокая концентрация адипонектина ($3,67 \pm 0,33$ vs $6,04 \pm 0,36$ мкг/мл, $p < 0,05$), противовоспалительного цитокина ИЛ-4 ($1,69 \pm 0,23$ vs $1,10 \pm 0,63$ нг/л, $p < 0,05$) и недовольно — отношения ИЛ-4/ИЛ-6 ($1,15 \pm 0,25$ vs $0,50 \pm 0,16$, $p > 0,05$). У курящих пациентов по сравнению с некурящими выявлены меньшие значения антиокислительного коэффициента SH/МДА ($6,58 \pm 0,34$ vs $8,15 \pm 0,54$, $p < 0,05$).

У пациентов с абдоминальным ожирением по сравнению с пациентами без ожирения выявлены более высокие уровни мочевой кислоты ($353,7 \pm 12,5$ vs $302,9 \pm 22,5$ мкмоль/л, $p < 0,05$), отмечена тенденция к меньшей антиокислительной способности по уровню SH-групп ($269,0 \pm 22,9$ vs $301,5 \pm 9,3$ мкмоль/л) и отношению SH/

МДА ($6,44 \pm 0,59$ vs $7,84 \pm 0,45$) при сопоставимой окислительной активности по уровню МДА ($40,72 \pm 1,57$ vs $42,97 \pm 6,81$ мкмоль/л).

У пациентов с дислипидемией по сравнению с пациентами без нарушений липидного обмена обнаружено меньшее количество нейтрофилов ($4,03 \pm 0,13$ vs $5,03 \pm 0,68 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$), меньшая концентрация адипонектина ($5,67 \pm 0,37$ vs $8,00 \pm 1,08$ мкг/мл, $p < 0,05$) наряду с тенденцией к более высоким концентрациям провоспалительных ФНО- α ($1,54 \pm 0,08$ vs $1,23 \pm 0,14$ нг/л), ИЛ-1 β ($1,21 \pm 0,31$ vs $0,09 \pm 0,05$ нг/л), ИЛ-6 ($2,41 \pm 0,22$ vs $1,73 \pm 0,46$ нг/л), меньшему содержанию противовоспалительного ИЛ-4 ($1,54 \pm 0,23$ vs $3,82 \pm 0,50$ нг/л) и меньшему отношению ИЛ-4/ИЛ-6 ($0,87 \pm 0,19$ vs $2,73 \pm 0,56$). У пациентов с наличием дислипидемии по сравнению с пациентами, не имеющими нарушений липидного обмена, также отмечалась тенденция к большей окислительной активности по уровню МДА ($41,47 \pm 1,54$ vs $33,30 \pm 1,90$ мкмоль/л) и меньшей антиокислительной способности по отношению SH/МДА ($7,65 \pm 0,44$ vs $9,55 \pm 0,80$).

Пациенты с дислипидемией Па типа характеризовались менее выраженным воспалением и меньшей выраженностью окислительного стресса по сравнению с пациентами, имеющими Пб и Пв тип дислипидемии (табл. 4). В этой подгруппе больных выявлено меньшее количество моноцитов, меньший уровень мочевой кислоты, ФНО- α , а также более высокая концентрация адипонектина, обладающего противовоспалительным действием. Наряду с этим, пациенты с дислипидемией Па типа характеризовались наименьшими уровнями МДА и наибольшими значениями антиокислительного коэффициента SH/МДА. Достоверные различия в уровне SH-групп отсутствовали.

У пациентов, имеющих целевой уровень АД, по сравнению с пациентами, не достигшими целевого уровня АД, выявлено большее количество лейкоцитов ($7,50 \pm 0,49$ vs $6,73 \pm 0,24 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$) и меньшая концентрация ИЛ-6 ($1,21 \pm 0,19$ vs $2,70 \pm 0,31$ нг/л, $p < 0,05$). Различий окислительной активности и антиокислительной способности в зависимости от достижения целевого уровня АД в исследуемой группе больных не выявлено.

Таблица 5

ХАРАКТЕРИСТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ С НЕЛЕЧЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОЛИЧЕСТВА КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

	1 компонент (n=47)	2 компонента (n=70)	3 компонента (n=36)	4 компонента (n=5)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,78 $\pm$ 0,38	7,15 $\pm$ 0,39	6,76 $\pm$ 0,48	7,90 $\pm$ 0,72
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	3,91 $\pm$ 0,32	4,27 $\pm$ 0,30	3,84 $\pm$ 0,38	4,90 $\pm$ 0,64
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,39 $\pm$ 0,03	0,40 $\pm$ 0,03	0,41 $\pm$ 0,05	0,55 $\pm$ 0,13
Мочевая кислота, мкмоль/л	306,3 $\pm$ 15,4	348,0 $\pm$ 20,24	396,6 $\pm$ 22,7***	410,3 $\pm$ 61,9*
ФНО- α , нг/л	1,17 $\pm$ 0,07	1,39 $\pm$ 0,07*	1,64 $\pm$ 0,21*	1,68 $\pm$ 0,29*
ИЛ-1 β , нг/л	1,21 $\pm$ 0,56	0,91 $\pm$ 0,33	1,69 $\pm$ 0,80	0,30 $\pm$ 0,22
ИЛ-6, нг/л	2,79 $\pm$ 0,50	2,33 $\pm$ 0,49	1,94 $\pm$ 0,41	1,41 $\pm$ 0,20
ИЛ-4, нг/л	2,15 $\pm$ 0,47	1,06 $\pm$ 0,18	1,54 $\pm$ 0,46	1,19 $\pm$ 1,01
ИЛ-4/ИЛ-6	1,32 $\pm$ 0,45	0,95 $\pm$ 0,33	0,85 $\pm$ 0,15	0,75 $\pm$ 0,62
Адипонектин, мкг/мл	6,14 $\pm$ 0,83	4,57 $\pm$ 0,37	3,50 $\pm$ 0,87*	3,42 $\pm$ 0,90*
МДА, мкмоль/л	38,72 $\pm$ 3,41	43,06 $\pm$ 2,35	42,27 $\pm$ 3,19	41,50 $\pm$ 3,39
SH-группы, мкмоль/л	317,40 $\pm$ 17,02	305,42 $\pm$ 14,01	290,39 $\pm$ 21,28	263,50 $\pm$ 3,04*
SH/МДА	9,01 $\pm$ 1,18	7,31 $\pm$ 0,46	7,22 $\pm$ 0,78	6,44 $\pm$ 0,58

Примечание: * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ по сравнению с пациентами с 1 компонентом метаболического синдрома.

Пациенты с инсулинорезистентностью по сравнению с больными, имеющими нормальную чувствительность к инсулину, характеризовались меньшим уровнем адипонектина (5,59 $\pm$ 0,36 vs 9,33 $\pm$ 1,67 мкг/мл, $p < 0,05$) и тенденцией к большему количеству лейкоцитов (6,82 $\pm$ 0,16 vs 6,60 $\pm$ 0,41 $\times 10^9/\text{л}$), в том числе нейтрофилов (4,07 $\pm$ 0,14 vs 3,83 $\pm$ 0,36 $\times 10^9/\text{л}$) и моноцитов (0,38 $\pm$ 0,01 vs 0,36 $\pm$ 0,03 $\times 10^9/\text{л}$), более высокому уровню мочевой кислоты (336,4 $\pm$ 8,02 vs 320,4 $\pm$ 16,0 мкмоль/л), меньшей концентрации ИЛ-4 (1,56 $\pm$ 0,23 vs 2,13 $\pm$ 0,77 нг/л). Несмотря на отсутствие достоверных различий между группами, у пациентов с наличием инсулинорезистентности по сравнению с пациентами,

имеющими ненарушенную чувствительность к инсулину, отмечалась тенденция к большей окислительной активности по уровню МДА (41,25 $\pm$ 1,58 vs 34,85 $\pm$ 1,05 мкмоль/л) и меньшей антиокислительной способности по отношению SH/МДА (7,68 $\pm$ 0,44 vs 8,56 $\pm$ 0,30) при сопоставимой концентрации SH-групп (298,9 $\pm$ 9,3 vs 298,5 $\pm$ 19,5 мкмоль/л).

Большому числу компонентов метаболического синдрома соответствовали большая выраженность воспаления по уровню мочевой кислоты, ФНО- α и меньшая концентрация адипонектина, а также меньшая антиокислительная способность по уровню SH-групп при сопоставимой концентрации МДА (табл. 5).

Таблица 6

КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ПАРАМЕТРЫ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ НЕЛЕЧЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ АДИПОНЕКТИНА

	1 квартиль <4,0 мкг/мл (n=22)	2 квартиль 4,0–5,9 мкг/мл (n=56)	3 квартиль 5,9–7,5 мкг/мл (n=40)	4 квартиль >7,5 мкг/мл (n=40)
Возраст, лет	55,4 $\pm$ 3,8	56,8 $\pm$ 1,8	56,4 $\pm$ 2,3	60,0 $\pm$ 1,6
ИМТ, кг/м ²	29,8 $\pm$ 0,7	31,7 $\pm$ 1,27	28,8 $\pm$ 1,1	31,5 $\pm$ 3,2
ОТ, см	106,0 $\pm$ 4,4	107,4 $\pm$ 3,3	104,2 $\pm$ 3,5	107,5 $\pm$ 2,5
САД/ДАД, мм рт.ст.	134,3 $\pm$ 2,3/ 79,8 $\pm$ 5,9	135,1 $\pm$ 3,7/ 77,9 $\pm$ 2,6	137,6 $\pm$ 2,3/ 79,4 $\pm$ 2,6	158,5 $\pm$ 9,5*/ 83,5 $\pm$ 3,5
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	11,14 $\pm$ 0,98	9,66 $\pm$ 0,51	9,46 $\pm$ 0,98	8,17 $\pm$ 0,85
Фруктозамин, мкмоль/л	300,0 $\pm$ 21,6	308,1 $\pm$ 11,9*	286,8 $\pm$ 10,3	266,3 $\pm$ 12,1
HbA1c, %	8,90 $\pm$ 0,33	8,19 $\pm$ 0,30*	8,08 $\pm$ 0,27*	7,83 $\pm$ 0,23*
Инсулин	118,29 $\pm$ 15,03	102,0 $\pm$ 9,8	105,0 $\pm$ 17,7	76,0 $\pm$ 18,4
С-пептид	1,30 $\pm$ 0,08	1,41 $\pm$ 0,08	1,47 $\pm$ 0,13	1,52 $\pm$ 0,20
НОМА _{IR}	7,52 $\pm$ 1,02	6,48 $\pm$ 0,55	6,57 $\pm$ 1,06	9,14 $\pm$ 2,19
ОХС, ммоль/л	5,75 $\pm$ 0,33	5,10 $\pm$ 0,29	5,53 $\pm$ 0,22	6,13 $\pm$ 0,49
ЛНП, ммоль/л	3,35 $\pm$ 0,23	3,07 $\pm$ 0,26	3,41 $\pm$ 0,18	4,03 $\pm$ 0,41
ТГ, ммоль/л	2,96 $\pm$ 0,39	2,42 $\pm$ 0,38	2,37 $\pm$ 0,42	1,88 $\pm$ 0,35*
ЛВП, ммоль/л	1,06 $\pm$ 0,06	1,14 $\pm$ 0,09	1,35 $\pm$ 0,13	1,35 $\pm$ 0,07*
СЖК, ммоль/л	0,53 $\pm$ 0,06	0,58 $\pm$ 0,09	0,38 $\pm$ 0,05**	0,36 $\pm$ 0,04*

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с квартилем 1, # $p < 0,05$ по сравнению с квартилем 2.

ИМТ — индекс массы тела, ОТ — объем талии, САД/ДАД — систолическое артериальное давление/ диастолическое артериальное давление, HbA1c — гликированный гемоглобин, НОМА_{IR} — инсулинорезистентность, ОХС — общий холестерин, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, СЖК — свободные жирные кислоты.

Таблица 7

РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА ПО СПИРМЕНУ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ВОСПАЛЕНИЯ И ПАРАМЕТРАМИ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С НЕЛЕЧЕНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

	Лейкоциты	Мочевая кислота	ФНО-α	ИЛ-1β	Адипонектин
ЛВП	r= -0,26*	r= -0,19*			r=0,40**
ЛНП				r=0,36*	
ТГ		r=0,26**	r=0,29*		r= -0,36*
СЖК					r= -0,31*
Глюкоза плазмы натощак		r= -0,21*			r= -0,31*
Инсулин		r=0,28**			
С-пептид	r=0,29*	r=0,30**			
Фруктозамин					r= -0,34*
НОМА _{IR}		r=0,17*			
HbA1c		r= -0,30**			

Примечание: * p<0,05, ** p<0,01

Таким образом, наибольшее влияние сердечно-сосудистые факторы риска оказывали на содержание мочевой кислоты и адипонектина. Мужской пол, младший возраст, абдоминальное ожирение, II и III типы дислипидемии, большее количество компонентов метаболического синдрома ассоциировались с более высоким уровнем мочевой кислоты. Мужской пол, младший возраст, курение, дислипидемия, инсулинорезистентность, большее количество компонентов метаболического синдрома ассоциировались со снижением уровня адипонектина. Не выявлено достоверных различий в уровне адипонектина в зависимости от наличия абдоминального ожирения, контроля гликемии и АД, а также в зависимости от получаемой антигипертензивной терапии. II и III типы дислипидемии, большее количество компонентов метаболического синдрома ассоциировались с более высокой концентрацией ФНО-α.

Проанализированы клинические показатели, параметры липидного и углеводного обмена в зависимости от концентрации адипонектина (табл. 6).

По мере снижения концентрации адипонектина от большего к меньшему квартилю наблюдалась тенденция к увеличению глюкозы плазмы натощак, инсулина, фруктозамина, свободных жирных кислот (СЖК). У пациентов, имеющих наименьшую концентрацию адипонектина (нижний квартиль), уровень HbA1c, триглицеридов (ТГ), СЖК был достоверно выше, а уровень ЛВП достоверно ниже, по сравнению с пациентами, имеющими наибольшую концентрацию адипонектина (верхний квартиль).

Корреляционный анализ позволил выявить следующие взаимосвязи показателей воспаления с параметрами

липидного и углеводного обмена (табл. 7). При этом, обнаружены ассоциации количества лейкоцитов, уровня адипонектина, мочевой кислоты как с показателями липидного, так и углеводного обмена, в то время как цитокины ИЛ-1β и ФНО-α оказались связаны только с липидными параметрами.

Увеличение количества лейкоцитов ассоциировалось с увеличением гликемии натощак, уровня С-пептида и со снижением липопротеидов высокой плотности (ЛВП). Увеличение концентрации мочевой кислоты ассоциировалось с увеличением уровня инсулина, С-пептида, НОМА_{IR}, ТГ и снижением уровня ЛВП. Однако, большему уровню мочевой кислоты соответствовал лучший контроль гликемии по уровню глюкозы плазмы натощак и HbA1c. Кроме того, обнаружена прямая связь уровня мочевой кислоты с ИМТ (r=0,23; p<0,05) и обратная связь уровня мочевой кислоты с возрастом (r= -0,18; p<0,05). Более высокой концентрации ФНО-α соответствовали более высокие уровни ТГ, а повышение концентрации ИЛ-1β ассоциировалось с повышением уровня ЛНП. Меньшие концентрации адипонектина ассоциировались с худшим контролем гликемии (по уровню глюкозы плазмы натощак, фруктозамина) наряду с более выраженными нарушениями липидного обмена (высокими уровнями ТГ, СЖК, низким уровнем ЛВП).

Таким образом, пациенты с более выраженными нарушениями липидного и углеводного обмена характеризовались большей активностью воспаления и меньшими концентрациями адипонектина.

По результатам корреляционного анализа также выявлены взаимосвязи показателей окислительного статуса с параметрами липидного и углеводного обмена (табл. 8).

Таблица 8

РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА ПО СПИРМЕНУ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТАТУСА И ПАРАМЕТРАМИ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С НЕЛЕЧЕНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

	МДА	SH-группа	SH/МДА
ТГ	r=0,52***		r= -0,51***
ОХС			r= -0,40*
Глюкоза плазмы натощак	r=0,35*		r= -0,40*
Инсулин натощак		r= -0,48*	
Фруктозамин	r=0,81***		r= -0,76***
HbA1c	r=0,31*		r= -0,49***

Примечание: * p<0,05, *** p<0,001

ХАРАКТЕРИСТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ С НЕЛЕЧЕНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ АДИПОНЕКТИНА

	1 квартиль <4,0 мкг/мл (n=22)	2 квартиль 4,0–5,9 мкг/мл (n=56)	3 квартиль 5,9–7,5 мкг/мл (n=40)	4 квартиль >7,5 мкг/мл (n=40)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	7,47 $\pm$ 0,94	6,67 $\pm$ 0,35	6,55 $\pm$ 0,67	6,63 $\pm$ 0,43
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	4,58 $\pm$ 0,75	3,79 $\pm$ 0,28	4,11 $\pm$ 0,53	4,10 $\pm$ 0,46
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,44 $\pm$ 0,04	0,41 $\pm$ 0,04	0,37 $\pm$ 0,05	0,35 $\pm$ 0,05*
Мочевая кислота, мкмоль/л	345,9 $\pm$ 41,8	327,0 $\pm$ 17,6	310,0 $\pm$ 20,3	307,3 $\pm$ 25,7
ФНО- α , нг/л	1,54 $\pm$ 0,13	1,41 $\pm$ 0,12	1,53 $\pm$ 0,16	1,66 $\pm$ 0,17
ИЛ-1 β , нг/л	0,54 $\pm$ 0,20	0,99 $\pm$ 0,28	4,52 $\pm$ 3,59	0,08 $\pm$ 0,02*
ИЛ-6, нг/л	2,53 $\pm$ 0,54	1,98 $\pm$ 0,28	2,34 $\pm$ 0,44	2,38 $\pm$ 0,42
ИЛ-4, нг/л	1,24 $\pm$ 0,32	1,21 $\pm$ 0,21	2,11 $\pm$ 0,86	2,21 $\pm$ 1,61
ИЛ-4/ИЛ-6	0,55 $\pm$ 0,18	1,05 $\pm$ 0,37	0,68 $\pm$ 0,19	1,44 $\pm$ 1,30
МДА, мкмоль/л	49,58 $\pm$ 4,91	40,97 $\pm$ 392	35,03 $\pm$ 6,14	40,90 $\pm$ 7,60
SH-группы, мкмоль/л	275,4 $\pm$ 27,8	336,6 $\pm$ 15,1*	314,0 $\pm$ 48,5	343,5 $\pm$ 25,5
SH/МДА	5,86 $\pm$ 1,07	8,56 $\pm$ 0,93	10,13 $\pm$ 3,37	8,58 $\pm$ 0,97

Примечание: * $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению с квартилем 1

Повышение уровня ТГ, глюкозы плазмы натощак, фруктозамина, HbA1c ассоциировалось с увеличением продукции МДА и со снижением коэффициента SH/МДА. Наряду с этим, обнаружена отрицательная связь концентрации SH-групп с уровнем инсулина натощак и положительная связь концентрации SH-групп с уровнем систолического АД ($r = 0,37$; $p = 0,02$), количеством моноцитов ($r = 0,38$; $p = 0,03$).

Таким образом, пациенты с худшим контролем гликемии и более высоким уровнем ТГ характеризовались более выраженной активностью окислительных процессов и меньшими значениями антиокислительного коэффициента SH/МДА.

Проанализированы показатели воспаления и окислительного стресса у больных с нелеченым СД 2 типа в зависимости от квартильного распределения адипонектина (табл. 9).

Несмотря на отсутствие достоверных межквартильных различий, по мере снижения концентрации адипонектина от наибольшего к наименьшему квартилю обнаружена тенденция к увеличению количества лейкоцитов, уровня мочевой кислоты, концентрации МДА и уменьшению ИЛ-4, отношения ИЛ-4/ИЛ-6, антиокислительного коэффициента SH/МДА. У пациентов, имеющих наименьшую концентрацию адипонектина (1 квартиль), обнаружено наибольшее количество моноцитов по сравнению с пациентами, имеющими наибольшую концентрацию адипонектина (4 квартиль). Пациенты, имеющие наименьший уровень адипонектина (квартиль 1), характеризовались меньшей концентрацией SH-групп по сравнению с пациентами, имеющими уровень адипонектина в пределах 2 квартиля.

Выявлены взаимосвязи показателей воспаления: более высокие концентрации ИЛ-1 β ассоциировались

с более высоким содержанием ИЛ-6 ($r = 0,36$; $p = 0,04$), ИЛ-4 ($r = 0,65$; $p < 0,001$), уровнем нейтрофилов ($r = 0,37$; $p = 0,03$). Не выявлено взаимосвязей уровня адипонектина с маркерами неспецифического воспаления у больных с нелеченым СД 2 типа.

В исследованной группе больных выявлены взаимосвязи между параметрами воспаления с показателями окислительного статуса (табл. 10).

Увеличение концентрации ФНО- α и ИЛ-6 ассоциировалось как с увеличением уровня МДА, так и со снижением уровня SH-групп. Напротив, снижение концентрации адипонектина ассоциировалось только с увеличением уровня МДА при отсутствии влияния на уровень SH-групп и антивоспалительного коэффициента SH/МДА.

При проведении многофакторного регрессионного анализа установлено, что концентрация адипонектина независимо связана с уровнем ТГ ($\beta = -0,51$, $p = 0,04$), концентрация ФНО- α — с уровнем креатинина сыворотки ($\beta = 0,94$, $p = 0,03$) и ИМТ ($\beta = 0,66$, $p = 0,04$). Уровень МДА в наибольшей степени определялся концентрацией ЛВП ($\beta = -0,66$, $p = 0,01$) и фруктозамина ($\beta = 0,46$, $p = 0,02$). Концентрация SH-групп независимо связана с уровнем адипонектина ($\beta = 0,91$, $p = 0,03$).

Обсуждение

Наличие хронического неспецифического воспаления при ожирении [29–32], ИР, СД 2 типа [31–36] и ранних стадиях атеросклероза [32, 33] позволяет рассматривать воспаление как связующее звено между жировой тканью, метаболическими нарушениями и сосудистыми заболеваниями [37, 38]. Обследованная группа пациентов с нелеченым СД характеризовалась высокой частотой состояний, потенциально влияющих

Таблица 10

РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА ПО СПИРМЕНУ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ВОСПАЛЕНИЯ И ПАРАМЕТРАМИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С НЕЛЕЧЕНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

	МДА	SH-группа	SH/МДА
Адипонектин	$r = -0,47^*$		
ИЛ-6	$r = 0,31^*$	$r = -0,31^*$	
ФНО- α	$r = 0,43^*$	$r = -0,46^*$	$r = -0,50^*$

Примечание: * $p < 0,05$

на выраженность воспаления и окислительного статуса: курения, абдоминального ожирения, АГ, дислипидемии, инсулинорезистентности. Предполагается, что СД 2 типа является результатом острофазовых воспалительных реакций, во время которых происходит высвобождение цитокинов [39]. В настоящем исследовании подтверждено повышение уровня цитокинов у больных с нелеченным СД. Цитокины могут приводить к нарушению функции и индукции апоптоза β -клеток поджелудочной железы. [37, 38]. Наряду с этим, апоптотические клетки сами активируют иммунную систему, а гипергликемия индуцирует экспрессию провоспалительных молекул β -клетками. Другим источником провоспалительных факторов являются макрофаги, которые, накапливаясь в жировой ткани, также изменяют секреторную активность адипоцитов, и циркулирующие моноциты [40–42]. Кроме того, цитокины подавляют дифференцировку клеток предшественников адипоцитов и индуцируют воспалительный фенотип адипоцитов, что, в свою очередь, приводит к привлечению воспалительных клеток в жировую ткань [43]. Цитокины индуцируют образование острофазовых белков в печени. Провоспалительное действие цитокинов реализуется через внутриклеточные сигнальные пути с участием системы ядерного фактора κ B. При СД уровень цитокинов остается высоким даже после коррекции по ожирению, указывая на важную, но далеко не единственную роль ожирения в воспалении при СД [10].

Основными цитокинами, участвующими в патогенезе СД 2 типа, являются ИЛ–1 β , ФНО– α , ИЛ–6. В отличие от экспериментальных исследований не подтверждена роль ИЛ–1 β в апоптозе β -клеток у человека [44, 45]. ИЛ–1 β усиливает токсичность неэстерифицированных ЖК. [46]. В проспективных исследованиях показано, что повышение концентрации ИЛ–6 и ИЛ–1 β ассоциируется с 3-х кратным повышением риска развития СД в сравнении с контрольной группой. [47, 48].

ФНО– α и ИЛ–6 могут нарушать действие инсулина [49] за счет влияния на сигнальные пути [50–54] после их соединения с рецепторами на мышечных клетках или гепатоцитах. Жировая ткань является основным источником ФНО– α , который влияет на синтез, секрецию, активность других цитокинов [55]. ФНО– α нарушает инсулиночувствительность и стимулирует липолиз [56–58]. Обсуждается связь ФНО– α с нарушением регуляции мРНК транспортера глюкозы GLUT4 и со снижением субстрата инсулиновых рецепторов 1 (IRS–1). [59, 60]. Кроме того, ФНО– α приводит к увеличению адгезии лейкоцитов к эндотелию [61], активации воспалительных путей, опосредованных нуклеарным фактором- κ B [62], увеличению экспрессии адгезионных молекул и эндотелина-1 [63, 64], экспрессии матричных металлопротеиназ [65], подавлению экспрессии NO-синтазы [66]. Все это свидетельствует о роли ФНО– α в патогенезе эндотелиальной дисфункции при СД 2 типа. В данном исследовании установлена независимая связь уровня ФНО– α с ИМТ. II и III типы дислипидемии, большее количество компонентов метаболического синдрома ассоциировались с более высокой концентрацией ФНО– α .

ИЛ–6 выполняет как противо-, так и провоспалительное действия [67, 68], а дисрегуляция ИЛ–6 может

играть как защитную, так и провоцирующую роль в развитии воспаления [67–70]. ИЛ–6 оказывает влияние на метаболизм глюкозы за счет воздействия на клетки скелетной мускулатуры, адипоциты, гепатоциты, β -клетки поджелудочной железы [71]. Считается, что повышение уровня ИЛ–6 приводит к увеличению ИР за счет подавления GLUT4 [72]. Про- и противовоспалительные эффекты ИЛ–6 позволяют предположить, что ИЛ–6 нивелирует воспаление низкой степени выраженности, индуцированное другими провоспалительными медиаторами. В настоящем исследовании обнаружена связь ИЛ–6 с ИЛ–1 β .

Единственным адипоцитокином, обладающим противовоспалительными, антиатерогенными, инсулинсенситизирующими свойствами, является адипонектин [73–76]. Адипонектин способен повышать чувствительность к инсулину посредством нескольких механизмов: он стимулирует утилизацию глюкозы и окисление жирных кислот в скелетных мышцах [77], ускоряет захват глюкозы [78–79], подавляет глюконеогенез в печени [77], увеличивает активность инсулина [77, 80]. Антиатерогенное действие адипонектина реализуется следующим образом: подавляет экспрессию адгезионных молекул [81] и продукцию провоспалительных цитокинов, прежде всего ФНО– α [73, 74], снижает адгезию моноцитов к эндотелию [82], снижает накопление липидов в макрофагах и подавляет их трансформацию в пенные клетки [83], снижает пролиферацию гладкомышечных клеток [84], увеличивает активность NO-синтазы [85, 86], избирательно подавляет апоптоз эндотелиоцитов [87]. В данном исследовании продемонстрирована связь адипонектина с параметрами липидного и углеводного обмена: прямая — с уровнем ЛВП, обратная — с уровнем ТГ, СЖК, глюкозы плазмы натощак и фруктозаминном. Кроме того, меньшие уровни адипонектина обнаружены у мужчин, у курящих по сравнению с некурящими, у пациентов с дислипидемией по сравнению с пациентами без дислипидемии, у больных с инсулинорезистентностью по сравнению с пациентами, имеющими ненарушенную чувствительность к инсулину. Эти результаты согласуются с многочисленными литературными данными, аналогичные связи установлены в разных группах пациентов: с ожирением, АГ, ИР, СД [88–95]. Пол является фактором, влияющим на концентрацию адипонектина: экспрессия адипонектина подавляется андрогенами [96].

В настоящем исследовании не выявлено связи адипонектина с маркерами воспаления, что согласуется с результатами популяционного исследования KORA S4 [97]. В исследовании KORA S4 (244 пациента без нарушений регуляции глюкозы, 242 пациента с нарушенной толерантностью к глюкозе, 120 — с впервые выявленным СД 2 типа) анализировалась связь адипонектина с 15 иммунологическими параметрами, включающими количество лейкоцитов, белки острой фазы, цитокины и рецепторы к цитокинам, хемокины. Не было выявлено корреляций адипонектина со всеми иммунологическими параметрами за исключением эотаксина, что позволило авторам высказать предположение о том, что адипонектин и воспаление не являются «разными сторонами одной медали», а оказывают независимые

друг от друга эффекты. Противоречивость данных в отношении связи адипонектина с ФНО- α , ИЛ-6 [12–17] может быть объяснена различиями исследуемых групп по полу, возрасту, наличию ожирения, ИР, нарушений углеводного обмена.

Установлены связи показателей окислительного стресса с метаболическими параметрами. Следует отметить, что нарушения углеводного и липидного обмена ассоциировались, прежде всего, с изменениями окислительной активности, практически не оказывая влияния на образование SH-групп, характеризующего антиокислительный ответ. Изменения антиокислительного коэффициента, таким образом, обусловлены повышением МДА в большей степени, чем снижением SH-групп.

Выявлено, что у пациентов с нелеченым СД более выраженное воспаление ассоциировалось как с более высокой активностью окислительного стресса, так и с меньшей антиокислительной активностью. Множественный регрессионный анализ позволил выявить независимую связь SH-групп с уровнем адипонектина, указывая на роль адипонектина в реализации антиокислительного ответа.

Выводы

У больных с нелеченым СД 2 типа мужской пол, курение, дислипидемия, инсулинорезистентность, большее количество компонентов метаболического синдрома ассоциировались со снижением уровня адипонектина. Не выявлено достоверных различий в уровне адипонектина в зависимости от абдоминального ожирения, контроля гликемии и АД, а также в зависимости от получаемой антигипертензивной терапии.

Не выявлено взаимосвязей уровня адипонектина с маркерами неспецифического воспаления у больных с нелеченым сахарным диабетом 2 типа.

Нарушения углеводного и липидного обмена ассоциировались с изменениями окислительной активности, не оказывая влияния на антиокислительный ответ.

Более выраженное воспаление ассоциировалось как с более высокой активностью окислительного стресса, так и с меньшей антиокислительной активностью. Адипонектин независимо положительно связан с выраженностью антиокислительного ответа.

Литература

- Pickup J.C., Crook M.A. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia*. 1998;41:1241–1248
- Dandona P., Aljada A., Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol*. 2004;25:4–7.
- Han T.S., Sattar N., Williams K, et al. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002;25:2016–2021.
- Duncan B.B., Schmidt M.I., Pankow J.S. et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*. 2003;52:1799–1805.
- Festa A., D'Agostino R Jr., Tracy R.P. et al. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*. 2002;51:1131–1137.
- Rotter V., Nagaev I., Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J. Biol. Chem* 2003;278:45777–45784.
- Stern M.P. Diabetes and cardiovascular disease. The "common soil" hypothesis. *Diabetes*. 1995;44:369–374.
- Coppack S.W. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc. Nutr. Soc* 2001;60:349–356.
- Aldhahi W., Hamady O. Adipokines, inflammation, and the endothelium in diabetes. *Curr. Diab. Rep.* 2003;3:293–298.
- Dandona P., Aljada A., Chaudhuri A., Bandyopadhyay A. The potential influence of inflammation and insulin resistance on the pathogenesis and treatment of atherosclerosis-related complications in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88:2422–2429.
- Kadowaki T., Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr. Rev.* 2005;26:439–451.
- Bruun J.M., Lihn A.S., Verdich C. et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;285:527–533.
- Engeli S., Feldpausch M., Gorzelniak K. et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes*. 2003;52:942–947.
- Krakoff J., Funahashi T., Stehouwer C.D. et al. Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. *Diabetes Care*. 2003;26:1745–1751.
- Schulze M.B., Rimm E.B., Shai I. et al. Relationship between adiponectin and glycemic control, blood lipids, and inflammatory markers in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1680–1687.
- Salmenniemi U., Zacharova J., Ruotsalainen E. et al. Association of adiponectin level and variants in the adiponectin gene with glucose metabolism, energy expenditure, and cytokines in offspring of type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4216–4223.
- Duncan B.B., Schmidt M.I., Pankow J.S. et al. Adiponectin and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes*. 2004;53:2473–2478.
- Duckworth W.C. Hyperglycemia and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2001;3:383–391.
- Giugliano D., Ceriello A., Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care*. 1996;19:257–267.
- Egan B.M., Greene E.L., Goodfriend T.L. Insulin resistance and cardiovascular disease. *Am J Hypertens*. 2001;14:116–125.
- Ginsberg H.N. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2000;106:453–458.
- Khamaisi M., Kavel O., Rosenstock M. et al. Effect of inhibition of glutathione synthesis on insulin action: In vivo and in vitro studies using buthionine sulfoximine. *Biochem J*. 2000;349(3): 579–586.
- Maechler P., Jornot L., Wollheim C.B.: Hydrogen peroxide alters mitochondrial activation and insulin secretion in pancreatic beta cells. *J Biol Chem*. 1999;274:27905–2791.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414:813–820.
- Evans J.L., Goldfine I.D., Maddux B.A., Grodsky G.M. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes*. 2003;52: 1–8.
- Boden G., Shulman G.I. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: Defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest*. 2002;32(3):14–23.
- Itani S.I., Ruderman N.B., Schmedier F., Boden G. Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and I β -alpha. *Diabetes*. 2002;51:2005–2011.
- Magalang UJ, Rajappan R., Hunter MG et al. Adiponectin inhibits superoxide generation by human neutrophils. *Antioxid Redox Signal*. 2006;8:2179–2186.

29. Bays H., Mandarino L., Defronzo R.A. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89:463–478.
30. Yudkin J.S., Kumari M., Humphries S.E., Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis.* 2000;148:209–214.
31. Yudkin J.S., Stehouwer C.D., Emeis J.J., Coppack S.W. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999;19:972–978.
32. Hak A.E., Stehouwer C.D., Bots M.L. et al. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999;19:1986–1991.
33. Festa A., D'Agostino R Jr., Howard G. et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation.* 2000;102:42–47.
34. Hansson G.K. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arteriosclerosis.* 1989;9:567–578.
35. Pickup J.C., Mattock M.B., Chusney G.D., Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia.* 1997;40:1286–1292.
36. Hoekstra T., Geleijnse J.M., Schouten E.G., Kok F.J. et al. Relationship of C-reactive protein with components of the metabolic syndrome in normal-weight and overweight elderly. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2005;15:270–278.
37. Butler A.E., Janson J., Bonner-Weir S. et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52:102–110.
38. Donath M.Y., Gross D.J., Cerasi E., Kaiser N. Hyperglycemia-induced beta-cell apoptosis in pancreatic islets of *Psammomys obesus* during development of diabetes. *Diabetes.* 1999;48:738–744.
39. Alexandraki K., Piperi Ch., Kalofoutis Ch. et al. Inflammatory Process in Type 2 Diabetes The Role of Cytokines. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006;1084:89–117.
40. Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2003;112:1796–1808.
41. Xu H., Barnes G.T., Yang Q. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2003;112:1821–1830.
42. Wellen K.E., Hotamisligil G.S. Inflammation, stress, and diabetes. *J. Clin. Invest.* 2003;111:1111–1119.
43. Muddolo G., Smith U. The dysregulated adipose tissue: a connecting link between insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2006;16(1):35–38.
44. Mandrup-Poulsen T. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of IDDM. *Diabetologia.* 1996;39:1005–1029.
45. Eizirik D.L., Mandrup-Poulsen T. A choice of death—the signaltransduction of immune-mediated beta-cell apoptosis. *Diabetologia.* 2001;44:2115–2133.
46. Aarnes M., Schonberg S., Grill V. Fatty acids potentiate interleukin-1beta toxicity in the beta-cell line INS-1E. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002;296:189–193.
47. Yuan M., Konstantopoulos N., Lee J. et al. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta. *Science.* 2001;293:1673–1677.
48. Kim J.K., Kim Y.J., Fillmore J.J. et al. Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate. *J. Clin. Invest.* 2001;108:437–446.
49. Hotamisligil G.S., Arner P., Caro J.F. et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 1995;95:2409–2415.
50. Dandona P., Aljada A., Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol.* 2004;25:4–7.
51. Fernandez-Real J.M., Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr. Rev.* 2003;24:278–301.
52. Ruan H., Lodish H.F. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor-alpha. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003;14:447–455.
53. Senn J.J., Klover P.J., Nowak I.A. et al. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes. *J. Biol. Chem.* 2003;278:13740–13746.
54. Peraldi P., Spiegelman B.B. TNF-alpha and insulin resistance: summary and future prospects. *Mol. Cell. Biochem.* 1998;182:169–175.
55. Mohamed-Ali V., Goodrick S., Bulmer K. et al. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Am. J. Physiol.* 1999;277:971–975.
56. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993;259:87–91.
57. Arner P. Regional differences in protein production by human adipose tissue. *Biochem. Soc. Trans.* 2001;29:72–75.
58. Zhang H.H., Halbleib M., Ahmad F. et al. Tumor necrosis factor-alpha stimulates lipolysis in differentiated human adipocytes through activation of extracellular signal-related kinase and elevation of intracellular cAMP. *Diabetes.* 2002;51:2929–2935.
59. Stephens J.M., Pekala P.H. Transcriptional repression of the GLUT4 and C/EBP genes in 3T3-L1 adipocytes by tumor necrosis factor-alpha. *J. Biol. Chem.* 1991;266:21839–21845.
60. Hotamisligil G.S., Peraldi P., Budavari A. et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996;271:665–6.
61. Zeng M., Zhang H., Lowell C., He P. Tumor necrosis factor-alpha-induced leukocyte adhesion and microvessel permeability. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002;283:2420–2430.
62. Ashton A.W., Ware G.M., Kaul D.K., Ware J.A. Inhibition of tumor necrosis factor alpha-mediated NFkappaB activation and leukocyte adhesion, with enhanced endothelial apoptosis, by G protein-linked receptor (TP) ligands. *J. Biol. Chem.* 2003;278:11858–11866.
63. Patel J.N., Jager A., Schalkwijk C. et al. Effects of tumour necrosis factor-alpha in the human forearm: blood flow and endothelin-1 release. *Clin. Sci. (Lond.)* 2002;103:409–415.
64. Weber C., Negrescu E., Erl W. et al. Inhibitors of protein tyrosine kinase suppress TNFstimulated induction of endothelial cell adhesion molecules. *J. Immunol.* 1995;155:445–451.
65. Uzui H., Harpf A., Liu M. et al. Increased expression of membrane type 3-matrix metalloproteinase in human atherosclerotic plaque: role of activated macrophages and inflammatory cytokines. *Circulation* 2002;106:3024–3030.
66. Fard A., Tuck C.H., Donis J.A. et al. Acute elevations of plasma asymmetric dimethylarginine and impaired endothelial function in response to a high-fat meal in patients with type 2 diabetes. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000;20:2039–2044.
67. Kamimira D., Ishihara K., Hirano T. IL-6 signal transduction and its physiological roles: the signal orchestration model. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 2003;149:1–38.
68. Jones S.A., Horiuchi S., Topley N. et al. The soluble interleukin 6 receptor: mechanisms of production and implications in disease. *FASEB J.* 2001;15:43–58.
69. Pickup J.C. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:813–823.
70. Kolb H., Mandrup-Poulsen T. An immune origin of type 2 diabetes? *Diabetologia.* 2005;48:1038–1050.

71. Kristiansen O.P., Mandrup-Poulsen T. Interleukin-6 and diabetes, or the indifferent? *Diabetes*. 2005;54(2): 114–124.
72. Strassmann G., Fong M., Windsor S., Neta R. The role of interleukin-6 in lipopolysaccharide-induced weight loss, hypoglycemia and fibrinogen production, in vivo. *Cytokine*. 1993;5:285–290.
73. Wang B., Trayhurn P. Acute and prolonged effects of TNF- α on the expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocytes differentiated in culture. *Pflugers Arch*. 2006;452:418–427.
74. Suganami T., Nishida J., Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor α . *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:2062–2068.
75. Kumada M., Kihara S., Ouchi N. et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation*. 2004;109:2046–2049.
76. Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N. et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006;116:1784–1792.
77. Yamauchi T., Kamon J., Waki H. et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med*. 2001;7:941–946.
78. Ceddia RB, Somwar R., Maida A. et al. Globular adiponectin increases GLUT4 translocation and glucose uptake but reduces glycogen synthesis in rat skeletal muscle cells. *Diabetologia*. 2005;48:132–139.
79. Fu Y., Luo N., Klein RL, Garvey WT. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. *J Lipid Res*. 2005;46:1369–1379.
80. Stefan N., Vozarova B., Funahashi T. et al. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes*. 2002;51:1884–1888.
81. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999;100:2473–2476.
82. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. Adiponectin, adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*. 2000;102:1296–1301.
83. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. Adipocyte – derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*. 2001;103:1057–1063.
84. Arita Y., Kihara S., Ouchi N. et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, acts as a platelet-derived growth-factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common post-receptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation*. 2002;105:2893–2898.
85. Hattori Y., Suzuki M., Hattori K., Kasai K. Globular adiponectin upregulates nitric oxide production in vascular endothelial cells. *Diabetologia*. 2003;46:1543–1549.
86. Chen H., Montagnani M., Funahashi T. et al. Adiponectin stimulates nitric oxide production in vascular endothelial cells. *J Biol Chem*. 2003;278:45021–45026.
87. Kobayashi H., Ouchi N., Kihara S. et al. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Clin Res*. 2004;94:27–31.
88. Arita J., Kihara S., Ouchi N. et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257:79–83.
89. Hotta K., Funahashi T., Arita Y. et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1595–1599.
90. Mallamaci F., Zoccali C., Cuzzola F. et al. Adiponectin in essential hypertension. *J Nephrol*. 2002; 15: 507–511.
91. Adamczak M., Wiecek A., Funahashi T. et al. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2003;16:72–75.
92. Kazumi T., Kawaguchi A., Sakai K. et al. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. *Diabetes Care*. 2002;25:971–976.
93. Furuhashi M., Ura N., Hishiura K. et al. Blockade of renin-angiotensin system increases adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Hypertension*. 2003;42:76–81.
94. Furuhashi M., Ura N., Hishiura K. et al. Blockade of renin-angiotensin system increases adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Hypertension*. 2003;42:76–81.
95. Matsubara M., Maruoka S., Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *Eur J Endocrinol*. 2002;147:173–180.
96. Nishizawa H., Shimomura I., Kishida K. et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes*. 2002; 51: 2734–2741.
97. Herder Ch., Hauner H., Haastert B. et al. Hypoadiponectinemia and Proinflammatory State: Two Sides of the Same Coin? *Diabetes Care*. 2006;29:1626–1631.