

Рівень інтерлейкіну-1 β та його кореляційні взаємозв'язки у хворих на цукровий діабет 2 типу з неалкогольною жировою хворобою печінки

Г.П. Михальчишин,
П.М. Боднар,
Н.М. Кобиляк

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Резюме. У статті розглянуто зміни сироваткового рівня інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) та визначено його асоціативні зв'язки з антропометричними параметрами та метаболічним профілем у хворих на ЦД 2 типу залежно від наявності неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Згідно з отриманими результатами, максимальна концентрація цитокіну виявлена у хворих на НАЖХП із підвищеним рівнем трансаміназ – 47,09 \pm 17,86 пг/мл, і є достовірно вищою, ніж в інших групах ($p < 0,001$). У пацієнтів із НАЖХП та нормальним значенням печінкових ферментів порівняно з контрольною групою відмічено тенденцію до зростання ІЛ-1 β (33,71 \pm 12,8 проти 26,84 \pm 10,85 пг/мл, $p = 0,078$). У кореляційно-регресійному аналізі незалежними детермінантами, асоційованими з рівнем ІЛ-1 β , були ожиріння та інсулінорезистентність в усіх групах обстежуваних хворих. У хворих із НАЖХП порівняно з контрольною групою додатково простежувався асоціативний зв'язок із рівнем тригліцеридів та ліпопротеїдів високої щільності, а в групі з високими трансаміназами – з АЛТ.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, інтерлейкін-1 β , інсулінорезистентність, ожиріння.

Цукровий діабет (ЦД) є одним із поширених захворювань людини і складає 6-7% всієї популяції. За даними Центру медичної статистики МОЗ України, на початок 2012 року було зареєстровано 1 313 335 хворих на ЦД, із них приблизно 90-95% – пацієнти з ЦД 2 типу (ЦД2).

ЦД2 є багатофакторним і гетерогенним за-

хворюванням генетичної природи, в основі якого лежить інсулінорезистентність (ІР) та дисфункція β -клітин острівців Лангерганса [1]. Він патогенетично тісно пов'язаний із метаболічним синдромом (МС), характерними ознаками якого є дисліпідемія, ожиріння, артеріальна гіпертензія та ІР. МС сьогодні розцінюється як предіабет – патологічний стан, у надрах якого зароджується ЦД2 [2].

Довгий час інтегральним змінам з боку печінки, які виникають при МС та ЦД2, не надавалося особливого значення. Проте в роботах

* адреса для листування (Correspondence): Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна.
e-mail: zdovado@ukr.net

вітчизняних і зарубіжних дослідників було показано, що порушення ліпідного та вуглеводного обміну мають системний характер і в обов'язковому порядку супроводжуються порушенням функції печінки. У 2003 році Американською Асоціацією клінічних ендокринологів неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) була визнана невід'ємним компонентом МС [3].

У 1980 р. J. Ludwig вперше описав картину ураження печінки, подібну до змін при алкогольному гепатиті, в осіб, які не вживали гепатотоксичних доз алкоголю [4]. Подальша розробка цієї проблеми дозволила виявити тісний зв'язок НАЖХП з ожирінням, зокрема з вісцеральним, ІР та ЦД2. В її розвитку простежуються стадії стеатозу печінки, стеатогепатиту (НАСГ), фіброзу та стеатогенного цирозу [5].

Останнім часом дослідники дедалі більше уваги приділяють вивченню механізмів трансформації стеатозу в стеатогепатит. Вважається, що підвищений синтез прозапальних цитокінів та оксидативний стрес із генерацією в гепатоцитах, перевантажених жирними кислотами, активації перекисного окиснення ліпідів і зростання кількості реактивних форм кисню викликають запалення, некроз і розвиток фіброзу в паренхімі печінки [6,7].

Довгий час роль прозапальних цитокінів ІЛ-1 α та ІЛ-1 β у патогенезі стадій НАЖХП була нез'ясованою. Проте, у 2011 році Камарі та співавт. продемонстрували на експериментальних моделях діет-індукованого неалкогольного стеатогепатозу та НАСГ підвищення експресії ІЛ-1 α та ІЛ-1 β у печінці [8]. Автори відмітили, що в ІЛ-1 α -/- дефіцитних мишей, незважаючи на значно менші запальні зміни, спостерігалось підвищене відкладання холестерину в печінці і збільшення його концентрації в плазмі крові. Це дало можливість припустити, що накопичення ліпідів і запально-некротичні зміни є не обов'язковими паралельними детермінантами в патогенезі та прогресуванні НАЖХП. Ця гіпотеза також узгоджується зі спостереженнями інших авторів, які продемонстрували, що в деяких випадках запальні зміни можуть передувати стеатогепатозу, а також власне жирова дистрофія печінки носить доброякісний характер без подальшого запалення [9]. Прозапальні цитокіни сімейства ІЛ-1 відіграють ключову роль у розвитку запальних змін у паренхімі печінки, оскільки в ІЛ-1 α / β -/- дефіцитних мишей спостерігався протекторний ефект від діет-індукованого стеатогепатозу та стеатогепатиту і спостерігався низький рівень мРНК генів, які відповідають за розвиток запальних змін (цитокінів ІЛ-6, ФНП- α та хемокіну CXCL1), та

прогресування НАСГ у фіброз.

Нами проведено дослідження за типом «випадок-контроль» із метою вивчення сироваткового рівня ІЛ-1 β та його асоціативних зв'язків з антропометричними параметрами та метаболічним профілем у хворих на ЦД 2 залежно від наявності НАЖХП.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось на базі Київського міського клінічного ендокринологічного центру. Критеріями включення хворих були вік понад 18 років, згода хворого на дослідження, наявність ЦД2 та НАЖХП.

Діагноз НАЖХП виставляли згідно з рекомендаціями Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) та Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD) на основі клінічного аналізу захворювання, показників ліпідного та вуглеводного обміну, активності АЛТ, АСТ та ехографічного обстеження [10].

Усі хворі, які брали участь у дослідженні, не зловживали алкоголем, не мали ознак хронічного вірусного гепатиту, асоційованого з HBV-, HCV-, HDV-інфекціями; автоімунного і медикаментозного гепатитів. До групи обстеження не включали пацієнтів із хворобою Коновалова-Вільсона, ідіопатичним гемохроматозом, вродженою недостатністю 1-антитрипсину.

Під нашим спостереженням було 85 хворих. Контрольну групу склали 25 (29,41%) хворих на ЦД2 без НАЖХП, середній вік склав 53,57 \pm 7,16, тривалість ЦД – 5,0 \pm 2,81 року. Основну групу склали 60 (70,59%) хворих на ЦД2 з наявністю НАЖХП, яких залежно від рівня трансаміназ було розподілено на 2 підгрупи: до першої увійшли 32 (53,3%) хворих із НАЖХП та нормальним рівнем трансаміназ, середній вік хворих склав 53,27 \pm 8,39 року, тривалість ЦД – 5,97 \pm 3,88 року, до другої – 28 (46,7%) хворих із НАЖХП та підвищеним рівнем печінкових ферментів, середній вік пацієнтів – 51,5 \pm 10,92 року, тривалість ЦД – 7,31 \pm 3,95 року.

Схема обстеження пацієнтів включала вимір антропометричних параметрів, проведення біохімічних, імуноферментних та інструментальних методів дослідження, які дозволили оцінити функціональний стан печінки та метаболічний профіль хворих.

Визначали рівень загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і тригліцеридів (ТГ). Вміст холестерину в складі ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) обчислювали за формулою W.T. Friedewald:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,22).$$

Таблиця 1. Показники антропометричних, клінічних та лабораторних показників в обстежуваних хворих (M±SD)

Показник	Контроль (n=25)	p ₁	p ₂	НАЖХП із нормальним рівнем трансаміназ (n=32)	НАЖХП із підвищеним рівнем трансаміназ (n=28)	p ₃	P
Тривалість ЦД, роки	5,0±2,81	–	–	5,97±3,88	7,31±3,95	–	0,068
ІМТ, кг/м ²	30,58±3,09	0,003	<0,001	35,92±7,24	39,1±7,89	0,065	<0,001
АЛТ, Од/л	27,43±5,14	0,746	<0,001	28,35±8,4	59,32±15,39	<0,001	<0,001
АСТ, Од/л	23,92±7,0	0,105	<0,001	28,31±7,61	53,75±14,01	<0,001	<0,001
Інсулін, мкОд/мл	12,32±5,57	0,109	<0,001	15,62±7,77	19,98±8,92	0,030	0,002
Глюкоза, ммоль/л	8,17±2,43	–	–	9,45±3,36	9,26±2,96	–	0,246
НОМА-IR	4,41±2,65	0,023	<0,001	6,11±2,52	8,13±3,07	0,006	<0,001
ЗХС, ммоль/л	5,99±0,62	–	–	6,11±0,96	6,49±0,70	–	0,063
ТГ, ммоль/л	2,05±0,52	0,035	0,001	2,71±1,5	3,11±1,11	0,193	0,005
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,91±0,23	0,040	0,001	1,21±0,67	1,39±0,5	0,172	0,005
ЛПВЩ, ммоль/л	1,6±0,24	0,049	0,001	1,43±0,32	1,31±0,37	0,131	0,005
ЛПНЩ, ммоль/л	3,46±0,55	–	–	3,48±1,04	3,81±1,02	–	0,290

Примітки: p – оцінка достовірності різниці між досліджуваними групами, розрахована з використанням однофакторного дисперсійного аналізу (One-Way ANOVA);

p_{1,3} – для парних порівнянь використано апостеріорний тест (Posthoc LSD test);

p₁ – різниця між контрольною групою та НАЖХП із нормальними рівнями трансаміназ;

p₂ – різниця між контрольною групою та НАЖХП із підвищеними рівнями трансаміназ;

p₃ – різниця між НАЖХП із нормальними та підвищеними рівнями трансаміназ.

Вірогідною вважалася різниця при значенні p<0,05.

Концентрацію холестерину в складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) визначали за значенням співвідношення ТГ/2,22.

Оцінка рівня ІР проводилась за допомогою структурної математичної моделі на основі визначення концентрації глюкози плазми та інсуліну натще із визначенням індексу НОМА-IR за формулою: $НОМА-IR = \text{імунореактивний інсулін (мкОд/мл)} \times \text{глюкоза плазми натще} / 22,5$

Концентрацію прозапального цитокіну ІЛ-1β визначали імуноферментним методом із використанням комерційних тест-систем «Протеїновий контур» (Росія). Збір крові для дослідження (5 мл) проводили натщесерце зранку. Визначення рівнів досліджуваних цитокінів у кожному зразку проводили одночасно.

Статистичний аналіз виконували за допомогою стандартного пакету програм SPSS версії 20.0 та Microsoft Excel. Кількісні зміни представлено у вигляді середньої величини та її стандартного відхилення (M±SD), якісні – у %. Для перевірки гіпотези про нормальний розподіл використовували одновибірковий тест Колмогорова-Смірнова. Для оцінки відмінності кількісних показників використовували однофакторний дисперсійний аналіз (One-Way ANOVA). Для оцінки вірогідності різниці концентрації ІЛ-1β між різними групами використовували апостеріорний критерій найменшої достовірної різниці (Posthoc LSD test). Для оцінки достовірності гендерних відмінностей використовували критерій t Стьюдента для незалежних вибірок. При аналізі якісних змінних застосовували критерій χ^2 .

Для виявлення зв'язків рівня ІЛ-1β із різними показниками проводили кореляційний аналіз за Пірсоном. Встановлення незалежних зв'язків між ІЛ-1β та різними параметрами після корекції за віком, статтю та ІМТ проводили за допомогою часткової кореляції Пірсона та множинного регресійного аналізу. Рівень значущості вважали достовірним при p<0,05.

Результати та їх обговорення

Дані обстеження представлено в таблиці 1. Групи хворих, включені в дослідження, були однотипними за віком та статтю. Між обстежуваними групами не спостерігалось статистично достовірної різниці за тривалістю ЦД2 (p=0,068). Найвища тривалість ЦД2 спостерігалась у хворих НАЖХП і підвищеним рівнем печінкових ферментів.

Ми виявили підвищення рівня ІЛ-1β у сироватці крові у хворих на НАЖХП із високим рівнем трансаміназ порівняно з нормальним їх значенням (p<0,001) та контрольною групою (p<0,001) (рис.). У хворих на НАЖХП та нормальним значенням печінкових ферментів порівняно з пацієнтами з ЦД2 без НАЖХП виявлено лише тенденцію до зростання цитокіну (p=0,078).

Miura et al. на моделі метіонінхолін-дефіцитного експериментального НАСГ продемонстрували, що підвищення рецепції ІЛ-1β опосередковано активацією рецепторів вродженого імунітету TLR9 (Toll-like receptor 9). Існує два альтернативних механізми активації TLR9. У якості екзогенного ліганда може виступа-

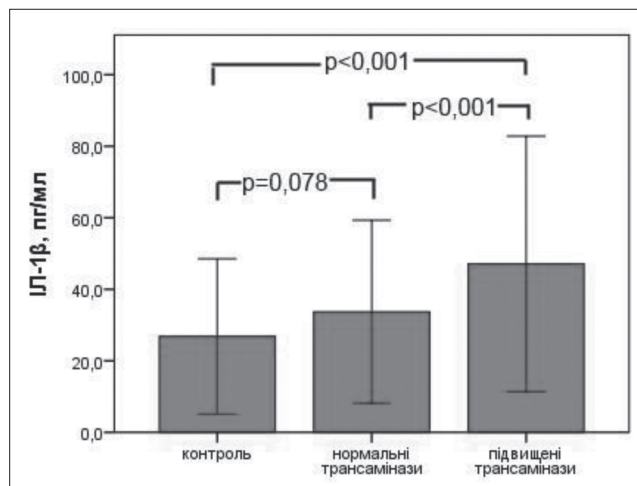
ти підвищена концентрація ліпополісахариду бактеріальної стінки (ЛПС, ендотоксин), яка спостерігається в крові внаслідок дисрегуляції бар'єрної функції та порушення проникності кишкової стінки при синдромі надлишкового бактеріального росту (SIBO-синдром) [11], а ендогенного – денатурована ДНК, яка вивільнюється внаслідок ушкодження гепатоцитів [12]. ІЛ-1 β синтезується в підвищеній кількості клітинами Купфера, що веде до накопичення тригліцеридів у гепатоцитах у результаті надмірної експресії гена діацилгліцерин-О-ацилтрансферази 2-го типу (ДГАТ2). Накопичення ліпідів у гепатоцитах призводить до інактивації NF- κ B та загибелі гепатоцитів у відповідь на ІЛ-1 β . ІЛ-1 β індукуює синтез стелатними клітинами профіброгенних факторів, таких як тканинний інгібітор матриксної металопротеїнази-1 та колагену 4-го типу, що провокує розвиток фіброзу [13].

Ожиріння характеризується підвищеною експресією в жировій тканині цитокінів сімейства ІЛ-1, серед яких частина має виражену прозапальну активність – ІЛ-1 α , ІЛ-1 β та ІЛ-18, а інші є протизапальними медіаторами – антагоніст рецептора ІЛ-1 (ІЛ-1Ra) та ІЛ-37 [9]. На експериментальних моделях генетично-детермінованого та індукованого дієтою з високим вмістом жирів ожиріння в піддослідних тварин продемонстровано підвищення активності ІЛ-1 β . На думку Moschen et al., за умов патологічного ожиріння саме жирова тканина є основним джерелом ІЛ-1 β , оскільки його експресія значно вища в підшкірній/вісцеральній жировій тканині порівняно з печінкою [14].

За нашими даними, спостерігалось вірогідне збільшення поширеності ожиріння серед досліджуваних хворих. У контрольній групі ожиріння виявлено у 56,0% пацієнтів, у хворих із НАЖХП та нормальним рівнем трансаміназ – у 84,4%, а з підвищеним – у 85,7% випадків ($p=0,016$). В усіх обстежуваних групах відмічено підвищення середнього значення ІМТ. У контрольній групі він склав $30,58 \pm 3,09$ кг/м², що статистично вірогідно нижче порівняно з хворими на НАЖХП із нормальним ($p=0,003$) і підвищеним рівнем трансаміназ ($p<0,001$), де його значення відповідно склали $35,92 \pm 7,24$ та $39,1 \pm 7,89$ кг/м². Між цими підгрупами основної групи відмічено тенденцію до зростання ІМТ ($p=0,065$). Морбідне ожиріння (ІМТ ≥ 40 кг/м²) діагностовано лише у хворих із НАЖХП, причому за нормальної концентрації трансаміназ – у 18,8% проти 42,9% пацієнтів з їх підвищенням ($p<0,001$).

Цитокіни-члени сімейства ІЛ-1 беруть участь у метаболізмі глюкози та в розвитку ІР. Надмірне виділення ІЛ-1 β жировою тканиною

Рисунок. Рівень ІЛ-1 β в обстежуваних хворих



Дані представлено у вигляді $M \pm SD$.

Оцінка достовірності різниці між досліджуваними групами розрахована з використанням однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Для множинного порівняння використано апостеріорний тест (Posthoc LSD test).

в мишей з генетично детермінованим ожирінням та ІР контролює чутливість гепатоцитів до інсуліну [15]. ІЛ-1 β на транскрипційному рівні зменшує експресію субстрату інсулінового рецептора IRS-1 через ERK-залежні та незалежні механізми, тим самим провокуючи розвиток ІР [16]. Введення мишам із дієт-індукованим ожирінням нейтралізуючих анти-ІЛ-1 β антитіл ХОМА 052 призводило до підвищення чутливості периферичних тканин до інсуліну і покращення β -клітинної функції [17]. Лікування хворих на ЦД2 рекомбінантним людським ІЛ-1Ra покращує глікемічний контроль [18].

У нашому дослідженні спостерігалось зростання ІР паралельно з прогресуванням НАЖХП. Середні значення НОМА-ІР та інсулінемії були вищими у хворих із НАЖХП ($p<0,001$), а перевищення порогового значення індексу НОМА-ІР понад 3,0, що свідчить про резистентність до інсуліну, виявлено в 58,6% осіб контрольної групи проти 90,6% та 100% пацієнтів із НАЖХП та нормальним і підвищеним рівнем трансаміназ відповідно ($p=0,001$). У контрольній групі індекс НОМА-ІР дорівнював $4,41 \pm 2,65$, а в хворих на НАЖХП із нормальним значенням трансаміназ спостерігалось статистично достовірне збільшення цього показника до $6,11 \pm 2,52$ ($p=0,023$) та до $8,13 \pm 3,07$ ($p<0,001$) з їх підвищенням. В усіх групах ІЛ-1 β корелював з індексом НОМА-ІР незалежно від віку, статі та ІМТ. Зв'язок максимальної сили після корекції виявлений у хворих із НАЖХП та нормальним рівнем трансаміназ ($r=0,513$, $p=0,004$) (табл. 2).

Однією з лабораторних ознак ІР є гіперінсу-

Таблиця 2. Кореляційний аналіз рівня ІЛ-1 β з антропометричними, клінічними та лабораторними показниками

Показник	Контроль		НАЖХП із нормальним рівнем трансаміназ		НАЖХП із підвищеним рівнем трансаміназ							
	Вік	Стать	ІМТ	Тривалість ЦД	АЛТ	АСТ	Інсулін	НОМА-ІR	ЗХС	ТГ	ЛПВЩ	ЛПНЩ
Вік	-0,017 (0,934)	-	0,021 (0,907)	-	0,106 (0,593)	-						
Стать	0,203 (0,330)	-	0,176 (0,336)	-	-0,100 (0,612)	-						
ІМТ	0,512 (0,009)*	-	0,420 (0,017)*	-	0,446 (0,017)*	-						
Тривалість ЦД	-0,083 (0,694)	-0,136 (0,545)	-0,103 (0,576)	-0,109 (0,573)	-0,129 (0,514)	-0,228 (0,274)						
АЛТ	0,299 (0,146)	0,386 (0,076)	0,139 (0,446)	0,171 (0,375)	0,405 (0,032)*	0,170 (0,418)						
АСТ	0,210 (0,314)	0,068 (0,762)	0,142 (0,437)	0,129 (0,505)	0,265 (0,173)	0,232 (0,264)						
Інсулін	0,419 (0,037)*	0,291 (0,189)	0,521 (0,002)*	0,554 (0,002)*	0,329 (0,088)	0,287 (0,164)						
НОМА-ІR	0,579 (0,002)*	0,498 (0,018)*	0,450 (0,010)*	0,513 (0,004)*	0,396 (0,037)*	0,425 (0,034)*						
ЗХС	0,303 (0,140)	0,388 (0,074)	-0,104 (0,571)	-0,103 (0,597)	0,208 (0,289)	-0,068 (0,746)						
ТГ	0,131 (0,533)	0,154 (0,495)	0,371 (0,037)*	0,415 (0,025)*	0,417 (0,027)*	0,420 (0,036)*						
ЛПВЩ	-0,252 (0,224)	-0,193 (0,389)	-0,369 (0,038)*	-0,398 (0,032)*	-0,386 (0,043)*	-0,299 (0,146)						
ЛПНЩ	0,397 (0,050)*	0,450 (0,036)*	-0,186 (0,309)	-0,191 (0,320)	0,065 (0,743)	-0,185 (0,377)						

Примітки: дані представлено у вигляді r (p); * – кореляційний зв'язок статистично достовірний.

лінемія. Згідно з нашим дослідженням, статистично вірогідна кореляційна взаємодія після корекції за віком, статтю та ІМТ зберігалася між інсулінемією та ІЛ-1 β лише в групі хворих із НАЖХП та нормальним рівнем печінкових ферментів ($r=0,554$, $p=0,002$).

Дослідження ліпідного профілю у хворих продемонструвало певні особливості залежно від концентрації трансаміназ у хворих із НАЖХП (табл. 1). Нами відмічено тенденцію до зростання концентрації ЗХС ($p=0,063$) та ЛПНЩ ($p=0,290$) паралельно з прогресуванням НАЖХП та зниження ЛПВЩ ($p<0,001$) у пацієнтів паралельно з розвитком НАЖХП. Максимальне середнє значення рівня ліпідів виявлено в групі хворих із НАЖХП та підвищеним рівнем трансаміназ. Концентрація ТГ ($p=0,005$) та ЛПДНЩ ($p=0,005$) статистично достовірно зростала у хворих із НАЖХП порівняно з контрольною групою. Проте використання попарних порівнянь за допомогою апостеріорного тесту не виявило вірогідної різниці між їх концентрацією у хворих із НАЖХП залежно від рівня трансаміназ – $p=0,193$ для ТГ та $p=0,172$ для ЛПДНЩ. Ці закономірності пояснюють зв'язок дисліпідемії як провокуючого чинника прогресії неалкогольного стеатозу печінки, що свідчить про перевантаження гепатотів «жиром».

При кореляційному аналізі виявлено наявність слабкого зв'язку між ІЛ-1 β та ТГ в обох підгрупах хворих із НАЖХП, який зберігався після корекції за віком, статтю та ІМТ. У пацієнтів із підвищенням печінкових ферментів він був незначно виразнішим ($r=0,420$, $p=0,036$), ніж за нормального їх значення ($r=0,415$, $p=0,025$).

Невід'ємною складовою діабетичної дисліпідемічної триади є зниження ЛПВЩ. За на-

шими даними, спостерігається статистично вірогідна різниця між концентрацією ЛПВЩ в осіб контрольної групи порівняно з хворими з НАЖХП ($p=0,005$) та тенденція до його зниження залежно від рівня трансаміназ ($p=0,131$). ІЛ-1 β , незалежно від віку, статті та ІМТ, негативно корелює з рівнем ЛПВЩ ($r=-0,398$, $p=0,032$) лише в групі хворих із НАЖХП і нормальною концентрацією трансаміназ.

Для передбачення концентрації ІЛ-1 β були побудовані моделі за допомогою використання покрокової множинної регресії. В якості незалежних змінних були протестовані антропометричні та біохімічні параметри, які достовірно корелювали з рівнем ІЛ-1 β в одновимірному кореляційному аналізі (табл. 3).

У контрольній групі ІМТ та індекс НОМА-ІR були асоційовані з ІЛ-1 β (скоригований $R^2=0,394$). У групі хворих із НАЖХП та нормальним рівнем трансаміназ було побудовано 4 регресійні моделі для передбачення концентрації ІЛ-1 β . ІМТ був складовою кожною з них. Це свідчить про те, що саме жирова тканина є основним джерелом ІЛ-1 β , особливо за умови патологічного ожиріння. Іншими предикторами, які незалежно від ожиріння були асоційованими з ІЛ-1 β , є гіперінсулінемія (скоригований $R^2=0,378$), індекс НОМА-ІR (скоригований $R^2=0,354$), а також гіпертригліцеридемія (скоригований $R^2=0,244$) і зниження рівня ЛПВЩ (скоригований $R^2=0,232$). Для пацієнтів із НАЖХП та підвищеним рівнем трансаміназ було побудовано наступні регресійні моделі – АЛТ, НОМА-ІR і ЛПВЩ (скоригований $R^2=0,364$); ТГ, ЛПВЩ і АЛТ (скоригований $R^2=0,415$), а також ІМТ, ТГ і ЛПВЩ (скоригований $R^2=0,393$).

Оригінальні дослідження

Таблиця 3. Дані покрокового множинного регресійного аналізу з використанням в якості залежної змінної сироваткового ІЛ-1 β

Моделі	Коефіцієнт регресії	SE	Beta	P
Контроль				
Модель 1 (скоригований R ² =0,394)				
Константа	-19,25	17,41		
НОМА-ІR	1,862	0,692	0,456	0,013
ІМТ	1,239	0,594	0,354	0,049
НАЖХП із нормальним рівнем трансаміназ				
Модель 1 (скоригований R ² =0,378)				
Константа	-3,367	9,651		
Інсулінемія	0,811	0,234	0,492	0,002
ІМТ	0,679	0,251	0,384	0,011
Модель 2 (скоригований R ² =0,354)				
Константа	-8,685	10,532		
НОМА-ІR	2,374	0,733	0,468	0,003
ІМТ	0,776	0,256	0,439	0,005
Модель 3 (скоригований R ² =0,244)				
Константа	0,713	10,515		
ІМТ	0,699	0,277	0,395	0,017
ТГ	2,90	1,329	0,342	0,037
Модель 4 (скоригований R ² =0,232)				
Константа	27,903	14,372		
ІМТ	0,679	0,280	0,384	0,022
ЛПВЩ	-12,937	6,274	-0,326	0,048
НАЖХП із підвищеним рівнем трансаміназ				
Модель 1 (скоригований R ² =0,393)				
Константа	17,268	20,138	0,326	0,049
ІМТ	0,739	0,357	0,443	0,007
ТГ	7,075	2,418	-0,338	0,044
ЛПВЩ	-16,082	7,549		
Модель 2 (скоригований R ² =0,415)				
Константа	25,343	16,012		
ТГ	7,262	2,368	0,455	0,005
ЛПВЩ	-18,68	7,113	-0,393	0,015
АЛТ	0,398	0,172	0,344	0,030
Модель 3 (скоригований R ² =0,364)				
Константа	27,186	16,736		
АЛТ	0,396	0,180	0,341	0,038
НОМА-ІR	2,315	0,892	0,399	0,016
ЛПВЩ	-17,092	7,374	-0,359	0,029

Примітки: SE – стандартна похибка коефіцієнта регресії; R² – коефіцієнт детермінації.

Висновки

У хворих на ЦД2 паралельно з прогресуванням НАЖХП спостерігається підвищення рівня ІЛ-1 β . Максимальна концентрація виявлена у хворих на НАЖХП із підвищенням рівня трансаміназ ($p < 0,001$). За нормального значення печінкових ферментів відмічено лише тенденцію до його підвищення порівняно з контрольною групою ($p = 0,078$). У кореляційно-регресійному аналізі незалежними детермінантами в усіх групах обстежуваних хворих, асоційованими з ІЛ-1 β , були ожиріння та ІР. У хворих із НАЖХП порівняно з контрольною групою додатково відмічено асоціативний зв'язок із рівнем ТГ та ЛПВЩ, що свідчить про можливу роль ІЛ-1 β у розвитку дисліпідемії та прогресуванні атеросклеротичних змін у цієї когорти

хворих. ІЛ-1 β може відігравати певну роль у підтримці структурної цілісності печінки та у розвитку запально-некротичних змін, оскільки, лише в групі НАЖХП із підвищенням рівня трансаміназ – АЛТ незалежно асоційовано з його концентрацією.

Список використаної літератури

1. Боднар П.М., Михальчишин Г.П. Цукровий діабет типу 2: патогенез та лікування // Науковий вісник НМУ ім. О.О. Богомольця. 2009, №25, спецвипуск, 49-56. (Bodnar P.M., Mykhalchyshyn G.P. Type 2 diabetes mellitus: pathogenesis and treatment // Naukovy visnyk of O.O. Bohomolets Natl Medical University. 2009, N 25, special issue, 49-56).
2. Тронько М.Д., Лучицький Є.В., Паньків В.І. Ендокринні аспекти метаболічного синдрому // К.-Чернівці: Поліграфіст, 2005, 185. (Tronko M.D., Luchitsky Ye.V.,

- Pan'kiv V.I. Endocrine aspects of metabolic syndrome. Kyiv – Chernivtsi: Poligrafist, 2005. 185 p.).
- Боднар П.М., Михальчишин Г.П., Кобыляк Н.М. Неалкогольна жирова хвороба печінки у хворих на цукровий діабет типу 2: патогенез, діагностика та лікування (лекція) // Ендокринологія. 2012, 17, №1, 94-101. (Bodnar P.M., Mykhalchyshyn G.P., Kobyliak N.M. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: pathogenesis, diagnostics and treatment (lecture) // Endokrynologia. 2012, 17, N 1, 94-101).
 - Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // Mayo Clin Proc. 1980, 55, N 7, 434-438.
 - Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease // N. Engl. J. Med. 2002, 346, 1221-1231.
 - Day C.P. Pathogenesis of steatohepatitis // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2002, 16, N 5, 663-678.
 - Day C.P., James O.F. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? // Gastroenterology. 1998, 114, N 4, 842-845.
 - Kamari Y., Shaish A., Vax E. et al. Lack of interleukin-1alpha or interleukin-1beta inhibits transformation of steatosis to steatohepatitis and liver fibrosis in hypercholesterolemic mice // J Hepatol. 2011, 55, 1086-1094.
 - Tilg H., Moschen A.R. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis // Hepatology. 2010, 52, 1836-1846.
 - Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // Hepatology. 2012, 55, N6, 2005-2023.
 - Wu W.C., Zhao W., Li S. Small intestinal bacteria overgrowth decreases small intestinal motility in the NASH rats // World J. Gastroenterol. 2008, 14, 313-317.
 - Imaeda A.B., Watanabe A., Sohail M.A. et al. Acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice is dependent on Tlr9 and the Nalp3 inflammasome // J. Clin. Invest. 2009, 119, 305-314.
 - Miura K., Kodama Y., Inokuchi S. et al. Toll-like receptor 9 promotes steatohepatitis by induction of interleukin-1beta in mice // Gastroenterology. 2010, 139, 323-334.
 - Moschen A.R., Molnar C., Enrich B. et al. Adipose and liver expression of IL-1 family members in morbid obesity and effects of weight loss // Mol. Med. 2011, 17, N 7-8, 840-845.
 - Nov O., Kohl A., Lewis E.C. et al. Interleukin-1beta may mediate insulin resistance in liver-derived cells in response to adipocyte inflammation // Endocrinology. 2010, 151, 4247-4256.
 - Somm E., Cettour-Rose P., Asensio C. et al. Interleukin-1 receptor antagonist is upregulated during diet-induced obesity and regulates insulin sensitivity in rodents // Diabetologia. 2006, 49, 387-393.
 - Owyang A.M., Maedler K., Gross L. et al. XOMA 052, an anti-IL-1{beta} monoclonal antibody, improves glucose control and {beta}-cell function in the diet-induced obesity mouse model // Endocrinology, 2010, 151, 2515-2527.
 - Larsen C.M., Faulenbach M., Vaag A. et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 2007, 356, 1517-1526.

(Надійшла до редакції 2.07.2013)

Уровень интерлейкина-1 β и его корреляционные взаимосвязи у больных сахарным диабетом 2 типа с неалкогольной жировой болезнью печени

Г.П. Михальчишин, П.Н. Боднар, Н.Н. Кобыляк

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

Резюме: В статье рассмотрены изменения сывороточного уровня интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) и определены его ассоциативные связи с антропометрическими параметрами и метаболическим профилем у больных СД 2 типа в зависимости от наличия неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Согласно полученным результатам, максимальная концентрация цитокина обнаружена у больных НАЖБП с повышенным уровнем трансаминаз – 47,09 \pm 17,86 пг/мл, что статистически достоверно выше, чем в других группах ($p < 0,001$). У пациентов с НАЖБП и нормальным значением печеночных ферментов по сравнению с контрольной группой отмечена тенденция к росту ИЛ-1 β (33,71 \pm 12,8 против 26,84 \pm 10,85 пг/мл, $p = 0,078$). В корреляционно-регрессионном анализе независимыми детерминантами, ассоциированными с ИЛ-1 β , были ожирение и инсулинорезистентность во всех группах обследуемых больных. У больных с НАЖБП по сравнению с контрольной группой дополнительно отмечается ассоциативная связь с уровнем ТГ и ЛПВП, а в группе с высокими трансаминазами – с АЛТ.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, интерлейкин-1 β , инсулинорезистентность, ожирение.

Level of interleukin-1 β and its correlations in patients with type 2 diabetes with nonalcoholic fatty liver disease

G.P. Mykhalchyshyn, P.M. Bodnar, N.N. Kobyliak

O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv

Summary. The authors analyze changes in serum levels of interleukin-1 β (IL-1 β) and determine its associative relationships with anthropometric parameters and metabolic profile in patients with type 2 diabetes depending on the presence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Our results show that a maximum concentration of cytokine detected in NAFLD patients with elevated transaminases (47.09 \pm 17.86 pg/ml), which was significantly higher than for the other groups ($p < 0.001$). In NAFLD patients with a normal range of liver enzymes compared to the control group, we found a tendency to increasing IL-1 β (33.71 \pm 12.8 vs 26.84 \pm 10.85 pg/ml, $p = 0.078$). In all groups obesity and insulin resistance were independent determinants associated with IL-1 β in regression analysis. In patients with NAFLD compared to the control group we have further noted an association with HDL-C and TG levels, and in the group with elevated transaminases also with ALT.

Keywords: type 2 diabetes, nonalcoholic fatty liver disease, IL-1 β , insulin resistance, obesity.