

УДК [616.127-02:616.379-008.64]-056.52:57.083.3`175.8

Л.В. ЖУРАВЛЕВА, д. мед. н., профессор; Н.В. СОКОЛЬНИКОВА

/Харьковский национальный медицинский университет/

## Роль интерлейкина-1 $\beta$ в формировании диабетической кардиомиопатии у больных с повышенной массой тела

### Резюме

В эндокринологическом отделении КУОЗ «ОКБ-ЦЭМП и МК» обследованы 102 больных сахарным диабетом 2-го типа с сохраненной систолической функцией миокарда левого желудочка. Были определены индекс массы тела, окружность талии, окружность бедер, показатели углеводного, липидного обмена, а также концентрация интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ). Всем больным проведено эхокардиографическое исследование с определением диастолической функции миокарда левого желудочка в качестве маркера формирования диабетической кардиомиопатии. В результате статистического анализа выявлено повышение уровня ИЛ-1 $\beta$ , начиная с ранних этапов заболевания, а также непосредственное влияние этого цитокина на формирование диастолической дисфункции наряду с другими факторами.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, повышенная масса тела, интерлейкин-1 $\beta$ , диабетическая кардиомиопатия, диастолическая дисфункция

Сахарный диабет (СД) 2-го типа – один из важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Это влияние проявляется специфическими для диабета микроангиопатией, макроангиопатией, метаболическими нарушениями и диабетической автономной нейропатией [1].

При СД 2-го типа независимо от ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии развивается специфическое поражение миокарда – диабетическая кардиомиопатия, ранним признаком которой является диастолическая дисфункция (ДД) миокарда левого желудочка [2]. В результате воздействия инсулинорезистентности (ИР), гиперинсулинемии и гипергликемии нарушаются основные метаболические процессы в организме, включая обмен не только углеводов, но и жиров, белков, нарушаются рост и дифференцировка клеток, синтез ДНК, регуляция транскрипции генов и т.д. [3, 4]. В последние годы появились данные о том, что СД 2-го типа ассоциирован с дисбалансом некоторых цитокинов, в том числе повышением уровня интерлейкина 1 (ИЛ-1) [5]. Кроме того, активацию системы цитокинов, начиная с ранних этапов формирования синдрома ИР, некоторые ученые считают маркером тяжести и предиктором развития метаболических нарушений и ССЗ [6]. Поэтому в последние годы значительное внимание исследователей приковано к выяснению патофизиологической роли цитокинов в патогенезе СД 2-го типа и его осложнений [6, 7].

При сочетании СД 2-го типа с другими метаболическими нарушениями риск развития патологии миокарда повышается в несколько раз. У больных СД 2-го типа с избыточной массой тела дополнительный патогенетический вклад в формирование

ССЗ вносит губительное действие чрезмерного накопления жировой ткани и развивающегося в ней воспаления.

Избыточное накопление интраабдоминального жира ассоциируется с инфильтрацией жировой ткани макрофагами, и эти данные позволяют объяснить связь между ожирением и воспалением. Повышенная инфильтрация макрофагами связана с фиброзно-воспалительными очагами в печени и ИР у людей с повышенной массой тела [8]. При воспалении активация эндотелиальных клеток приводит к передаче сигналов между клетками, что способствует продукции ряда молекул адгезии, хемокинов и цитокинов, что, в свою очередь, привлекает лейкоциты и способствует их активации. Это приводит к адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам и повышенному пропитыванию моноцитами/макрофагами жировой ткани [9]. Известно, что ожирение ассоциируется со снижением инсулинсекреторной функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [9, 10]. Кроме того, установлено, что  $\beta$ -клетки имеют на мембране рецептор, который специфически связывает ИЛ-1 и отсутствует на других клетках островков. ИЛ-1 обладает широким спектром иммунологической и неиммунологической активности. Прежде всего, ИЛ-1 – это воспалительный цитокин, секреция которого увеличивается в ответ на воспалительные стимулы активированными клетками иммунной системы.

Известны два типа ИЛ-1 – ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , продукты двух различных генных локусов, расположенных во второй хромосоме человека. ИЛ-1 $\alpha$  остается внутри клетки или может находиться в мембранной форме, в незначительном количестве появляется во внеклеточном пространстве. ИЛ-1 $\beta$  синтезируется в активной

форме, функционирует в виде мембранной формы (в большей степени), а также играет роль внутриклеточного регулятора и растворимого биологически активного цитокина [11].

Провоспалительные цитокины исполняют важную роль на всех этапах развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Установлена тесная взаимосвязь между уровнями ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 с тяжестью клинических проявлений и активностью нейрогуморального фона у больных сердечной недостаточностью [12, 13]. В недавних исследованиях было показано, что ИЛ-1 $\beta$  может нарушать функцию сердечной мышцы у больных с ожоговым и септическим шоком [14], миокардитом [11], при сердечной недостаточности [15], а также при ИБС [16]. Согласно данным экспериментальных исследований ИЛ-1 $\beta$  подавляет сократительную способность миокарда *in vivo* при введении интактным животным и *in vitro* в моделях изолированного сердца, изолированных папиллярных мышцах и в культуре кардиомиоцитов, способствует ремоделированию левого желудочка, индуцирует апоптоз кардиомиоцитов. ИЛ-1 $\beta$  способен быстро подавлять потенциалзависимый кальциевый канал в кардиомиоцитах желудочка крыс и сократительную функцию миокарда [20].

ИЛ-1 $\beta$  в физиологических концентрациях подавляет уровень гена фосфоламбана, который является ключевым регулятором сократимости кардиомиоцитов; при экспериментальном вирусном миокардите, который приводит к развитию кардиомиопатии, наблюдается устойчивый рост экспрессии ИЛ-1 $\beta$ , сохраняющийся от острой к хронической стадии [14]. В недавних исследованиях было показано, что ИЛ-1 $\beta$  вызывает гипертрофию кардиомиоцитов путем индукции фетальных генов, а также влияет на структуру кардиомиоцитов путем активации провоспалительных Nlrp3-инфламмасом [18, 19].

Выявленную связь между дисфункцией  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и ИЛ-1 $\beta$ , с одной стороны, и повышенной экспрессией ИЛ-1 $\beta$  при патологии миокарда – с другой, а также данные, характеризующие излишнее накопление жировой ткани в качестве своеобразного воспалительного процесса, дают возможность предположить, что в развитии диабетической кардиомиопатии, возможно, принимает участие провоспалительный ИЛ-1 $\beta$ . Однако в настоящее время нет четких данных о роли повышенной экспрессии ИЛ-1 $\beta$  в развитии диабетической кардиомиопатии у больных с избыточной массой тела.

Поэтому **целью** данного исследования было определить степень влияния ИЛ-1 $\beta$  на развитие диастолической дисфункции миокарда левого желудочка у больных СД 2-го типа с повышенной массой тела.

## Материалы и методы исследования

Исследование было проведено в эндокринологическом отделении КУОЗ «ОКБ-ЦЭМП и МК» г. Харьков. Были обследованы 102 больных СД 2-го типа с давностью диабета от 1 до 9 лет средней тяжести без тяжелых диабетических осложнений, возраст которых составил от 35 до 65 лет. Двадцать практически здоровых лиц соответствующего возраста были включены в контрольную группу.

При объективном обследовании у больных и лиц контрольной группы определяли массу тела, рост, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса (кг)} / \text{рост (м)}^2.$$

Тип распределения жировой ткани определяли как соотношение окружности талии к окружности бедер (индекс ОТ/ОБ).

Согласно плану обследования у всех больных определяли содержание глюкозы сыворотки глюкозооксидазным методом Сомоджи-Нельсона по стандартной методике; уровень гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) – кинетическим методом с помощью набора реактивов «DAC-Spectro Med»; общего холестерина (ОХ) – ферментативно-фотометрическим методом с помощью набора «DAC-Spectro Med»; триглицеридов (ТГ) – ферментативно-фотометрическим методом с помощью набора «DAC-Spectro Med»; холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) – ферментативно-фотометрическим методом с помощью набора «DAC-Spectro Med»; холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) – рассчитывали по формуле Фридвальда. Уровень ИЛ-1 $\beta$  определяли иммуноферментным методом с помощью набора реактивов «Вектор-Бест». Эхокардиографическим методом по общепризнанной методике в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [20] и Американского кардиографического общества [21] определяли показатели ДД: максимальный пик диастолического наполнения во время быстрого наполнения левого желудочка E, максимальный пик диастолического наполнения левого желудочка во время систолы левого предсердия A, отношение E/A, время замедления кровотока раннего диастолического наполнения Dt. В исследование были включены больные с показателями фракции выброса миокарда левого желудочка >50%.

Обследованные больные в результате классификации методами кластерного анализа были распределены на две группы, различающиеся степенью ДД и выраженностью клинических проявлений. Используя метод деревьев классификации, авторы выявили, что пороговым значением деления на группы является ИМТ 28,47 кг/м<sup>2</sup>. При значениях ИМТ <28,47 кг/м<sup>2</sup> и систолического артериального давления (АД) ниже 150 мм рт.ст. больного относили к 1-й группе (n=38). Ко 2-й группе относили больных с ИМТ >28,47 кг/м<sup>2</sup> и средним гемодинамическим АД выше 97,38 мм рт.ст. (n=64) [22].

Корреляционный анализ проводили с использованием лицензированной программы Statistica 6,0 между всеми исследуемыми показателями в соответствии с законом распределения.

В ходе клинического исследования придерживались предусмотренных в таких случаях мер безопасности для здоровья пациента, защиты его прав, человеческого достоинства и морально-этических норм в соответствии с принципами Хельсинкской декларации прав человека, Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине, соответствующих законов Украины.

## Результаты и их обсуждение

Уровень ИЛ-1 $\beta$  был достоверно выше у больных 2-й группы по сравнению с 1-й и контрольной группами. Однако повышение

**Таблиця 1.** Средние значения клинко-лабораторных показателей в группах

Исследуемый показатель	Контрольная группа (n=20)	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=64)
Возраст, лет	51,3±1,7	51,45±0,98	53,05±0,74
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,73±0,29	25,42±0,51	33,6±0,69*/**
ОТ/ОБ	0,82±0,017	0,84±0,01	0,91±0,01*/**
Глюкоза сыворотки крови, ммоль/л	5,5±0,1	9,92±0,6*	9,61±0,3*
HbA <sub>1c</sub> , %	4,92±0,048	8,11±0,3*	8,45±0,23*
ОХ, ммоль/л	4,06±0,05	4,58±0,16	5,68±0,18*/**
ТГ, ммоль/л	1,3±0,035	1,54±0,05*	1,87±0,05*/**
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,39±0,02	1,2±0,02*	1,19±0,025*
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,01±0,045	2,65±0,16*	3,62±0,174*/**
ИЛ-1β, пг/мл	8,12±0,24*	11,34±0,25*	14,76±0,28*/**

Примечания: ИМТ – индекс массы тела, ОТ/ОБ – окружность талии/ окружность бедер, HbA<sub>1c</sub> – гликозилированный гемоглобин, ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ИЛ-1β – интерлейкин-1бета; \* – достоверно (p<0,05) отличается от контрольной группы, \*\* – достоверно (p<0,05) отличается от 1-й группы и группы контроля.

**Таблиця 2.** Маркеры диастолической дисфункции в группах исследования

Значения диастолической функции	Контрольная группа (n=20)	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=64)
A, мс	0,53±0,022	0,66±0,02*	0,7±0,013*
E, мс	0,71±0,01	0,61±0,009*	0,55±0,006*/**
МК, E/A	1,4±0,075*	0,93±0,04*	0,82±0,022*/**
DT, мс	182,2±3,68*	232,47±3,54*	239,75±2,25*

Примечания: A – максимальный пик диастолического наполнения левого желудочка во время систолы левого предсердия, E – максимальный пик диастолического наполнения во время быстрого наполнения левого желудочка, DT – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения; \* – достоверно (p<0,05) отличается от контрольной группы, \*\* – достоверно (p<0,05) отличается от 1-й группы и группы контроля.

экспрессии провоспалительного ИЛ-1β было значимым уже у больных 1-й группы и достоверно отличалось от средних показателей этого цитокина в контрольной группе. При сравнении полученных клинко-лабораторных данных авторы обнаружили достоверные различия средних показателей в выделенных группах не только в сравнении с группой контроля, но и среди больных 1-й и 2-й групп (табл. 1).

У больных 1-й, 2-й и контрольной групп также были выявлены различия в показателях диастолической функции. Так, значение маркера ДД отношения E/A в 1-й группе составило 0,93±0,04, во 2-й группе – 0,82±0,022, в контрольной – 1,4±0,075. Значение DT составило 232,47±3,54 мс в 1-й группе; 239,75±2,25 мс – во 2-й; 182,2±3,68 мс – в контрольной. Подробнее маркеры ДД и различия в группах между ними описаны в таблице 2.

При исследовании корреляционных связей между ИЛ-1β и значениями диастолической функции в 1-й группе достоверной зависимости выявлено не было. Исследование взаимосвязей во 2-й группе показало наличие достоверной отрицательной связи

между E/A и ИЛ-1β (R=-0,27; p<0,05) и достоверной положительной связи между DT и ИЛ-1β (R=0,274; p<0,05).

Однако значения коэффициентов корреляции в данном случае были малыми (R<0,4), что по шкале Чеддока соответствует слабой связи. Поэтому для определения влияния уровня ИЛ-1β на формирование ДД в работе был использован метод множественной корреляции – множественной регрессии. Результаты множественной регрессии можно привести в виде уравнения регрессии и коэффициента детерминации R<sup>2</sup>, который отражает степень адекватности регрессионной модели. Уравнения регрессии для маркеров ДД имеют вид:

$$E/A = 0,75 - 0,43 \text{ «Возраст»} - 0,30 \text{ «ИМТ»} - 0,27 \text{ «ОТ/ОБ»} - 0,13 \text{ «ИЛ-1β»};$$

$$DT = 1,44 + 0,32 \text{ «Возраст»} + 0,29 \text{ «ХС ЛПНП»} - 0,11 \text{ «ИЛ-1β»}.$$

При этом коэффициент детерминации R<sup>2</sup> в первом случае равнялся 0,62, во втором – 0,66. Это указывает на хорошую адекватность регрессионной модели, т.е. 62% и 66% изменений в зависимых переменных (E/A и DT) обусловлены влиянием показателей, входящих в уравнение.

К сожалению, авторы не получили регрессионную модель с достаточной степенью адекватности для больных 1-й группы и группы контроля.

## Выводы

У больных СД 2-го типа экспрессия провоспалительного ИЛ-1β нарастает, начиная с ранних этапов заболевания и, вероятно, является одним из патогенетических механизмов развития диабетических проявлений и осложнений. Полученные данные указывают на то, что ИЛ-1β можно рассматривать в качестве медиатора повреждения миокарда и маркера его прогрессирования у больных СД 2-го типа с ИМТ >28,47 кг/м<sup>2</sup>, что расширяет диагностические и прогностические возможности при обследовании таких пациентов.

## Список использованной литературы

- Radermecker R.P. Blood glucose control and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. Results of ACCORD, ADVANCE and VA-Diabetes trials / Radermecker R.P., Philips J.C., Jandrian B. et al. // Rev. Med. Liege. – 2008. – Vol. 63 (7–8). – P. 511–518.
- Boudina S. Diabetic cardiomyopathy revisited / Boudina S., Abel E.D. // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 3213–3223.
- Gutierrez D.A. Impact of increased adipose tissue mass on inflammation, insulin resistance and dyslipidemia / Gutierrez D.A., Puglisi M.J., Hasty A.H. // Curr. Diab. Rep. – 2009. – Vol. 9 (1). – P. 26–32.
- Gaede P. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes / Gaede P., Lung-Andersen H., Parving H.-H., Pedersen O. // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 580–591.
- Navarro-Gonzalez J.F. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy / J.F. Navarro-Gonzalez, C. Mora-Fernandez // J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 19. – P. 433–442.
- Копица Н.П. Взаимосвязь уровня эндотелина-1 и маркеров системного воспаления у больных с метаболическим синдромом после инфаркта миокарда / Копица Н.П., И.Р. Комир // Укр. терапевт. журнал. – 2009. – №2 (6). – С. 44–47.
- Pedersen B.K. Physiological roles of muscle-derived interleukin-6 in response to exercise / Pedersen B.K., Fischer C.P. // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. – 2007. – Vol. 10. – P. 265–271.
- Біловол О.М. Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога / О.М. Біловол, О.М. Ковальова, С.С. Попова, О.Б. Тверетінов. – Тернопіль: ТДМУ, «Укрмедкнига», 2009. – 620 с.

9. Gregor M.F. Inflammatory mechanisms in obesity [Text] / M.F. Gregor, G.S. Hotamisligil // *Ann. Rev. Immun.* – 2011. – Vol. 29. – P. 415–445.
10. Effect of liposuction on insulin resistance and vascular inflammatory markers in obese women [Text] / G. Giugliano, G. Nicoletti, E. Grella [et al.] // *Br. J. Plast. Surg.* – 2009. – Vol. 57. – P. 190–194.
11. Immune modulation: role of the inflammatory cytokine cascade in the failing human heart [Text] / M. Satoh, Y. Minami, Y. Takahashi, M. Nakamura // *Curr. Heart Fail. Rep.* – 2008. – Vol. 5, №2. – P. 69–74.
12. Dinarello C.A. Blocking interleukin-1 $\beta$  in acute and chronic autoinflammatory diseases [Text] / C.A. Dinarello // *J. Int. Med.* – 2011. – Vol. 269, №1. – P. 16–28.
13. Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers [Text] / L. Gullestad, T. Ueland, L.E. Vinje [et al.] // *Card.* – 2012. – Vol. 122, №1. – P. 23–35.
14. Interleukin-1 receptor blockade improves survival and hemodynamic performance in *Escherichia coli* septic shock, but fails to alter host responses to sublethal endotoxemia [Text] / E. Fischer, M. Maramo, K. van Zee [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 89. – P. 1551–1557.
15. Мясников Г.В. Нейрогормоны и провоспалительные цитокины у больных с начальной хронической сердечной недостаточностью вследствие артериальной гипертензии в зависимости от наличия инсулинорезистентности [Текст] / Г.В. Мясников // *Укр. мед. часопис.* – 2008. – №1 (63). – I–II – С. 38–42.
16. Гіперреактивний тип імунної відповіді у хворих на стабільну стенокардію [Текст] / О.В. Волошина, О.М. Ломаковський, М.І. Лутай [та ін.] // *Укр. кардіол. журн.* – 2009. – №5. – С. 34–38.
17. Role of inflammatory cytokines and chemoattractants in the rat model of streptozotocin-induced diabetic heart failure [Text] / J. Drimal, V. Knezl, J. Navarova [et al.] // *Endocr. Regul.* – 2008. – Vol. 42, №4. – P. 129–135.
18. Inflammatory biomarkers in heart failure revisited: much more than innocent bystanders [Text] / S. Von Haehling, J.C. Schefold, M. Lainscak [et al.] // *Heart Fail. Clin.* – 2009. – Vol. 5, №4. – P. 549–560.
19. The Nlrp3 inflammasome promotes myocardial dysfunction in structural cardiomyopathy through interleukin-1 $\beta$  [Text] / N. Bracey, P.L. Beck, D. Muruve [et al.] // *Experim. Physiol.* – 2013. – Vol. 98, №2. – P. 462–472.
20. Рекомендації Європейського товариства кардіологів щодо ведення та лікування пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями. Вид. до II Національного конгресу лікарів внутрішньої медицини. – К., 2008. – 134 с.
21. ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography [Text] / P.S. Douglas, M.J. Garcia, D.E. Haines [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2011. – Vol. 24. – P. 229–267.
22. Журавльова Л.В. Групи ризику розвитку діастолічної дисфункції у хворих на цукровий діабет 2-го типу / Л.В. Журавльова, Н.В. Сокольнікова, А.В. Арсеньєв // *Укр. терапевт. журн.* – 2012. – №3–4. – С. 52–57.

## Резюме

### Роль інтерлейкіну-1 $\beta$ у формуванні діабетичної кардіоміопатії у хворих з підвищеною масою тіла

Л.В. Журавльова, Н.В. Сокольнікова

/Харківський національний медичний університет/

В ендокринологічному відділенні КЗОЗ «ОКЛ-ЦЕМД та МК» обстежено 102 хворих на цукровий діабет 2-го типу зі збереженою систолічною функцією міокарда лівого шлуночка. Було визначено індекс маси тіла, об'єм талії, об'єм стегон, показники вуглеводного, ліпідного обміну, а також концентрація інтерлейкіну-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ). Всім хворим було проведено ехокардіографічне дослідження з визначенням показників діастолічної функції міокарда лівого шлуночка як маркера формування діабетичної кардіоміопатії. В результаті статистичного аналізу встановлено підвищення рівня ІЛ-1 $\beta$ , починаючи з ранніх етапів захворювання, а також безпосередній вплив цього цитокіну на формування діастолічної дисфункції наряду з іншими чинниками.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, надмірна маса тіла, інтерлейкін-1 $\beta$ , діабетична кардіоміопатія, діастолічна дисфункція

## Summary

### The Role of Interleukin-1 $\beta$ in the Formation of Diabetic Cardiomyopathy in Patients with Overweight

L.V. Zhuravlyova, N.V. Sokolnikova

Kharkiv National Medical University

We studied 102 patients with type 2 diabetes with saved systolic function of left ventricular myocardium in the endocrinology department CHI «RCH-C of EMT and EM». We determined the body mass index, waist circumference, hip circumference, carbohydrate and lipid metabolism, as well as the concentration of interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). All patients underwent echocardiography with the determination of the values of diastolic function of the left ventricle as a marker for the formation of diabetic cardiomyopathy. The statistical analysis revealed an increase of IL-1 $\beta$ , from the early stages of the disease, as well as a direct effect of this cytokine on the formation of diastolic dysfunction along with other factors.

**Key words:** type 2 diabetes, increased body weight, interleukin-1 $\beta$ , diabetic cardiomyopathy, diastolic dysfunction

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.