

Маркеры воспаления у больных сахарным диабетом 2 типа с кардиоваскулярной формой диабетической автономной нейропатии

И.А. Бондарь, О.Ю. Шабельникова

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск
(ректор — д.м.н., профессор И.О. Маринкин)
ОГУЗ Государственная Новосибирская областная клиническая больница, Новосибирск
(главный врач — д.м.н., профессор С.С. Павленко)

Цель. Изучение уровня маркеров воспаления и их взаимосвязь с дисфункцией эндотелия и степенью инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) с кардиоваскулярной формой диабетической автономной нейропатии.

Материалы и методы. Обследовано 87 больных СД2 в возрасте от 45 до 65 лет. Исследовали уровень инсулина с расчетом индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, СРБ, провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6). Оценку дисфункции эндотелия проводили с помощью количественного определения фактора Виллебранда. Для диагностики вегетативных нарушений выполнялись рефлексорные сердечно-сосудистые ЭКГ-тесты.

Результаты. На развитие кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии у больных СД2 влияла длительность диабета, степень компенсации углеводного обмена, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность. Средний уровень фактора Виллебранда и маркеров воспаления у больных СД2 при развитии явных вегетативных нарушений был достоверно выше по сравнению с пациентами без диабетической автономной нейропатии. Корреляционный анализ выявил статистически значимую взаимосвязь между СРБ, ИЛ-6 и стандартными вегетативными ЭКГ-тестами.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о наличии хронического воспаления у больных СД2 с кардиоваскулярной формой автономной нейропатии. Повышение уровня маркеров воспаления у больных с диабетической автономной нейропатией и их взаимосвязь с тяжестью вегетативных нарушений и дисфункцией эндотелия подтверждает роль воспаления в патогенезе поражения нервной системы при СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет, автономная нейропатия, маркеры воспаления, инсулинорезистентность, дисфункция эндотелия

Markers of inflammation in patents with type 2 diabetes and cardiovascular form of diabetic autonomous neuropathy

I.A. Bondar', O.Yu. Shabel'nikova
State Medical University, Novosibirsk
Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk

Aim. To determine the level of inflammation markers and their relation to endothelial dysfunction and insulin resistance in patents with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular form of diabetic autonomous neuropathy.

Materials and methods. A total of 87 patients aged 45-66 years were examined for blood insulin level, insulin resistance index (HOMA-IR), CRP, and anti-inflammatory cytokine (TNF- α , IL-1-beta, IL-6) levels. Endothelial dysfunction was estimated based on quantitative Willebrand factor assay. Vegetative disorders were detected from reflex cardiovascular ECG data.

Results. The development of cardiovascular form of diabetic autonomous neuropathy in patents with type 2 diabetes depended on diabetes duration, quality of carbohydrate metabolism compensation, levels of hyperinsulinemia and insulin resistance. Mean levels of Willebrand factors and inflammation markers in patents with type 2 diabetes and overt vegetative dysfunction were significantly higher than in diabetic patients without autonomous neuropathy. Correlation analysis revealed significant correlation of CRP and IL-6 levels with results of standard ECG tests.

Conclusion. Results of the study demonstrate chronic inflammation in patents with type 2 diabetes and cardiovascular form of diabetic autonomous neuropathy. Increased level of inflammation markers and its relation to severity of vegetative disorders and endothelial dysfunction confirm the role of inflammation in pathogenesis of nervous co-morbidity in patents with type 2 diabetes.

Key words: diabetes mellitus, autonomous neuropathy, inflammation markers, insulin resistance, endothelial dysfunction

Диабетическая автономная нейропатия (ДАН) рассматривается как поражение вегетативной нервной системы при сахарном диабете (СД). Данные о распространенности этого осложнения варьируют от 7 до 100%, в зависимости от способов диагностики и группы обследованных больных [1]. ДАН увеличивает риск развития сердечных аритмий и внезапной смерти, значительно снижает качество жизни больных,отягощает течение других сосудистых осложнений СД [2, 3]. Одной из наиболее прогностически неблагоприятных и клинически значимых форм автономной нейропатии является кардиоваскулярная. Даже доклиническая стадия кардиоваскулярной формы автономной нейропатии ухудшает прогноз жизни, увеличивает риск внезапной смерти [4]. Смертность при кардиоваскулярной форме ДАН достигает 50%, а наличие вегетативной недостаточности в клинической картине диабета является признаком плохого прогноза [5].

В настоящее время наиболее доказанными в патогенезе нейропатии являются механизмы, непосредственно связанные с гипергликемией, приводящие к метаболическим нарушениям (активации полиолового пути обмена глюкозы, недостаточности миоинозитола и накоплению гликированных белков) и развитию окислительного стресса. Одним из звеньев патогенеза нейропатии является нарушение микроциркуляторного русла, в том числе vasa nervorum. Эти изменения ведут к снижению эндоневрального кровотока, хроническому замедлению проведения возбуждения по нерву, нарушению аксонального транспорта и структурному повреждению нервов. При сахарном диабете 2 типа (СД2) наряду с гипергликемией на развитие сосудистых и неврологических осложнений влияют специфические для этого типа диабета инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, которые приводят к повышению тонуса симпатической нервной системы за счет увеличения поглощения и обмена глю-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных СД2 при различной степени выраженности вегетативной дисфункции			
Показатель	ДАН 0, n=21	ДАН 1, n=18	ДАН 2, n=48
Возраст, годы	52,3±4,3	55,1±4,6	53,7±5,7
ИМТ, кг/м ²	31,6±7,9	31,9±5,6	31,9±5,4
Длительность СД, годы	5,6±4,1	6,7±5,2	9,7±8,4*
Длительность АД, годы	8,9±7,9	10,6±7,7	9,5±7,1
Протеинурия, г/сут	0,14±0,13	0,19±0,18	0,34±0,33*

Примечание: * – достоверность отличий с группой ДАН 0, p<0,05

козы в инсулиночувствительных клетках вентромедиального гипоталамуса и растормаживанию симпатических центров ствола головного мозга [6, 7].

В последнее время в литературе активно обсуждается роль воспаления в формировании и прогрессировании микрососудистых осложнений при диабете. Впервые предположение о роли воспаления в развитии микроангиопатии было сделано в 1991 году Hasegawa G. и соавт. [8]. Повышение уровня маркеров воспаления отмечено при таких микрососудистых осложнениях диабета, как нефропатия [9, 10, 11] и ретинопатия [12]. Недавние когортные исследования на пациентах СД2 показали, что воспаление и эндотелиальная дисфункция взаимосвязаны: воспаление является причиной эндотелиальной дисфункции, а эндотелиальная дисфункция может увеличить воспалительную активность, приводя к прогрессированию диабетических осложнений [13]. Однако роль воспаления в развитии и прогрессировании диабетической автономной нейропатии не изучалась.

Цель

Изучить уровень маркеров воспаления, их взаимосвязь с дисфункцией эндотелия и степенью инсулинорезистентности у больных СД2 с кардиоваскулярной формой диабетической автономной нейропатии.

Материалы и методы

Обследование проводили на базе областного диабетологического центра Государственной Новосибирской областной клинической больницы (главный врач – профессор С.С. Павленко). В исследование было включено 87 больных СД2 в возрасте от 45 до 65 лет, средний возраст 53,6±5,0 лет. Из них 30 мужчин и 57 женщин.

Критерии исключения из исследования: возраст пациента до 45 лет и старше 65 лет; наличие у пациента хронической почечной и печеночной недостаточности, тяжелой сердечной недостаточности, гипотиреоза, обострения сопутствующих хронических заболеваний, гнойных осложнений, злоупотребление алкоголем.

Все пациенты прошли полное клинико-лабораторное обследование с исследованием показателей углеводного и липидного обменов, уровня протеинурии, определением С-пептида, инсулина и расчетом индекса инсулинорезистентности в гомеостатической модели НОМА: (НОМА-IR, ед.) = инсулин натощак × глюкоза натощак / 22,5 (Emoto M., 1999; Nishizawa Y., 1999). Для диагностики вегетативных нарушений выполнены рефлекторные сердечно-сосудистые ЭКГ-тесты (Ewing D.J. et al., 1985) [14]. При сомнительных результатах рефлекторных ЭКГ-тестов, с целью подтверждения диабетической автономной нейропатии, проводилась кардиоинтервалография по методике Баевского Р.М. (1984).

Для оценки дисфункции эндотелия было проведено количественное определение фактора Виллебранда иммуноферментным методом, наборами Technoclone vWF (von Willebrand Factor): Ag ELISA – Stago (Франция). Изучались следующие

Таблица 2

Показатели углеводного обмена больных СД2 при различной степени выраженности вегетативной дисфункции			
Показатель	ДАН 0, n=21	ДАН 1, n=18	ДАН 2, n=48
Гликемия натощак, ммоль/л	7,6±2,4	7,5±2,1	8,1±2,3
Постприандиальная гликемия, ммоль/л	9,5±2,5	9,7±2,6	10,7±2,2*
HbA _{1c} %	9,0±2,9	9,5±2,2	10,0±1,6
Инсулин, мМе/мл	19,81±2,7	31,27±16,23*	42,56±28,90*
НОМА-IR, индекс	8,30±4,09	11,68±8,05	17,65±14,4*

Примечание: * – достоверность отличий с группой ДАН 0, p<0,05

маркеры воспаления: С-реактивный белок (СРБ) определяли энзиматическим колориметрическим унифицированным способом; уровень провоспалительных цитокинов фактор некроза опухоли α (ФНО-α), интерлейкин 1β (ИЛ-1β), ИЛ-6 – иммуноферментным методом на анализаторе BIORAD model 340, наборами ФНО-α – ИФА-БЕСТ, ИЛ-1β – ИФА-БЕСТ, ИЛ-6 – ИФА-БЕСТ (Россия).

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке на компьютере с применением пакетов прикладных программ «Биостат» и SPSS 13.0. Статистический анализ для данных с нормальным распределением проводился с помощью t-критерия Стьюдента. Все данные приведены в виде средних арифметических и их стандартного отклонения (M±SD). Для сравнения относительных показателей использовали χ²-критерий Крускал-Уоллиса. Проводили корреляционный анализ по Пирсону. Достоверность коэффициентов различий принимали при значении p<0,05.

В зависимости от выраженности вегетативной дисфункции пациенты были распределены на три группы. В первую группу вошел 21 пациент без вегетативных нарушений (ДАН 0), средний возраст – 52,3±4,3 лет. Вторую группу составили 18 больных с начальной вегетативной дисфункцией (ДАН 1), средний возраст – 55,1±4,6 лет. Третья группа состояла из 48 пациентов с грубыми вегетативными нарушениями (ДАН 2), средний возраст – 53,7±5,7 лет.

Краткая клиническая характеристика обследованных групп больных представлена в таблице 1.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования было выявлено, что у больных СД2 на развитие кардиоваскулярной формы ДАН влияет длительность диабета. У больных СД без ДАН она составила 5,6±4,1 лет, при развитии начальных вегетативных нарушений продолжительность диабета имела тенденцию к увеличению до 6,7±5,2 лет и была статистически значимо выше при формировании явной вегетативной дисфункции – 9,7±8,4 лет (p=0,046) (табл. 1). Во многих исследованиях установлено, что частота поражения нервной системы при СД также зависит от степени выраженности нарушения углеводного обмена [15]. В нашем исследовании выявлен достоверно более высокий уровень пост-

Таблица 3

Уровни маркеров воспаления больных СД2 при различной степени выраженности вегетативной дисфункции			
Показатель	ДАН 0, n=21	ДАН 1, n=18	ДАН 2, n=47
СРБ, мг/л	3,6±2,4	3,8±3,1	5,5±3,1*,**
ИЛ-1, пг/мл	108,3±23,2	121,1±19,9	132,6±25,3*
ИЛ-6, пг/мл	20,3±7,7	36,7±14,4*	44,6±9,4*,**
ФНО-α, пг/мл	29,8±9,5	44,1±10,3*	47,1±10,8*

Примечание: * – достоверность отличий с группой ДАН 0, p<0,05;

** – достоверность отличий с группой ДАН 1, p<0,05

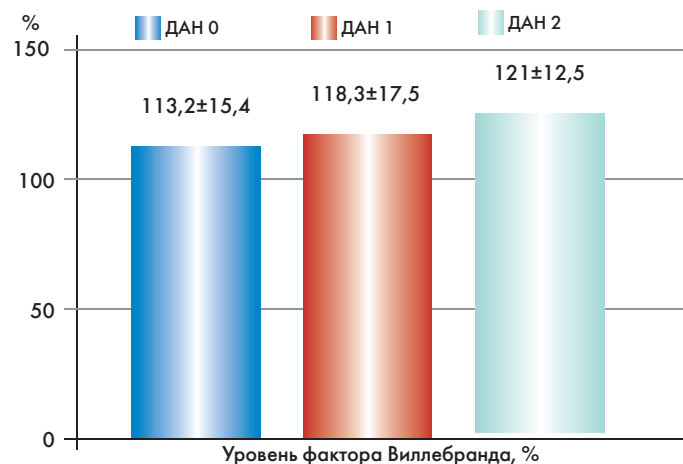


Рис. 1. Уровень фактора Виллебранда у больных СД2 с различной степенью вегетативных нарушений

прандиальной гликемии у больных СД2 с явной вегетативной дисфункцией — $10,7 \pm 2,2$ ммоль/л, по сравнению с пациентами без ДАН — $9,5 \pm 2,5$ ммоль/л ($p=0,044$). Средний уровень гликемии натощак и HbA_{1c} при развитии грубых вегетативных нарушений имел тенденцию к повышению, однако достоверных отличий не обнаружено (табл. 2).

Повышение тонуса симпатической нервной системы при СД2 связывают с воздействием гиперинсулинемии и инсулинорезистентности [7]. Уровень инсулина и индекс НОМА-IR были повышены во всех группах обследованных больных СД2, однако при прогрессировании вегетативных нарушений было зарегистрировано достоверное увеличение средней концентрации инсулина с $19,81 \pm 2,7$ мМЕ/мл в группе (ДАН 0) до $31,27 \pm 16,23$ мМЕ/мл в группе (ДАН 1) ($p=0,002$) и $42,56 \pm 28,90$ мМЕ/мл при грубых вегетативных нарушениях ($p=0,0001$) и показателей индекса НОМА-IR с $8,30 \pm 4,09$ (ДАН 0) до $17,65 \pm 14,4$ (ДАН 2), $p=0,004$ (табл. 2).

Одним из маркеров инсулинорезистентности является ФНО- α , который синтезируется адипоцитами [16]. Его антиинсулиновое действие является следствием влияния на снижение экспрессии GLUT-4 и ингибирование тирозинкиназы рецепторов к инсулину в клетках и тканях-мишенях [17].

Средняя концентрация ФНО- α была достоверно выше у больных СД2 с кардиоваскулярной формой диабетической автономной нейропатии по сравнению с больными без ДАН ($47,1 \pm 10,8$ пг/мл и $29,8 \pm 9,5$ пг/мл соответственно, $p<0,01$) (табл. 3).

Таким образом, на формирование диабетической автономной нейропатии у больных СД2 влияют длительность диабета, степень компенсации углеводного обмена, преимущественно постпрандиальная гипергликемия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность.

Многочисленными исследованиями показано, что гипергликемия, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия у больных СД2 приводит к развитию дисфункции эндотелия [18]. Одним из маркеров дисфункции эндотелия является фактор Виллебранда, который впервые был использован в этом качестве Wopew B. и соавт. (1975) [19]. В нашем исследовании средний

уровень фактора Виллебранда у больных СД2 при развитии явных вегетативных нарушений составил $121,0 \pm 12,5\%$ и был достоверно выше по сравнению с пациентами без ДАН — $113,2 \pm 15,4\%$ ($p=0,026$) (рис. 1).

При проведении корреляционного анализа отмечены взаимосвязи содержания фактора Виллебранда с уровнем гликемии натощак ($r=0,287$, $p=0,013$), постпрандиальной гликемии ($r=0,249$, $p=0,032$), содержанием в сыворотке крови провоспалительного цитокина ИЛ-1 β ($r=0,250$, $p=0,038$).

Таким образом, дисфункция эндотелия, развивающаяся под воздействием различных факторов (в том числе гипергликемии, гиперинсулинемии), более выражена у больных СД2 с явными вегетативными нарушениями.

Между дисфункцией эндотелия и воспалением имеются тесные взаимосвязи. Уровень маркеров воспаления у больных СД2 с кардиоваскулярной формой ДАН и грубыми вегетативными нарушениями был достоверно выше по сравнению с группой пациентов без вегетативной дисфункции (табл. 3).

Корреляционный анализ выявил достоверную взаимосвязь между уровнем СРБ и стандартными вегетативными ЭКГ-тестами: пробой Вальсальвы ($r=-0,231$, $p=0,009$) и дыхательным коэффициентом ($r=-0,208$, $p=0,019$). Содержание ИЛ-6 коррелировало с дыхательным коэффициентом ($r=-0,212$, $p=0,042$).

Полученные результаты свидетельствуют о наличии хронического воспаления у больных СД2 с кардиоваскулярной формой диабетической автономной нейропатии.

В литературе имеются данные о повышении уровня маркеров воспаления у больных сахарным диабетом 1 типа (СД1) с диабетической автономной нейропатией. Так, в работах Gaetano Antono Lanza с соавт. (2006) показано: уровень СРБ был достоверно выше у больных СД1 при развитии автономной нейропатии, подтвержденной снижением вариабельности сердечного ритма. Satoh J. с соавт. (2003) отмечено, что повышение концентрации ФНО- α наблюдается у пациентов с СД1 с диабетической полинейропатией [20]. В крупном проспективном исследовании EURODIAB, в котором принимали участие больные СД1, было продемонстрировано, что уровень воспалительных маркеров был связан с показателями дисфункции эндотелия: VCAM-1 и Е-селектином [21]. Тесная взаимосвязь между плохим гликемическим контролем, воспалением и эндотелиальной дисфункцией также была продемонстрирована при СД2 в работе Weyer C. с соавт. (2002) [22]. При СД2 в развитии дисфункции эндотелия и воспаления, наряду с гипергликемией, участвуют инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. В работах Esler M. с соавт. (2001) отмечено, что степень выраженности вегетативной дисфункции коррелирует со степенью инсулинорезистентности у больных с ожирением и метаболическим синдромом [23].

Выводы

1. Формирование ДАН у больных СД2 связано с длительностью диабета, гипергликемией, преимущественно постпрандиальной, гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью.
2. У больных СД2 выявлено повышение содержания маркеров воспаления (СРБ, ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α), их взаимосвязь с тяжестью вегетативных нарушений, дисфункцией эндотелия, что подтверждает роль воспаления в патогенезе поражения нервной системы.

Литература

1. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Новикова И.М. Безболевая ишемия и диабетическая автономная нейропатия // Рус. мед. журнал. — 2005. — Т. 13. № 5. — С. 1036–1038.
2. Бондарь И.А., Демин А.А., Королева Е.А. Диабетическая автономная нейропатия. Новосибирск: Изд-во НГТУ. — 2006. — С. 164.
3. Tesfaye S., Chaturvedi N., Eaton S.E. et al. EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352. — № 4. — P. 341–50.
4. Vinik Aaron I., et al., Diabetic Autonomic Neuropathy // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 1553–1579.

5. Katz S.D., Rao R., Berman J. et al. A simple bedside test of 1-minute heart rate variability during deep breathing as a prognostic index after myocardial infarction // *Circulation*. – 1994. – Vol. 90. – P. 12–16.
6. Anderson E.A., Balon T.W., Hoffman R.P. et al. Insulin increases sympathetic activity but not blood pressure in borderline hypertensive humans // *Hypertension*. – 1992. – Vol. 19. – P. 321–327.
7. Hausberg M., Hoffman R.P., Somers V.K., et al. Contrasting autonomic and hemodynamic effects of insulin in healthy elderly versus young subjects // *Hypertension*. – 1997. – Vol. 29. – P. 700–705.
8. Hasegawa G., Nakano K., Sawada M. et al. Possible role of tumor necrosis factor and interleukin-1 in the development of diabetic nephropathy // *Kidney Int.* – 1991. – Vol. 40. – P. 1007–1012.
9. Dalla Vestra M., Mussap M., Gallina P. et al. Acute-phase markers of inflammation and glomerular structure in patients with type 2 diabetes // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 16. – P. S78–S82.
10. Navarro J.F., Mora C., Mac'a M., et al. Inflammatory parameters are independently associated with urinary albumin excretion in type 2 diabetes mellitus // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 42. P. 53–61.
11. Navarro J.F., Mora C., Rivero A. et al. Urinary protein excretion and serum tumor necrosis factor in diabetic patients with advanced renal failure: Effects of pentoxifylline administration // *Am. J. Kidney Dis.* – 1999. – Vol. 33. – P. 458–463.
12. Joussen A.M., Poulaki V., Le M.L. et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy // *FASEB J.* – 2004. – Vol. 18. – P. 1450–1452.
13. Stehouwer C.D., Gall M.A., Twisk J.W., et al. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51. – P. 1157–65.
14. Ewing D.J., Martin C.N., Young R.J., Clarke B.F. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years' experience in diabetes // *Diabetes Care*. – 1985. – Vol. 8. – P. 491–498.
15. Kemple P. Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy. Springer. – 2002. – P. 208.
16. Festa A., D'Agostino R.Jr., Howard G., et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) // *Circulation* – 2000. – Vol. 102. – P. 42–47.
17. Клебанова Ф.М., Балаболкин М.И., Кремская В.М. Значение жировой ткани и ее гормонов в механизмах инсулиновой резистентности и развитии сахарного диабета 2 типа // *Клин. мед.* – 2007. – № 7. – С. 20–27.
18. Cersosimo E., DeFronzo R.A. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases // *Diabetes. Metab. Res. Rev.* – 2006. – Vol. 22. – P. 423–436.
19. Boneu B., Abbai M., Plante J., et al. Bierme R. Factor VIII complex and endothelial damage // *Lancet*. – 1975. – Vol. 30. – P. 325–333.
20. Satoh J., Yagihashi S., Toyota T. The possible role of tumor necrosis factor-alpha in diabetic polyneuropathy // *Exp. Diabetes Res.* – 2003. – Vol. 4. – P. 65–71.
21. Miranda T. Schram, Nish Chaturvedi, Casper Schalkwijk, et al. Vascular Risk Factors and Markers of Endothelial Function as Determinants of Inflammatory Markers in Type 1 Diabetes // *Diabetes Care*. 2003. – Vol. 6. – P. 2165–2173.
22. Weyer C., Yudkin J.S., Stehouwer C.D., et al. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians // *Atherosclerosis*. – 2002. – Vol. 161. – P. 233–242.
23. Esler M. Magdalena R., Wiesner G et al. // *Am. J. Hipertens.* – 2001. – Vol. 14 – P. 304–309.

Бондарь Ирина Аркадьевна

д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии, ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

E-mail: odc@oblmed.nsk.ru

Шабельникова Олеся Юрьевна

врач-эндокринолог областного диабетологического центра, ОГУЗ Государственная Новосибирская областная клиническая больница, Новосибирск