

## АКТИВНОСТЬ ЛЕПТИНА И ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ПОЛИЭНДОКРИНОПАТИЕЙ

И. В. ЧЕРНЯВСКАЯ

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков

**Установлена взаимосвязь лептина с метаболическими и некоторыми иммунологическими показателями у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом. Выявлены наличие иммуносупрессии и повышение уровней интерлейкина-6 и лептина при сопутствующем ожирении и дислипидемии.**

*Ключевые слова:* сахарный диабет 2-го типа, аутоиммунный тиреоидит, лептин, ожирение, иммуносупрессия.

Распространенность сахарного диабета (СД) в мире среди взрослого трудоспособного населения в 2010 г. составила приблизительно 4–12%, при этом его частота с возрастом увеличивается от 8,9 до 16% [1, 2]. Почти 97% всех случаев диабета составляет СД 2-го типа, который характерен для более старших возрастных групп. Среди пациентов с СД 2-го типа 85% имеют избыточный вес или ожирение [2]. Большой интерес в последние годы вызывает изучение роли сдвигов в иммунной системе в патогенезе СД как 1-го, так и 2-го типов, которые приводят к нарушению механизмов межклеточных взаимодействий и к последующему «повреждению» клеточных коопераций, необходимых для нормального функционирования органов и тканей [3–5]. Диабетогенные факторы вызывают повреждение  $\beta$ -клеток посредством запуска свободнорадикальных реакций, что в последующем приводит к цитолизу  $\beta$ -клеток с участием Т-лимфоцитов [6, 7]. Важную роль в развитии аутоиммунной деструкции  $\beta$ -клеток играют цитокины — интерлейкины (ИЛ) 1, 2, 4, 6, 10, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерферон, продукция которых существенно изменяется при увеличении пула висцеральной жировой ткани [8, 9]. СД 2-го типа не является аутоиммунным заболеванием и характеризуется инсулинорезистентностью, относительной недостаточностью продукции инсулина [10]. Изменения в иммунной системе при СД 2-го типа до сегодняшнего времени не были достаточно изучены [11, 12]. Результат анализа наблюдений, касающихся возрастной патологии иммунитета, свидетельствует о том, что при старении изменения в иммунной системе характеризуются двумя основными группами явлений: снижением реактивности к чужеродным антигенам, что проявляется в виде иммунной недостаточности, и появлением иммунных реакций против антигенов собственного организма — явление аутоиммунности [13].

Современные данные в корне изменили представления о жировой ткани и ее роли в организме. Выявлена способность компонентов жировой

ткани быть мишенью для соответствующих аутоантител, которая рассматривается как доказательство продукции гормонов и гормоноподобных субстанций адипоцитами, а поэтому открылись возможности иммунологического регуляторного и терапевтического действия на функции жировой ткани [14].

Жировая ткань является эндокринным органом, синтезирующим около 30 регуляторных протеинов, которые получили общее название «адипокины». Они принимают участие в регуляции самых разных функций организма, в том числе иммунитета. При ожирении развивается воспаление жировой ткани, что характеризуется инфильтрацией макрофагами, нарушением секреции адипокинов, развитием инсулинорезистентности [15].

Лептин, белковый гормон, который секретируется исключительно адипоцитами, был идентифицирован в 1994 г. [16]. Установлена прямая зависимость между его концентрацией и индексом массы тела (ИМТ), а также процентом жировой массы. Предполагается, что лептин выполняет в жировых клетках аутокринное действие и тормозит стимулированный инсулином транспорт глюкозы. Лептин также рассматривается как интегратор нейроэндокринных функций [17]. Ожирение сопровождается гиперлептинемией, которая, как считают, является следствием резистентности к действию лептина [18].

На сегодняшний день известно, что лептин существенно влияет на метаболические процессы в организме и способствует развитию нарушений углеводного обмена. Наряду с этим другие гормонально активные факторы (фактор роста, ФНО, ИЛ-6 и другие цитокины) также принимают участие в процессах метаболизма углеводов и являются предрасполагающими к развитию гипергликемии [19]. При условии длительной глюкозотоксичности и липотоксичности возникает метаболическая иммуносупрессия, которая определяется изменениями в Т-клеточном звене иммунитета, что также способствует возникновению аутоиммунности [20].

ИЛ-6 — провоспалительный цитокин, который секретируется не только липоцитами жировой ткани, а также многими типами клеток, моноцитами или макрофагами, эндотелиальными клетками, фибробластами, активированными Т-клетками [21]. По разнообразию клеточных источников продукции и мишеней биологического действия ИЛ-6 является одним из наиболее активных цитокинов, который принимает участие в реализации иммунного ответа и воспалительной реакции, проявляя свою активность не только в жировой ткани, но и системно. ИЛ-6 вместе с другими провоспалительными цитокинами является индуктором синтеза печеночных белков острой фазы [22].

Целью данного исследования стало установление взаимосвязи уровней лептина с метаболическими и некоторыми иммунологическими показателями у пациентов, больных СД 2-го типа в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), и определение роли лептина в развитии иммунных нарушений.

У 104 пациентов в возрасте 22–62 лет, которые находились на лечении в I эндокринологическом отделении клиники ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины», проведено клинико-иммунологическое обследование, которое включало оценку антропометрических показателей, состояния углеводного и липидного обменов, Т-клеточного звена иммунитета, а также уровней ИЛ-6 и лептина. Среди больных было 57 женщин и 47 мужчин. Все обследованные находились в одинаковых условиях пребывания. Продолжительность СД составила от 9,8 до 12,4 лет.

У всех больных определяли индекс массы тела (ИМТ, кг/м<sup>2</sup>), объем талии (ОТ, см). Диагноз ожирение устанавливали соответственно классификации международной группы по изучению ожирения (ВОЗ, 1997). ОТ измеряли на середине расстояния между краем нижнего ребра и верхним гребнем подвздошной кости сантиметровой лентой с точностью до 1 см. За абдоминальное ожирение принимали значения ОТ ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин согласно определению NCEP ATR III (2004).

Одновременно проводилось исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови (иммунопероксидазный метод при помощи моноклональных антител) у пациентов с полиэндокринопатиями: СД 1-го или 2-го типа в сочетании с АИТ. В качестве групп сравнения использовались клинико-лабораторные показатели и показатели Т-клеточного звена иммунитета: количество Т-лимфоцитов-хелперов (CD4), -супрессоров (CD8) у пациентов с монопатологией СД 1-го и 2-го типов. У всех пациентов проводился расчет иммунорегуляторного индекса (путем отношения хелперов к супрессорам). Углеводный обмен оценивался по показателям гликозилированного гемоглобина (калориметрический метод),

среднесуточной гликемии (глюкозооксидазный метод) и ее колебания в течении суток. Состояние липидного обмена оценивалось по концентрации холестерина (ферментативный метод), триглицеридов (ферментативный метод) и β-липопротеидов (турбодиметрический метод) крови. Проведен сравнительный анализ состава субпопуляции лимфоцитов периферической крови (процентное содержание: Т-лимфоцитов (CD4, CD8)). Также определяли уровни ИЛ-6 и лептина в сыворотке крови. Исследование проводилось иммуноферментным методом.

Статистический анализ включал проверку характера распределения показателей. Статистическую обработку полученных данных проводили, используя методы Стьюдента — Ньюмена — Кейсла в случае нормального распределения признаков и Вилкоксона — Манна — Уитни при наличии распределения, отличного от нормального. Полученные данные в таблицах и тексте представлены как  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее арифметическое значение,  $m$  — стандартная ошибка среднего, а также в виде медианы (Me) и квартилей (Q25 и Q75). Отличия рассматривали как статистически значимые при  $p < 0,05$ . Использовался также метод ранговой корреляции Спирмана.

Обращает на себя внимание достоверно большие величины ИМТ у пациентов больных СД 2-го типа и у больных СД 2-го типа в сочетании с АИТ ( $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами, больными СД 1-го типа и СД 1-го типа с АИТ (табл. 1).

На момент обследования углеводный обмен у всех пациентов был в стадии декомпенсации. Уровень гликозилированного гемоглобина составил от 7,8 до 8,2%, среднесуточной гликемии — от 9,2 до 10,1 ммоль/л. Показатели содержания общего холестерина и β-липопротеидов были значительно выше у пациентов, больных СД 2-го типа и у больных СД 2-го типа в сочетании с АИТ, по сравнению с пациентами, больными СД 1-го типа и СД 1-го типа с АИТ ( $p < 0,001$ ) (табл. 2).

У больных СД 2-го типа в сочетании с АИТ достоверно отличались показатели лептина, ИЛ-6, CD4, CD8 и ИРИ от показателей в группе больных СД 1-го типа и СД 1-го типа в сочетании с АИТ, что может свидетельствовать о негативном влиянии ожирения на развитие аутоиммунных иммунологических нарушений у больных СД 2-го типа, а также способствует хроническому воспалению.

Медиана уровня лептина у обследованных нами больных СД 2-го типа с АИТ составила 32,4 пг/мл, что более чем в два раза превышало показатели нормы, а уровень ИЛ-6 — 22,8 пг/мл, что также почти вдвое больше нормы (референтные значения: лептин — 2,05–11,09 пг/мл, ИЛ-6 — 0–10 пг/мл). При проведении сравнительного анализа в группах обследованных больных установлено, что уровни лептина и ИЛ-6 были достоверно выше у больных СД 2-го типа с АИТ и у больных

Таблица 1

## Некоторые клинические данные обследованных больных

Показатель	Группы больных			
	СД 2-го типа с АИТ, n = 27	СД 2-го типа, n = 31	СД 1-го типа с АИТ, n = 24	СД 1-го типа, n = 22
Возраст, лет	48,9±0,7*	49,8±1,00*	36,8±1,0	34,2±0,8
Продолжительность СД, годы	12,3±0,7	11,6±0,7	12,3±0,6	9,8±0,7
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,57±0,9*	32,8±0,9*	22,8±0,6	23,1±0,4

\* Достоверность отличий данных между группами больных СД 2-го типа с АИТ и СД 1-го типа с АИТ  $p < 0,001$ . То же в табл. 2, 3.

Таблица 2

## Показатели липидного и углеводного обменов у обследованных больных

Показатель	Группы больных			
	СД 2-го типа с АИТ, n = 27	СД 2-го типа, n = 31	СД 1-го типа с АИТ, n = 24	СД 1-го типа, n = 22
Холестерин, ммоль/л	7,7±0,3*	7,0±0,3*	4,5±0,2	4,5±0,2
β-липопротеиды	92,8±3,9*	98,5±3,0*	54,5±2,4	50,1±2,6
HbA1c, %	7,8±0,1	7,9±0,1	8,2±0,2	7,8±0,2
Среднесуточная гликемия	9,8±0,2	9,2±0,4	10,1±0,4	9,4±0,4
Колесания гликемии	3,8±0,1	3,6±0,2	6,8±0,4*	7,2±0,4*

Таблица 3

## Показатели лептина, ИЛ-6 и показатели Т-клеточного звена иммунитета

Показатель	Группы больных											
	СД 2-го типа с АИТ, n = 27			СД 2-го типа, n = 31			СД 1-го типа с АИТ, n = 24			СД 1-го типа, n = 22		
	Me	Q <sub>25</sub>	Q <sub>75</sub>	Me	Q <sub>25</sub>	Q <sub>75</sub>	Me	Q <sub>25</sub>	Q <sub>75</sub>	Me	Q <sub>25</sub>	Q <sub>75</sub>
Лептин, пг/мл	32,4*	26,4	44,2	35,9*	22,0	44,0	15,5	5,6	21,4	15,4	8,3	26,5
ИЛ-6, пг/мл	22,8*	14,2	32,0	17,3*	12,4	28,0	5,3	1,0	9,8	4,6	1,0	8,0
CD4, %	48*	35	55	45	36	52	41	35	48	38	33	44
CD8, %	12*	7	17	13*	8	16	17	13	22	19	14	24
ИРИ, у. е.	4,0*	2,8	4,5	3,8*	2,2	4,0	2,2	1,2	3,0	1,1	0,9	2,2

СД 2-го типа, чем в группах больных СД 1-го типа и СД 1-го типа в сочетании с АИТ ( $p < 0,001$ ).

Медиана уровня CD4 у больных СД 2-го типа с АИТ составила 48, а CD8 — 12, при этом уровень CD8, лимфоцитов-супрессоров был значительно ниже в сравнении с больными СД 1-го типа и СД 1-го типа в сочетании с АИТ, что подтверждает наличие выраженной иммуносупрессии при условии хронического воспаления и метаболических изменений. В свою очередь, у больных СД 2-го типа с АИТ и у больных СД 2-го типа медиана ИРИ была значительно выше и составила 4,0 ( $p < 0,001$ ) (табл. 3).

Нами также были установлены корреляционные связи между ИМТ и лептином с показателями ИЛ-6, CD4, CD8, ИРИ у больных СД 2-го типа в сочетании с АИТ и у больных СД 2-го типа (табл. 4).

Проведенными исследованиями установлено, что уровни лептина и ИЛ-6 негативно коррелировали с CD8 — Т-клетками-супрессорами и позитивно с CD4, что имеет важное значение в патогенезе аутоиммунных заболеваний, которые характеризуются аутореактивностью Th1-типа. Установлено, что уровни лептина и ИЛ-6 положительно коррелировали с ИМТ.

В результате проведенных исследований можно сделать следующие выводы.

1. Выявленные у больных СД2-го типа и СД2-го типа с АИТ выраженные метаболические нарушения в дальнейшем могут способствовать сдвигам в иммунном статусе, а именно метаболической иммуносупрессии.

2. У больных СД2-го типа и СД2-го типа с АИТ имеет место иммуносупрессия, которая характеризуется снижением уровня CD8-клеток,

**Коэффициенты корреляции по Спирману ИЛ-6 и лептина с показателями Т-клеточного звена иммунитета и ИМТ**

Показатель	ИМТ		CD 4, %		CD 8, %		ИРИ	
	$r_s$	$p$	$r_s$	$p$	$r_s$	$p$	$r_s$	$p$
СД 2-го типа с АИТ								
Лептин	0,83	$p < 0,005$	0,84	$p < 0,005$	-0,89	$p < 0,005$	0,90	$p < 0,001$
ИЛ-6	0,92	$p < 0,001$	0,88	$p < 0,005$	-0,9	$p < 0,001$	0,91	$p < 0,001$
СД 2-го типа								
Лептин	0,77	$p < 0,01$	0,69	$p < 0,05$	-0,51	$p < 0,05$	0,53	$p < 0,05$
ИЛ-6	0,68	$p < 0,05$	0,54	$p < 0,05$	-0,65	$p < 0,05$	0,64	$p < 0,05$

Примечание:  $p$  — достоверность корреляционных взаимосвязей.

за счет чего повышается ИРИ, что способствует в дальнейшем развитию аутоиммунных нарушений.

3. Лептин повышает активность Th1-клеток и стимулирует продукцию противовоспалительных цитокинов и, таким образом, нарушает адекватный баланс между Th1- и Th2-клетками в сторону Th1-лимфоцитов, что имеет важное значение

в патогенезе аутоиммунных заболеваний, которые характеризуются аутореактивностью Th1-типа.

4. Ожирение характеризуется повышением уровней лептина и ИЛ-6, которые, в свою очередь, обуславливают развитие системного воспаления низкой интенсивности и приводят к возрастанию риска развития аутоиммунных изменений.

#### Литература

- International Diabetes Federation, Diabetes Atlas [Electronic resource].— Accessed on: <http://www.diabetesatlas.org/>.
- Клебанова Е. М., Балаболкин М. И. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2-го типа // *Лечащий врач*.— 2010.— № 11.— С. 12–16.
- Chemokines as risk factors for type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg study, 1984–2002 / C. Herder, J. Baumert, B. Thorand et al. // *Diabetologia*.— 2006.— Vol. 49, № 5.— P. 921–929.
- Diabetic autoimmune markers in children and adolescents with type 2 diabetes / E. H. Hathout, W. Thomas, M. El-Shahawy et al. // *Pediatrics*.— 2001.— Vol. 107, № 6.— P. 102–108.
- Eizirik D. L., Mandrup-Poulsen T. A choice of death — the signal-transduction of immune-mediated  $\beta$ -cell apoptosis // *Diabetologia*.— 2001.— Vol. 44 (12).— P. 2115–2133.
- Mechanism of pancreatic  $\beta$ -cell death in type 1 and type 2 diabetes / M. Snop, N. Welsh, J.-C. Jonas et al. // *Diabetes*.— 2005.— Vol. 54.— P. 97–107.
- Mechanism of  $\beta$ -cell death in type 2 diabetes / M. Donath, J. A. Ehses, K. Maedler et al. // *Diabetes*.— 2005.— Vol. 54.— P. 108–113.
- Coppack S. W. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue // *Proc. Nutr. Soc.*— 2001.— Vol. 60.— P. 349–356.
- Роль цитокинов в аутоиммунной деструкции  $\beta$ -клеток у больных сахарным диабетом 2 типа, инфицированных Hbv и Hcv / Л. Ю. Хамнуева, И. В. Малов, Л. Ю. Андреева и др. // *Цитокины и воспаление*.— 2005.— Т. 4, № 3.— С. 20–24.
- Алмазов В. А., Благословская Я. В., Шляхто Е. В. Синдром инсулинорезистентности // *Артериальная гипертензия*.— 1997.— Т. 3, № 1.— С. 7–17.
- Is type 2 diabetes an auto-immune-inflammatory disorder of the innate immune system? / L. D. Kohn, B. Wallace, F. Schwartz, K. McCall // *Endocrinology*.— 2005.— Vol. 146 (10).— P. 4189–4191.
- Systemic immune mediators and lifestyle changes in the prevention of type 2 diabetes Koenig / C. Herder, M. Peltonen, W. Koenig et al. // *Diabetes*.— 2006.— Vol. 55, № 8.— P. 2340–2346.
- Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения: в 2 т.— Т. 2.— 2-е изд., перераб. и доп.— СПб.: Наука, 2008.— 434 с.
- Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases / A. Schaffler, U. Muller-Ladner, J. Scholmerich, C. Buchler // *Endocr. Rev.*— 2006.— Vol. 27.— P. 449–467.
- Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) / A. Festa, R. D'Agostino, G. Howard et al. // *Circulation*.— 2000.— Vol. 102.— P. 42–47.
- Friedman J. M., Halaas J. L. Leptin and the regulation of body weight in mammals // *Nature*.— 1998.— Vol. 395.— P. 763–770.
- The role of falling leptin levels in the neuroendocrinology and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men / J. L. Chan, K. Hest, A. M. DePaoli et al. // *J. Clin. Invest.*— 2003.— Vol. 111.— P. 1409–1421.
- Wang Z. W., Pan W. T., Lee K. The role of leptin resistance in the lipid abnormalities of ageing // *FASEB J.*— 2001.— Vol. 15.— P. 108–114.
- The full-length leptin receptor has signaling capabilities of interleukin 6-type cytokine receptors / H. Baumann, K. K. Morella, D. W. White et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.— 1996.— Vol. 93.— P. 8374–8378.

20. Sugano M., Koga T., Yamada K. Lipids and immunology // Asia Pacific J. Clin. Nutr.— 2000.— Vol. 9, № 2.— P. 146–152.
21. Adipose tissue Il-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro / J. P. Bastard, M. Maachi, J. T. Van Nhieu et al. // J. Clin. Endocrinol. Metabol.— 2002.— Vol. 87.— P. 2084–2089.
22. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease / D. A. Papanicolaou, R. L. Walder, S. K. Manolagos, D. P. Krusos // Ann. Intern. Med.— 1998.— Vol. 128.— P. 127–137.

**АКТИВНІСТЬ ЛЕПТИНУ ТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6 У СИРОВАТЦІ КРОВІ  
У ХВОРИХ НА ПОЛЕНДОКРИНОПАТІЮ**

I. V. CHERNIAVSKAYA

**Встановлено взаємозв'язок лептину з метаболічними і деякими імунологічними показниками у хворих на цукровий діабет 2-го типу у поєднанні з аутоімунним тиреоїдитом. Виявлено наявність імуносупресії та підвищення рівнів інтерлейкіну-6 і лептину при супутньому ожирінні та дисліпідемії.**

*Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, аутоімунний тиреоїдит, лептин, ожиріння, імуносупресія.*

**ACTIVITY OF BLOOD SERUM LEPTIN AND INTERLEUKIN-6  
IN PATENTS WITH POLYENDOCRINOPATHY**

I. V. CHERNIAVSKAYA

**Association between leptin and some immunological parameters in patients with type 2 diabetes mellitus accompanied by autoimmune thyroiditis was established. The presence of immune suppression and increased levels of interleukin-6 and leptin was revealed at accompanying obesity and dyslipidemias.**

*Key words: type 2 diabetes mellitus, autoimmune thyroiditis, leptin, obesity, immune suppression.*

Поступила 07.10.2011