

Иммунитет у больных сахарным диабетом 2 типа с сопутствующим метаболическим синдромом/ожирением. Сообщение 2. Роль адипоцитокинов (интерлейкина-6, фактора некроза опухолей альфа, лептина и адипонектина)

К.П. Зак*,
Б.Н. Маньковский,
С.В. Мельниченко,
И.Н. Кондрацкая,
В.В. Попова,
Я.А. Саенко,
Т.А. Семионова,
О.В. Корпачева-
Зиных,
Е.Н. Тронько,
О.В. Иванченко

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Исследован уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухолей альфа (ФНО α), лептина и адипонектина (АДН) в периферической крови (ПК) 3 групп больных (n=108): 1) с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа (СД2) (ИМТ=23,4 \pm 1,3 кг/м²), 2) с метаболическим синдромом (МС) (ИМТ=33,5 \pm 2,0 кг/м²) и 3) с СД2+МС (ИМТ=34,6 кг/м²). Контролем служили 40 «худых» (ИМТ=22,8 \pm 0,5 кг/м²) и «полных» (ИМТ=31,1 \pm 0,7 кг/м²) здоровых лиц. У больных СД2 без МС и ожирения имелся повышенный уровень ИЛ-6 и ФНО α , и сниженный уровень АДН без изменения содержания лептина в ПК. При МС отмечалось умеренное повышение содержания ИЛ-6 и ФНО α , выраженное снижение уровня АДН и высокое содержание лептина в ПК, особенно у женщин. Наиболее высокое содержание ИЛ-6 и ФНО α наблюдалось у больных СД2 с сопутствующим МС при пониженном уровне АДН в ПК и значительном повышении содержания лептина в ПК. У здоровых полных лиц без компонентов МС отмечалось также, в отличие от худых, повышение концентрации лептина и снижение концентрации АДН в ПК, но менее значительное, чем у больных с МС и СД2+МС. Следовательно, повышение уровня ИЛ-6 и ФНО α в ПК больных СД2 имеет двоякий характер: самостоятельный и обусловленный сопутствующим ожирением/МС. При СД2+МС происхо-

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: zdovado@ukr.net

© К.П. Зак, Б.Н. Маньковский, С.В. Мельниченко, И.Н. Кондрацкая, В.В. Попова, Я.А. Саенко, Т.А. Семионова, О.В. Корпачева-Зиных, Е.Н. Тронько, О.В. Иванченко

дит, по-видимому, суммирование обоих механизмов поступления этих адипокинов в циркуляцию. Повышение уровня лептина при СД2 является следствием одновременного наличия ожирения. Снижение содержания АДН при СД2 и МС указывает на то, что он выполняет в организме защитную противодиабетическую роль.

Ключевые слова: иммунитет, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, ожирение, адипокины, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-альфа, лептин, адипонектин.

В предыдущем сообщении [1] мы привели последние статистические данные о прогрессирующем росте количества больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) во всем мире, в том числе и в Украине, носящем характер пандемии, который сопровождается одновременным параллельным повышением количества лиц с избыточной массой тела или ожирением [2,3]. Исходя из этого, совместный Совет экспертов Всемирной (IDF) и Европейской (EASD) ассоциации по изучению диабета считают, что одной из неотложных задач диабетологии будущего является выяснение вопроса о взаимозависимости между величиной массы различных видов жировой ткани (ЖТ) в организме (бурой, белой, подкожной, абдоминальной и др.) и риском развития СД2 у человека, а также участия в этом механизме гормонов ЖТ – адипокинов [4].

Согласно современным представлениям, СД2 относится к заболеваниям воспалительной природы, в патогенезе которого ключевую роль играет хроническое низко-градиентное воспаление ЖТ [5-7]. В настоящее время установлено, что ЖТ является мощным эндокринным органом, а ожирение рассматривается как воспаление ЖТ, при котором резко увеличивается продукция и секреция провоспалительных адипоцитокинов, происходит дисрегуляция иммунной системы и тесно связанного с ней метаболизма (метафламация) [6,8]. Триггерами воспалительной реакции ЖТ часто являются чрезмерное и нерациональное питание и малоподвижный образ жизни. Полагают, что ассоциация низко-градиентного воспаления с провоспалительными цитокинами порождают нарушения в ЖТ, печени, мышцах, сосудистой системе и панкреатических островках Лангерганса, что вызывает инсулиновую резистентность (ИР) и метаболический синдром (МС), являющиеся факторами риска последующего развития клинически диагностируемого СД2, а также других жирово-обусловленных заболеваний (атеросклероза, гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечно-сосудистых нарушений), которые, в свою очередь, являются основной причиной смертности [9]. Однако пока количество публикаций, касающихся роли ожирения в механизмах развития

ИР и СД2 и участие в этом процессе различных видов адипокинов, чрезвычайно мало и они довольно дискуссионны [4,10].

В связи с этим, основной целью настоящей работы явилось сравнительное исследование уровня основных видов адипокинов: интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухолей альфа (ФНО α), адипонектина (АДН) и лептина у трех групп пациентов: больных СД2 с нормальной массой тела, метаболическим синдромом (МС) с ожирением и СД2+МС. Исследования проведены на тех же пациентах, у которых нами уже ранее исследовались другие показатели иммунитета, описанные в предыдущем сообщении [1].

Материалы и методы

Обследованы 108 пациентов обоего пола в возрасте от 30 до 60 лет, которые были распределены на 3 примерно одинаковые по полу и возрасту группы: 1 группа – больные с впервые выявленным СД2 с нормальной массой тела (ИМТ<25 кг/м²; 23,4 \pm 1,3 кг/м²) и отсутствием МС; 2 группа – пациенты с МС без наличия клинических признаков СД2 (ИМТ>25 кг/м²; 33,5 \pm 2,0 кг/м²); 3 группа – больные СД2 с сопутствующим МС (ИМТ>25 кг/м²; 34,6 \pm 1,2 кг/м²). Контрольную группу составили 40 здоровых лиц с нормогликемией, сопоставимых по полу и возрасту с обследуемыми больными, которые были разделены на две подгруппы: с нормальной массой тела (ИМТ<25 кг/м²; 22,8 \pm 0,5 кг/м²) и с избыточной массой тела, или ожирением (ИМТ>25 кг/м²; 31,1 \pm 0,7 кг/м²), но без наличия других компонентов МС.

В список обследуемых не включали пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и инсультом, злокачественными новообразованиями, острыми и хроническими воспалительными процессами. До обследования пациенты не принимали антигипергликемической, гиполипидемической и антигипертензивной терапии.

Диагноз СД2 устанавливали согласно рекомендациям комитета экспертов ВОЗ [Report of WHO Consultation, 1999], а МС – согласно критериям IDF и NCEP ATP III [11].

Оригінальні дослідження

Данные об антропометрическом исследовании: индекс массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ), уровне глюкозы и инсулина натощак, индексе НОМА-IR (по Matthews D.R. et al.) [12], а также содержании триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеидов различной плотности и артериальном давлении у здоровых лиц и обследуемых пациентов представлены в нашем предыдущем сообщении [1].

Содержание ИЛ-6, ФНО α , лептина и АДН в ПК определяли иммуноферментным методом с помощью спектрофотометра с вертикальным лучом «Starfax-3200» фирмы «Star» (США) и набора реактивов фирм «Diacolone» (Франция) и DRG (США).

Статистическую обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики с помощью стандартного пакета статистического расчета по программе Microsoft Excel. Достоверность различий средних величин определяли по парному критерию t Стьюдента. Различия считали достоверным при $p < 0,05$.

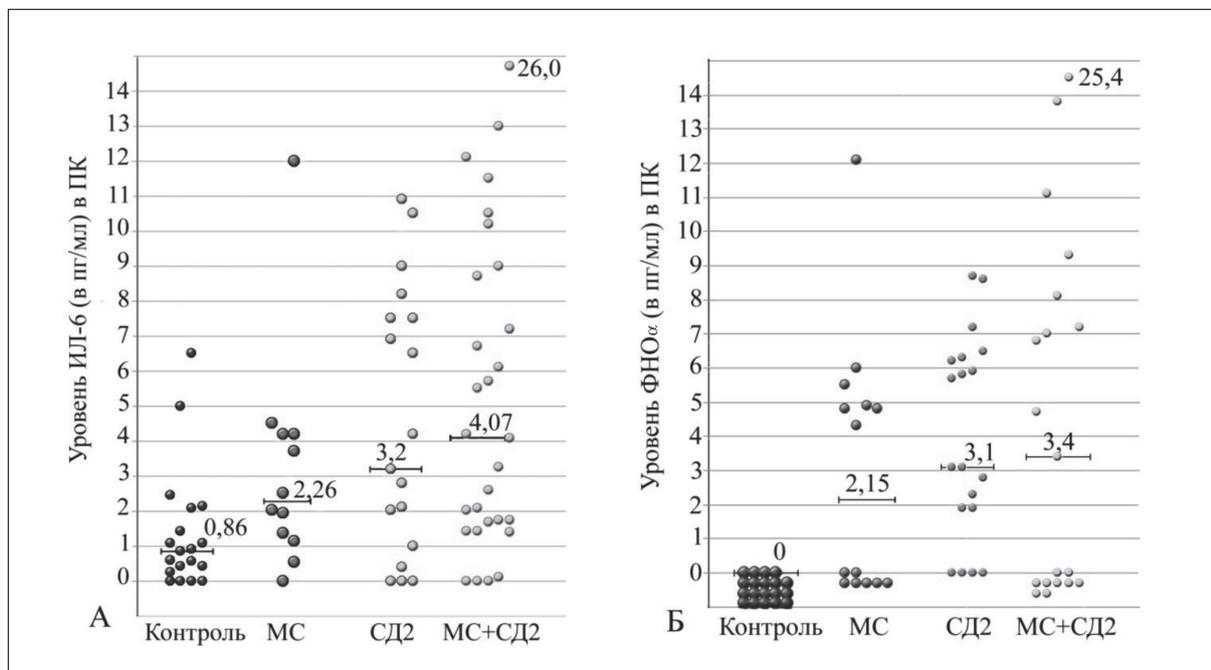
Результаты и их обсуждение

Исследования содержания адипокинов (ИЛ-6, ФНО α , лептина и АДН) были проведены у тех же больных (СД2, МС и СД2+МС) и здоровых лиц (контроль), у которых одновременно определялись и другие показатели иммунитета (лейкоцитарный состав ПК, иммунофенотип лимфоцитов

и их ультраструктура). Детальная клинико-иммунологическая характеристика была представлена нами ранее в сообщении 1 [1].

При исследовании содержания ИЛ-6, принадлежащего к главным макрофагальным провоспалительным и продиабетическим цитокинам, обладающим мощным иммуносупрессивным действием, участвующим в еще недостаточно изученных и сложных механизмах секреции и потребления инсулина различными типами тканей [13,14] нами, прежде всего, были обнаружены отчетливые индивидуальные колебания содержания этого адипокина в сыворотке ПК всех обследуемых групп пациентов и контроля (**рис. 1А**). Тем не менее, у больных СД2, МС и СД2+МС имелось выраженное повышение медианы содержания ИЛ-6 в крови по сравнению со здоровыми лицами. Наиболее значительное повышение концентрации ИЛ-6 в ПК наблюдалось у больных СД2, особенно у пациентов СД2, одновременно имеющих МС и ожирение. У трех лиц последней группы содержание ИЛ-6 в ПК достигало даже 12,2 – 26,0 пг/мл. Правда, у одного из таких больных имелась непролиферативная диабетическая ретинопатия, а у одного впоследствии развилась диабетическая нефропатия. Отчетливое повышение уровня ИЛ-6, но не такое значительное, как при одном СД2, наблюдалось также и у пациентов только с МС, у которых имелось выраженное ожирение (ИМТ=33,5 \pm 2,0 кг/м²).

Рисунок 1. Уровень ИЛ-6 (А) и ФНО α (Б) в ПК здоровых лиц, больных СД2, МС и СД2+МС



Следует также отметить, что в начале 2013 г. был опубликован мета-анализ уровня ИЛ-6 в ПК при предиабете и СД2, основанный на 10 приоритетных проспективных исследованиях, включающих 19 709 участников, из которых в 4 480 случаях возник СД2. Анализ данных показал, что у обследуемых, у которых развился СД2, имелось достоверное повышение уровня ИЛ-6 в ПК, по сравнению с лицами, у которых это заболевание не было диагностировано. Кроме того, было показано, что повышение уровня ИЛ-6 в ПК задолго предшествует развитию СД2 и может служить надежным маркером, предсказывающим риск развития заболевания. К сожалению, в этой работе отсутствуют данные о степени ожирения обследуемых пациентов, ввиду чего нельзя составить представление о влиянии избытка массы тела на повышение уровня ИЛ-6 при СД2 [15].

Следовательно, полученные нами данные наводят на мысль, что возрастание содержания ИЛ-6 в ПК у больных СД2 имеет самостоятельный характер, независимый от повышения уровня ИЛ-6 в результате ожирения. У больных СД2+МС происходит, по-видимому, суммирование эффектов двух различных механизмов поступления этого цитокина в циркуляцию, что согласуется с недавним обзором зарубежных публикаций [16].

При исследовании ФНО α , который также принадлежит к главным макрофагальным провоспалительным и проапоптотическим адипоцитокинам, обладающим широким спектром биологического действия и считающегося маркером низко-градиентного воспаления [17,18], отмечались, подобно ИЛ-6, значительные индивидуальные колебания концентрации ФНО α в ПК, вплоть до нулевых показателей у некоторых лиц во всех группах больных (**рис. 1Б**), что описано и другими авторами [19,20]. В то же время, ФНО α в сыворотке крови у здоровых лиц вовсе не определялся. Это, по-видимому, объясняется тем, что ФНО α обладает преимущественно апокринно-паракринным действием, т.е. оказывает локальное влияние на близлежащие клетки-мишени внутри органа и в меньшей степени поступает в циркуляцию, в отличие от ИЛ-6, действующего дистантно, как обычный гормон [21,22]. Вместе с тем, медиана изменения содержания ФНО α во всех трех группах больных была достоверно повышена: умеренно – у пациентов с МС (ИМТ=33,5 \pm 2,0 кг/м²), более значительно – при одном СД2 (ИМТ=23,4 \pm 1,3 кг/м²) и наиболее – при СД2+МС (ИМТ=34,6 \pm 1,2 кг/м²) (**рис. 1Б**). Причем, у трех больных с СД2+МС уровень

ФНО α в ПК достигал 11,2-25,4 пг/мл. В последующем у одного из этих больных развилась непролиферативная диабетическая ретинопатия, а у двух, с более продолжительным течением основного заболевания, – диабетическая нефропатия. Следовательно, характер повышения содержания ФНО α в ПК больных с впервые выявленным СД2 подобен наблюдаемому для ИЛ-6, т.е. носит самостоятельный характер и не зависит от возрастания, наблюдающегося при ожирении. У больных СД2+МС, по видимому, так же, как и в случае с ИЛ-6, происходит суммирование эффектов, специфичных для СД2 и МС/ожирения.

При определении содержания лептина, являющегося многофункциональным адипоцитоклином, принадлежащим к основным центральным регуляторам энергетического баланса и массы тела в организме и являющегося маркером ожирения [14,23] в ПК здоровых лиц, было выявлено гендерное различие, т.е. у женщин уровень лептина был значительно выше, чем у мужчин (14,5 \pm 2,3 против 6,1 \pm 3,3 нг/мл; $p < 0,01$; **рис. 2**), что согласуется с более ранними нашими работами [24,25] и данными других авторов [26,27]. В связи с этим, анализ полученных результатов при исследовании содержания лептина в ПК у здоровых лиц и больных проводился отдельно в зависимости от пола обследуемых. Наиболее высокое содержание лептина в сыворотке ПК наблюдалось у женщин с СД2+МС и с МС. Причем концентрация лептина в ПК у некоторых женщин с МС и МС+СД2 с особенно высоким ИМТ (35-40 кг/м²) достигала значительных цифр (82,5; 60,5 и 137,7 нг/мл). Между уровнем лептина в ПК и массой тела у женщин имелась прямая корреляция ($r=0,67$, $p < 0,05$). Содержание лептина в ПК у больных СД2 без МС не отличалось от таковой у лиц с нормальной массой тела (ИМТ<25 кг/м²). В то же время, у практически здоровых нормогликемических женщин с избыточным весом или ожирением (ИМТ>30 кг/м²) также наблюдали достоверное повышение содержания лептина в ПК по отношению к таковому у худых лиц (ИМТ<25 кг/м²).

Следовательно, полученные данные подтверждают предыдущие наши исследования [24] о том, что повышение концентрации лептина в ПК не связано с уровнем гликемии, а зависит от степени ожирения и, возможно, частично от других составных компонентов МС. Вместе с тем, здоровые лица с нормогликемией, но с повышенным уровнем лептина в ПК, должны быть отнесены к группе риска развития СД2.

При исследовании содержания АДН – един-

Оригинальні дослідження

Рисунок 2. Уровень лептина в ПК здоровых лиц (худых и полных), больных СД2, МС и СД2+МС. Различия достоверны ($p < 0,05$) * – у здоровых полных женщин по сравнению со здоровыми худыми женщинами; ^ – у женщин с МС и СД2+МС по сравнению со здоровыми полными женщинами

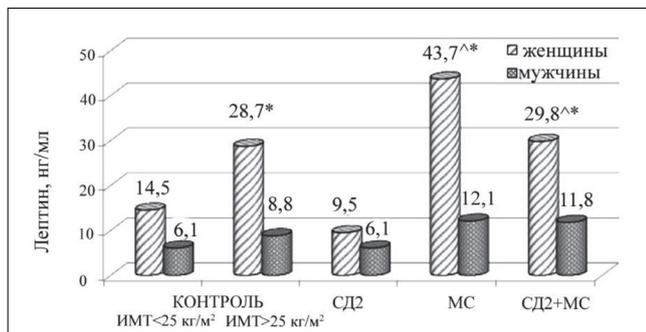
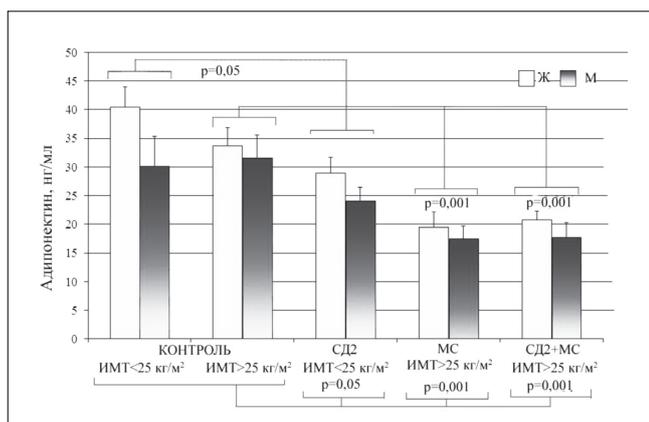


Рисунок 3. Содержание адипонектина в ПК здоровых лиц (контроль), больных СД2, МС и СД2 с сопутствующим МС



ственного среди адипоцитокинов, секретируемого только жировыми клетками, являющегося модулятором иммунитета и метаболизма, обладающего противовоспалительным антидиабетическим и антиатерогенным действием [28], было обнаружено, что, как у здоровых лиц с нормогликемией, так и у больных СД2, МС и СД2+МС имелись половые различия, т.е. более высокое содержание АДН в ПК женщин, чем у мужчин (рис. 3). Впро-

Таблица. Содержание адипонектина ($M \pm m$; нг/мл) в сыворотке крови здоровых людей, больных с впервые выявленным СД2, МС и СД2+МС

Пол	Контроль		СД2	МС	СД2+МС
	ИМТ<25 кг/м ²	ИМТ>25 кг/м ²			
Мужчины	30,13±10,4	31,53±7,96	24,15±4,63	17,45±5,45	17,79±4,95
Женщины	40,36±7,15	33,70±6,27	28,96±5,34	19,45±4,54	20,80±2,91
Мужчины+женщины	37,43±3,81	32,91±4,82	26,56±3,49	18,08±3,93	19,64±2,59
Вся группа	35,12±3,73				

чем, эти изменения были не столь значительны, чем для лептина. В отличие от всех предыдущих исследуемых адипоцитокинов, у больных СД2, МС и СД2+МС отмечалось достоверное уменьшение АДН в ПК. Так, среднее содержание АДН у общей группы больных СД2, по сравнению со средними данными общей контрольной группы, было снижено на 24,3%, ($p < 0,05$) (табл.).

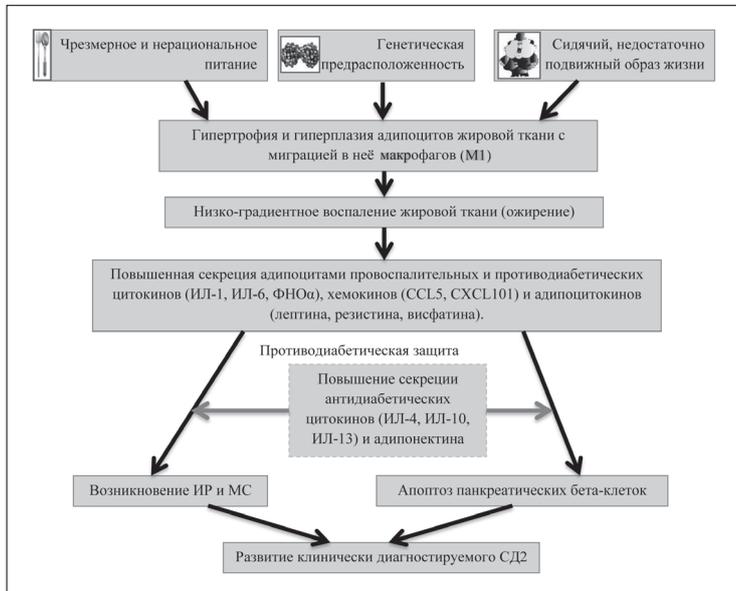
Еще одним подтверждением того, что для больных с впервые выявленным СД2 с нормальной массой тела (ИМТ=23,4±1,3 кг/м²) характерно более низкое, чем в норме, содержание АДН в ПК, является также сравнение показателей содержания АДН у этой группы больных с подгруппой здоровых худых лиц (ИМТ=22,8±0,5 кг/м²). Более значительное снижение уровня АДН в ПК (на 48 %; $p < 0,001$), наблюдалось у пациентов с МС (ИМТ=33,5±2,0 кг/м²), а также у больных с СД2+МС (ИМТ=34,6±1,2 кг/м²), т.е. на 44,1% ($p < 0,01$), по сравнению с данными всей контрольной группы, а также с подгруппой полных здоровых лиц с нормогликемией ($p < 0,001$, $p < 0,001$, соответственно) (рис. 3).

Следовательно, проведенные нами исследования согласуются с существующим мнением [28], что для больных СД2 характерен низкий уровень АДН в ПК, но степень его выраженности во многом зависит от сопутствующего МС, особенно ожирения, наблюдаемого у подавляющего числа больных СД2.

Роль АДН в патогенезе больных СД2 с МС/ожирением подтверждается еще и тем, что различные методы, приводящие к похудению больных СД2 (диета, фармацевтические препараты и бариатрическая хирургия), которые способствуют снижению веса и улучшению клинического состояния больных, сопровождается повышением у них уровня циркулирующего АДН [29].

Подытоживая все вышеприведенное, можно прийти к заключению, что для больных СД2 характерно повышение уровня провоспалительных адипоцитокинов ИЛ-6 и ФНО α в ПК, что подтверждает гипотезу о воспалительной (низкоградиентной) природе этого заболевания. Данное повышение ИЛ-6 и ФНО α имеет двойное происхождение: самостоятельное (независимое) и обусловленное сопутствующим ожирением/МС. При СД2, сопровождаемом

Рисунок 4. Участие различных адипоцитокинов в механизме развития сахарного диабета 2 типа



МС, происходит, по-видимому, суммирование обоих механизмов поступления ИЛ-6 и ФНО α в циркуляцию. Повышение уровня лептина в ПК у больных СД2 обусловлено, в основном, наличием избыточной массы тела, особенно у женщин. Содержание АДН в ПК больных СД2, в отличие от провоспалительных цитокинов, снижено, что согласуется с современной концепцией о том, что АДН выполняет в организме, подобно цитокинам ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-13, защитную противодиабетическую роль. Участие различных адипоцитокинов в механизме развития СД2 схематически представлено на **рис. 4**.

Таким образом, определение уровней ИЛ-6, ФНО α , лептина и АДН в периферической крови может быть использовано как маркер для предсказания риска развития СД2 у здорового человека, а при уже развившемся заболевании – для характеристики его особенностей, тяжести протекания и выбора вида терапии.

Список использованной литературы

1. Зак К.П., Маньковский Б.Н., Мельниченко С.В. и др. Иммунитет у больных сахарным диабетом 2 типа с сопутствующим метаболическим синдромом/ожирением. Сообщение 1. Лейкоцитарный состав крови, иммунофенотип лимфоцитов и ультраструктура нейтрофилов // Эндокринология. 2013, 18, № 1, 27-36.
2. Carnethon M.R. Can we out-run the diabetes epidemic? // Diabetologia. 2007, 50, 1113-1115.
3. Nolan J.J., Ferch K. Estimating insulin sensitivity and beta cell function: perspectives from the modern pandemics of obesity and type 2 diabetes // Diabetologia. 2012, 55, N 11, 2863-2867.
4. Eckel R.H., Kahn S.E., Ferrannini E. et al. Obesity and type 2

diabetes: What can be unified and what needs to be individualized // Diabetes Care. 2011, 34, N 6, 1424-1430.

5. Donath M.Y., Shoelson S.E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease // Nat. Rev. Immunol. 2011, 11, N 2, 98-107.
6. Gregor M.F., Hotamisligil G.S. Inflammatory mechanisms in obesity // Ann. Rev. Immunol. 2011, 29, 415-445.
7. Fernandez-Real J.-M., Pickup J.C. Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes // Diabetologia. 2012, 55, N 2, 273-278.
8. Hotamisligil G.S. Inflammation and metabolic disorders // Nature. 2006, 444, N 7121, 860-867.
9. Ouchi N., Ohashi N., Shibata R., Murohara T. Adipocytokines and obesity-linked disorders // Nagoya J. Med. Sci. 2012, 74, N 1-2, 19-30.
10. Lumeng C.N., Saltiel A.R. Inflammatory links between obesity and metabolic disease // J. Clin. Invest. 2011, 121, N 6, 2111-2117.
11. Lawlor D.A., Smith G.D., Ebrahim S. Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the British Women's Heart and Health Study // Diabetologia. 2006, 49, N 1, 41-48.
12. Matthews D.R., Hosker I.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // Diabetologia. 1985, 28, 412-419.
13. Allen T.L., Febbraio M.A. IL-6 as a mediator of insulin resistance: fat or fiction? // Diabetologia. 2010, 53, N 3, 399-402.
14. Зак К.П., Кондрацкая И.Н., Попова В.В. Гормоны жировой ткани – адипоцитокины при сахарном диабете и его осложнениях (обзор литературы и собственные данные) // Врачебное дело. 2010, № 5-6, 39-55.
15. Wang X., Bao W., Liu J. et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis // Diabetes Care. 2013, 36, N 1, 166-175.
16. Sattar N., McConnachie A., Shaper A.G. et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies // Lancet. 2008, 371, N 9628, 1927-1935.
17. Monroy A., Kamath S., Chavez A.O. et al. Impaired regulation of the TNF- α converting enzyme/tissue inhibitor of metalloproteinase 3 proteolytic system in skeletal muscle of obese type 2 diabetic patients: a new mechanism of insulin resistance in humans // Diabetologia. 2009, 52, N 10, 2169-2181.
18. Calle M.C., Fernandez M.L. Inflammation and type 2 diabetes // Diabetes Metab. 2012, 38, N 3, 183-191.
19. Norberg M., Weinehall L., Lindahl B., Eriksson J.W. Leptin, but not TNF alpha, interleukin-6 or CRP, is a prospective risk marker of type 2 diabetes independent of obesity // Diabetologia. 2002, 45, Suppl. 2, A-74.
20. Hrebicek J., Orel M., Lichnovska R. et al. Leptin and TNF- α in subcutaneous fat tissue and in serum of healthy volunteers and of persons with type 2 diabetes mellitus // Diabetologia. 2004, 47, Suppl. 1, A-195.
21. Arner P. Resistin: yet another adipokine tells us that men are not mice // Diabetologia. 2005, 48, N 11, 2203-2205.
22. Deng Y., Scherer P.E. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2010, 1212, E1-E19.
23. Farooqi I.S., O'Rahilly S. Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis // Am. J. Clin. Nutr. 2009, 89, 980-984.
24. Кондрацкая И.Н., Зак К.П., Маньковский Б.Н. и др. Уровень циркулирующего лептина в крови у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа // Укр. кардіол. журнал. 2009, № 2, 30-33.
25. Kondratskaya I., Zak K., Mankovsky B. Plasma level of leptin and adiponectin in patients with type 2 diabetes mellitus (TD2M) with and without metabolic syndrome (MS) // J. Diabetes. 2009,

Оригінальні дослідження

- 1, Suppl. 1, A172.
26. Tong J., Fujimoto W.Y., Kahn S.E. et al. Insulin, C-peptide, and leptin concentrations predict increased visceral adiposity at 5- and 10-year follow-up in nondiabetic Japanese Americans // *Diabetes*. 2005, 54, N 4, 985-990.
27. Schmidt M.I., Duncan B.B., Vigo A. et al. Leptin and incident type 2 diabetes: risk or protection? // *Diabetologia*. 2006, 49, N 9, 2086-2096.
28. Turer A.T., Scherer P.E. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications // *Diabetologia*. 2012, 55, N 9, 2319-2326.
29. Varady K., Tussing L., Butani S., Braunschweig C. Degree of weight loss reanired to improve adipokine concentrations and decrease fat cell size in severely obese women // *J. Diabetes*. 2009, 1, Suppl. 1, A-52.

Надійшла 29.01.2013

Імунітет у хворих на цукровий діабет 2 типу в поєднанні з супутнім метаболічним синдромом/ожирінням. Повідомлення 2. Роль адипоцитокінів (інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлин альфа, лептину і адипонектину)

К.П. Зак, Б.М. Маньковський, С.В. Мельниченко, І.М. Кондрацька, В.В. Попова, Я.А. Саєнко, Т.А. Семіонова, О.В. Корпачева-Зінич, К.М. Тронько, О.В. Фурманова

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Досліджено рівень інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фактора некрозу пухлин альфа (ФНПа), лептину та адипонектину (АДН) в периферичній крові (ПК) хворих (n=108) 3 груп: 1) з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) (ІМТ=23,4±1,3 кг/м²), 2) з метаболічним синдромом (МС) (ІМТ=33,5±2,0 кг/м²) і 3) ЦД2+МС (ІМТ=31,1±0,7 кг/м²). Контрольну групу склали 40 «худих» (ІМТ=22,8±0,5 кг/м²) і «повних» (ІМТ=31,1±0,7 кг/м²) здорових осіб. У хворих на ЦД2 без МС і ожиріння спостерігався підвищений рівень ІЛ-6 та ФНПа в ПК зі зниженням вмісту АДН без суттєвої зміни рівня лептину. У пацієнтів із МС відмічалось помірне підвищення рівня ІЛ-6 і ФНПа, виражене зниження рівня АДН і високий рівень лептину в ПК, особливо в жінок. Найвищий вміст ІЛ-6 і ФНПа спостерігався у хворих на ЦД2+МС при зниженому рівні АДН та одночасному підвищенні вмісту лептину. У здорових повних осіб із відсутністю МС відмічалось також, порівняно з худими особами, підвищення концентрації лептину та зниження вмісту АДН у ПК, але воно було значно меншим, ніж у хворих із МС і ЦД2+МС. Отже, підвищення рівня ІЛ-6 і ФНПа при ЦД2 має двоякий характер – самостійний та обумовлений присутністю МС/ожиріння. При ЦД2+МС відбувається, ймовірно, сумація обох механізмів надходження цих цитокінів до циркуляції. Під-

вищення рівня лептину у хворих на ЦД2 є наслідком одночасної наявності надмірної маси тіла. Зниження вмісту АДН вказує на те, що при ЦД2 та МС він виконує в організмі захисну антидіабетичну роль.

Ключові слова: імунітет, цукровий діабет 2 типу, метаболічний синдром, ожиріння, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин альфа, лептин, адипонектин.

Immunity in patients with type 2 diabetes mellitus in complex with concomitant metabolic syndrome/obesity. Communication 2. Role of adipocytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, leptin and adiponectin)

K.P. Zak, B.M. Mankovsky, S.V. Melnichenko, I.M. Kondratska, V.V. Popova, Ya.A. Sayenko, T.A. Semionova, O.V. Korpacheva-Zinych, K.M. Tronko, O.V. Furmanova

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Summary. The levels of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNFα), leptin and adiponectin (ADN) were investigated in the peripheral blood (PB) in 3 groups of patients (n=180): 1) with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM) (BMI=23.4±1.3 kg/m²), 2) with metabolic syndrome (MS) (BMI=33.5±2.0 kg/m²) and T2DM+MS (BMI=31.1±0.7 kg/m²). 40 «lean» (BMI=22.8±0.5 kg/m²) and «obese» (BMI=31.1±0.7 kg/m²) healthy individuals served as controls. The increased levels of IL-6 and TNFα in PB with decreased ADN content without significant changes in leptin were noted in patients with T2DM without MS and obesity. A moderate increase in IL-6 and TNFα, marked decreased ADN and high level of leptin in the PB, were observed in patients with MS, especially in women. The highest content of IL-6 and TNFα was observed in patients with T2DM+MS under low level of ADN and simultaneous increased leptin content. The increased leptin concentration and decreased ADN level in the PB were also noted in healthy obese individuals without MS, comparing to lean individuals, but it was significantly lower than in patients with MS and MS+T2DM. Thus, increased levels of IL-6 and TNFα in T2DM have a dual character – independent and conditioned by the presence of metabolic syndrome/obesity. It is obvious, that summary of both mechanisms for entering these cytokines in the circulation is occurred in T2DM+MS. Increased leptin level in patients with T2DM is the result of simultaneous presence of excess body weight. Decreased ADN level indicates that it performs the antidiabetic protective role on the body in T2DM and MS.

Keywords: immunity, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, obesity, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, leptin, adiponectin, peripheral blood.