

Клинические и метаболические факторы, ассоциированные с хроническим воспалением низкой интенсивности, у больных сахарным диабетом 2 типа

© Климонтов В.В., Тян Н.В., Фазуллина О.Н., Мякина Н.Е., Лыков А.П., Коненков В.И.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии, Новосибирск

Цель. Выявить клинические и метаболические факторы, ассоциированные с концентрацией С-реактивного белка (hsCRP) и α 1-кислого гликопротеина (α 1-AGP) в сыворотке крови, у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материал и методы. Обследовано 210 пациентов с СД 2 типа (СД2). Уровень hsCRP и α 1-AGP измеряли методом иммуноферментного анализа и сравнивали с контролем (30 здоровых лиц). Между уровнями острофазовых белков и демографическими, антропометрическими, биохимическими, гематологическими параметрами, массой жировой ткани, параметрами вариабельности глюкозы (ВГ) определяли наличие сопряженностей. Исследование массы жировой ткани проводили с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Параметры ВГ: среднюю амплитуду колебаний гликемии (MAGE), индекс длительного повышения гликемии (CONGA), J-индекс, M-value, среднечасовую скорость изменения гликемии (MAG) рассчитывали по данным непрерывного мониторинга глюкозы.

Результаты. У обследованных больных СД в сравнении с контролем зафиксировано достоверное ($p < 0,0001$) повышение уровня hsCRP и α 1-AGP. Установлены прямые корреляции между концентрацией hsCRP и общей массой жировой ткани, массой жировой ткани на туловище и в зоне android ($r=0,34$, $r=0,28$ и $r=0,31$ соответственно, $p < 0,00004$). Концентрация α 1-AGP не показала связи с массой жировой ткани, но коррелировала со средним уровнем гликемии, CONGA, M-value и MAG ($r=0,38$, $r=0,36$, $r=0,43$ и $r=0,4$ соответственно, $p < 0,0001$). Больные с высоким уровнем hsCRP (>75 перцентилья), в сравнении с пациентами с низким уровнем (<25 перцентилья), имели больший индекс массы тела (0,00009), массу жира на туловище ($p=0,04$) и в зоне android ($p=0,03$). Высокий (>75 перцентилья) уровень α 1-AGP был ассоциирован с отношением альбумин/креатинин мочи ($p=0,01$) и индексами ВГ (M-value: $p=0,02$, MAG: $p=0,04$). Относительное количество лимфоцитов в периферической крови было ниже у больных с высоким уровнем hsCRP ($p=0,007$) и α 1-AGP ($p=0,01$).

Заключение. У больных СД2 наблюдается повышение концентрации белков острой фазы (hsCRP и α 1-AGP) в сыворотке крови. Уровень hsCRP взаимосвязан с количеством жировой ткани, в то время как уровень α 1-AGP ассоциирован с краткосрочной ВГ. Результаты согласуются с представлениями о вкладе ожирения и повышенной ВГ в развитие хронического воспаления низкой интенсивности у больных СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет; ожирение; вариабельность гликемии; воспаление; острофазовые белки

Clinical and metabolic factors associated with chronic low-grade inflammation in type 2 diabetic patients

Vadim V. Klimontov, Nadezhda V. Tyun, Olga N. Fazullina, Natalia E. Myakina, Alexander P. Lykov, Vladimir I. Konenkov

Scientific Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russia

Aim. To identify the clinical and metabolic factors associated with serum concentration of high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and α 1-acid glycoprotein (α 1-AGP) in patients with type 2 diabetes.

Material and methods. The study involved 210 patients with type 2 diabetes. Levels of hsCRP and α 1-AGP were measured using ELISA and compared with those of the control (30 healthy normal individuals). Levels of acute-phase proteins, fat mass and glucose variability (GV) were compared among demographic, anthropometric, biochemical and haematological parameters. The fat mass was determined with Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). GV parameters including mean amplitude of glycaemic excursions, continuous overlapping net glycaemic action (CONGA), J-index, M-value and mean absolute glucose change (MAG) were derived from continuous glucose monitoring.

Results. Levels of hsCRP and α 1-AGP significantly increased ($p < 0.0001$) in patients with diabetes compared with controls. hsCRP level positively correlated with total, truncal and android fat ($r = 0.34$, $r = 0.28$ and $r = 0.31$; respectively, $p < 0.00004$). α 1-AGP level showed no relationship with fat mass but positively correlated with mean glucose, CONGA, M-value and MAG ($r = 0.38$, $r = 0.36$, $r = 0.43$ and $r = 0.4$; respectively, $p < 0.0001$). Patients with the highest hsCRP levels (>75 percentile)

had a greater body mass index ($p = 0.00009$) as well as truncal and android fat mass ($p = 0.04$ and $p = 0.03$, respectively) than those with the lowest levels (<25 percentile). High level of $\alpha 1$ -AGP (>75 percentile) was associated with urinary albumin/creatinine ratio ($p = 0.01$) and GV indices (M-value: $p = 0.02$, MAG: $p = 0.04$).

Conclusions. Levels of acute-phase proteins (hsCRP and $\alpha 1$ -AGP) increased in patients with type 2 diabetes. Levels of hsCRP were associated with fat mass; meanwhile, $\alpha 1$ -AGP levels were associated with short-time GV in these patients. The results lend support to the notion that both obesity and enhanced GV are involved in the development of chronic low-grade inflammation associated with type 2 diabetes.

Key words: diabetes; obesity; inflammation; glucose variability; acute-phase proteins

Актуальность

Хроническое воспаление низкой интенсивности (англ. low-grade inflammation; как синонимы используются также термины «микровоспаление», «субклиническое воспаление») рассматривается как один из важных механизмов в развитии сахарного диабета 2 типа (СД2) и его сосудистых осложнений [1]. При ожирении в жировой ткани, печени, мышцах увеличивается количество макрофагов и других клеток иммунной системы. Последние становятся источником провоспалительных цитокинов, которые могут вмешиваться в реализацию сигнала инсулина в периферических тканях и индуцировать дисфункцию β -клеток [2]. Проспективные исследования показывают, что увеличение количества лейкоцитов и содержания маркеров воспаления в сыворотке крови ассоциировано с повышением гликемии на ранних стадиях развития СД2 [3, 4].

Одним из наиболее используемых клинических подходов к оценке хронического воспаления является определение концентрации белков острой фазы в сыворотке крови. В частности, наибольшее применение нашли С-реактивный белок, определяемый высокочувствительным методом (hsCRP), и кислый $\alpha 1$ -гликопротеин ($\alpha 1$ -AGP). Имеются данные, что повышение концентрации hsCRP у больных СД2 сопряжено с риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [5]. У больных СД2 выявлена связь уровня hsCRP с выраженностью коронарного атеросклероза [6, 7] и толщиной интима-медиа сонных артерий [8]. В ряде работ показана связь концентрации hsCRP с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [9–11] и параметрами контроля гликемии [12], хотя полученные результаты противоречивы. Показано, что и hsCRP, и $\alpha 1$ -AGP являются предикторами смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в течение года после инфаркта миокарда [13]. В то же время, сравнительных исследований сопряженности уровня hsCRP и $\alpha 1$ -AGP с профилем факторов кардиоваскулярного риска и параметрами контроля гликемии у больных СД2 не проводилось.

Цель

Цель исследования: выявить клинические и метаболические факторы, ассоциированные с концентрацией белков острой фазы (hsCRP и $\alpha 1$ -AGP) в сыворотке крови, у больных СД2.

Материалы и методы

Дизайн: одномоментное сравнительное исследование. Включались пациенты с СД2, диагностированным не менее 1 года назад, получающие медикаментозную сахароснижающую терапию, европеоидного происхождения, от 40 до 70 лет. Критериями исключения являлись: злокачественные новообразования; аутоиммунные заболевания; острые инфекционные и/или воспалительные заболевания в течение трех месяцев перед исследованием; обострения хронических инфекционных и/или воспалительных заболеваний в течение трех месяцев перед исследованием; дыхательная недостаточность; хроническая болезнь почек (ХБП) 4-й или 5-й стадии; ВИЧ-инфекция; лечение глюкокортикоидами, иммуносупрессантами, цитостатиками, нестероидными противовоспалительными средствами, тиазолидиндионами, инкретинами и инкретиномиметиками в течение трех месяцев перед исследованием.

Все пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом института (протокол № 110 от 20.05.2014).

Обследовано 210 больных, 164 женщины и 46 мужчин, от 43 до 70 лет (медиана – 61 год). Длительность заболевания с момента постановки диагноза – от одного года до 36 лет (медиана 14 лет). В постменопаузе находились 155 женщин. Большинство обследованных имели ожирение (148 человек); избыточная масса тела зафиксирована у 48 пациентов. Двадцать человек на момент обследования являлись курильщиками. Сахароснижающая терапия включала: инсулины (178 человек: базальный инсулин – 55, комбинированные инсулины – 21, базис-болюсная инсулиноterapia – 102), метформин (164 пациента), препараты сульфонилмочевины (57 больных). Уровень гликированного гемоглобина A_{1c} (HbA_{1c}) находился в пределах 5,3–12,1% (медиана 8,3%). Артериальная гипертензия диагностирована у 206 обследованных, дислипидемия – у 195, ХБП 1–3-й стадий – у 170, диабетическая ретинопатия – у 162 (непролиферативная – 141, пролиферативная – 13, макроангиопатия нижних конечностей – у 119, ишемическая болезнь сердца – у 88. Все обследованные получали терапию блокаторами ренин-ангиотензиновой системы в сочетании с диуретиками ($n=105$), бета-блокаторами ($n=104$), антагонистами кальция ($n=69$) и/или агонистами Π -имидазолиновых рецепторов ($n=10$). Статины принимали 100 больных, фенофибрат – 1, комбинацию статинов с фенофибратом – 4, аспирином – 119.

Острофазовые белки в сыворотке крови, взятой из локтевой вены утром натощак, определяли твердофазным методом иммуноферментного анализа (ИФА). Уровни hsCR определяли с использованием тест-системы Biomerica (США), а $\alpha 1$ -AGP – с использованием тест-системы Assaypro (США). Результаты сопоставляли с контрольной группой, в которую вошли 30 человек (22 женщины и 8 мужчин) с нормальной массой тела, в возрасте от 40 до 67 лет, не имевшие нарушений углеводного обмена и критериев исключения, указанных выше.

Кластер общеклинических параметров включал: возраст, индекс массы тела (ИМТ), соотношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), уровень в сыворотке крови холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, мочевой кислоты, N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-проBNP), соотношение альбумин/креатинин мочи (АКМ), скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Экскрецию альбумина с мочой определяли в утренней порции мочи с помощью ИФА с использованием наборов фирмы Immundiagnostik AG (Германия). Величину СКФ рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ (2009), у больных с ИМТ > 40 кг/м² – по пробе Реберга-Тареева. Концентрацию NT-проBNP определяли методом ИФА с использованием наборов фирмы Biomedica (Австрия).

Исследование композитного состава тела выполнено с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Lunar Prodigy (США), с использованием программы Total Body Composition. Определяли общую массу жировой ткани, массу жира на туловище, в центральной области живота и на бедрах, массу нежировых мягких тканей (так называемая «тощая масса» (leanmass)). При измерении жира на животе (англ. android fat) исследовали область, ограниченную снизу срезом таза, сверху – линией, проходящей выше сечения таза на

20% расстояния между срезами таза и шеи, с боков – срезами рук. При измерении жировой ткани на бедрах (англ. gynoid fat) оценивали область, ограниченную сверху линией, проходящей ниже среза таза на 1,5 высоты вышеописанной области «android», с боков – срезами ног.

Оценку вариабельности уровня глюкозы (ВГ) проводили по данным «слепого» (профессионального) непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ). Мониторинг осуществляли в течение 48–72 ч с использованием систем Medtronic MiniMed CGMS System Gold или iPro (Medtronic, США). По данным мониторинга, рассчитывались средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE: Mean Amplitude of Glycemic Excursions), индекс длительного повышения гликемии (Continuous Overlapping Net Glycemic Action: CONGA), J-индекс, показатель M-value, среднечасовая скорость изменения гликемии (Mean Absolute Glucose change: MAG). Параметры ВГ рассчитывали с помощью электронного калькулятора, предложенного N. Hill [14]. В ряду этих параметров, CONGA, J-индекс и M-value являются комбинированной мерой средней гликемии и ВГ, MAGE характеризует величину колебаний гликемии, а MAG – скорость изменений уровня глюкозы [15, 16].

Статистическая обработка проведена с использованием программы STATISTICA 10 (StatSoft, Inc, 2011, США). Полученные данные проверяли на нормальность распределения с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилкса. Учитывая, что распределение большинства изученных признаков было отличным от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Взаимосвязь признаков изучали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена, многофакторного дискриминантного анализа. Межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна-Уитни и ANOVA Краскела-Уоллиса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Данные представлены как медианы, 25–75 процентиля.

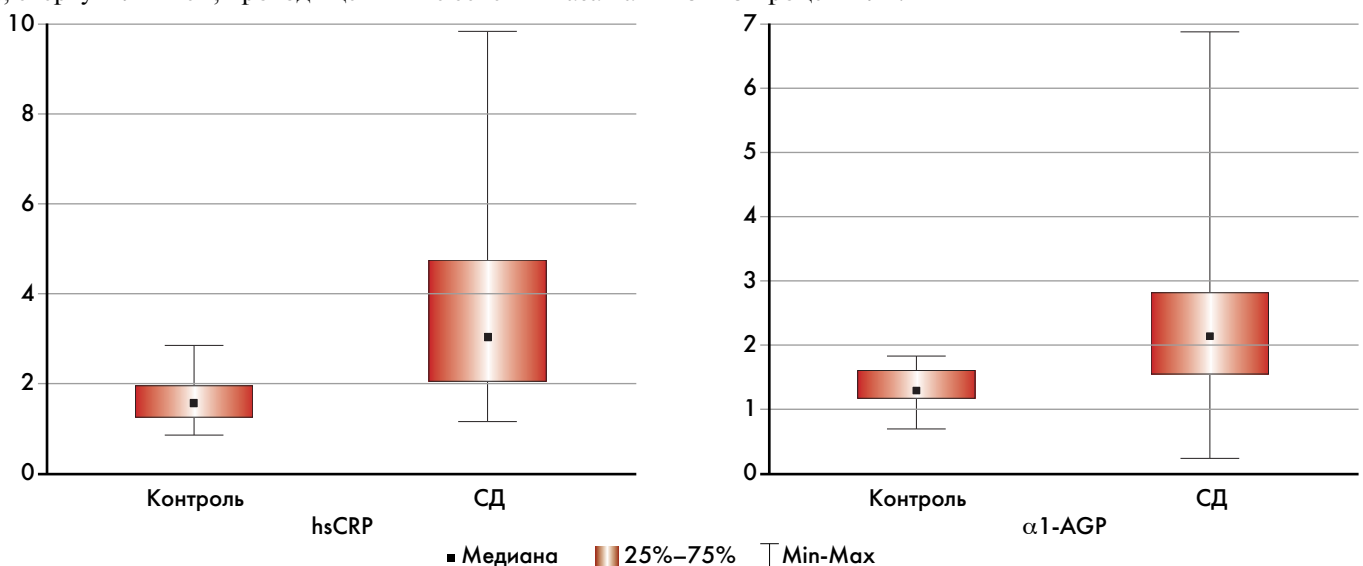


Рис. 1. Концентрация белков острой фазы: hsCRP (мг/л) и $\alpha 1$ -AGP (мг/мл) в сыворотке крови у больных СД2 и у лиц контрольной группы.

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика групп больных СД2 с высокой и низкой концентрацией hsCRP в сыворотке крови

Признак	Уровень hsCRP		p
	<2 мг/л (n=52)	>4,7 мг/л (n=54)	
Общеклинические и биохимические параметры			
Возраст, годы	61 (59; 65)	63 (58; 66)	0,59
ИМТ, кг/м ²	30 (28; 34)	36 (31; 39)	0,00009
Соотношение ОТ/ОБ	0,98 (0,91; 1,05)	0,97 (0,91; 1,03)	0,82
Длительность СД, годы	13 (9; 19)	13 (9; 17)	0,66
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,1 (2,5; 3,9)	3,1 (2,5; 3,9)	0,98
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,3 (1,0; 1,5)	1,2 (1,1; 1,6)	0,88
Триглицериды, ммоль/л	1,8 (1,2; 1,9)	1,6 (1,2; 2,5)	0,87
Мочевая кислота, мкмоль/л	308 (245; 358)	306 (251; 376)	0,78
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	74 (63; 85)	65 (58; 80)	0,07
АКМ, мг/ммоль	0,61 (0,3; 3,71)	1,35 (0,62; 4,21)	0,19
NT-proBNP, пмоль/л	4,2 (2,3; 9,9)	4,7 (2,9; 9,1)	0,71
Параметры гемограммы			
Гемоглобин, г/л	136 (128; 144)	132 (120; 137)	0,05
Эритроциты, п×10 ¹² /л	4,7 (4,3; 5,0)	4,4 (4,2; 4,6)	0,03
Лейкоциты, п×10 ⁹ /л	6,5 (5,7; 8,0)	7,5 (6,0; 7,8)	0,17
Нейтрофилы, п×10 ⁹ /л	3,1 (2,9; 3,8)	3,7 (3,0; 4,2)	0,24
Лимфоциты, п×10 ⁹ /л	2,4 (1,8; 3,1)	1,5 (2,1; 2,7)	0,14
Нейтрофилы/лимфоциты	1,5 (1,4; 1,8)	1,6 (1,2; 2,3)	0,51
Нейтрофилы, %	55 (51; 60)	56 (50; 62)	0,64
Лимфоциты, %	38 (33; 43)	34 (26; 37)	0,007
Параметры композитного состава тела			
Общая масса жировой ткани, кг	30 (26; 35)	38 (32; 46)	0,05
Масса жира на туловище, кг	18 (16; 22)	23 (19; 27)	0,04
Масса жира в зоне android, кг	3,2 (2,8; 3,7)	4,4 (3,7; 4,9)	0,03
Масса жира в зоне gynoid, кг	4,6 (3,9; 5,1)	5,7 (4,6; 7,3)	0,12
«Тощая масса», кг	44,9 (42,3; 47,6)	47,5 (40,3; 53,1)	0,5
Параметры гликемического контроля			
HbA _{1c} , %	7,8 (6,9; 9,3)	8,1 (7,1; 9,3)	0,65
Средний уровень глюкозы по данным НМГ, ммоль/л	8,1 (7,1; 9,1)	8,3 (6,7; 10,4)	0,79
MAGE, ммоль/л	4,1 (3,0; 4,9)	3,9 (2,8; 4,5)	0,64
CONGA, ммоль/л	7,1 (6,2; 8,3)	7,4 (5,8; 9,4)	0,87
J-индекс, (ммоль/л) ²	34 (29; 35)	43 (25; 61)	0,96
M-value, усл. ед.	5,1 (3,2; 8,0)	6,7 (3,2; 20,7)	0,43
MAG, ммоль/л/час	2,2 (1,7; 2,6)	2,7 (2,2; 3,1)	0,1

Примечание: данные представлены как медианы (25; 75 процентиля).

Результаты

Концентрации hsCRP и $\alpha 1$ -AGP в сыворотке крови у больных СД2 были достоверно ($p < 0,0001$) повышены в сравнении с лицами, не имевшими нарушений углеводного обмена (рис. 1). Медиана концентрации hsCRP превышала контроль в 2 раза, медиана $\alpha 1$ -AGP – в 1,6 раза. Между уровнями исследованных белков прослеживалась положительная корреляция ($r = 0,44$, $p < 0,0001$).

Среди больных СД уровень hsCRP был выше у лиц с ожирением в сравнении с пациентами с нормальной или избыточной массой тела: 3,2 (2,2; 5,1) и 2,8 (1,9; 3,3) мг/л соответственно, $p = 0,004$. Уровень $\alpha 1$ -AGP достоверно не различался между этими двумя группами больных: 2 (1,5; 2,6) и 2,3 (1,6; 3) мг/мл, $p = 0,31$. Не выявлено значимых отличий по уровню острофазовых белков в зависимости от пола об-

следованных, курения, применения статинов, аспирина, метформина и других лекарственных препаратов ($p > 0,05$).

В корреляционном анализе выявлена слабая прямая взаимосвязь между концентрацией hsCRP и ИМТ: $r = 0,28$, $p = 0,00004$. Уровень $\alpha 1$ -AGP с ИМТ не коррелировал. Не выявлено взаимосвязи между содержанием обоих маркеров и возрастом обследованных, длительностью СД, уровнем HbA_{1c}, концентрацией холестерина ЛПНП и ЛПВП, триглицеридов, мочевой кислоты, NT-proBNP и величиной СКФ. Содержание $\alpha 1$ -AGP коррелировало с отношением АКМ: $r = 0,39$, $p < 0,00001$. Установлены прямые корреляции между концентрацией hsCRP и параметрами композитного состава тела: общей массой жировой ткани ($r = 0,34$, $p < 0,00001$), массой жировой ткани на туловище ($r = 0,28$, $p = 0,00004$) и в зоне android на животе ($r = 0,31$, $p < 0,00001$). Уровень $\alpha 1$ -AGP с этими параметрами не коррелировал.

Таблица 2

Клинико-лабораторная характеристика групп больных СД2 с высокой и низкой концентрацией $\alpha 1$ -AGP в сыворотке крови

Признак	Уровень $\alpha 1$ -AGP		p
	<1,5 мг/мл (n=35)	>2,8 мг/мл (n=35)	
Общеклинические и биохимические параметры			
Возраст, годы	62 (58; 65)	63 (58; 65)	0,99
ИМТ, кг/м ²	33 (30; 38)	32 (27; 37)	0,27
Соотношение ОТ/ОБ	0,99 (0,96; 1,04)	0,91 (0,87; 0,99)	0,09
Длительность СД, годы	15 (9; 20)	11,5 (9; 17)	0,21
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,1 (2,5; 3,8)	3,1 (2,1; 3,7)	0,77
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,3 (1,1; 1,4)	1,3 (1,2; 1,7)	0,33
Триглицериды, ммоль/л	1,6 (1,3; 2,7)	1,7 (1,1; 2,7)	0,99
Мочевая кислота, мкмоль/л	311 (277; 382)	306 (233; 370)	0,3
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	69 (60; 80)	65 (58; 83)	0,49
АКМ, мг/ммоль	0,51 (0,24; 0,72)	1,08 (0,55; 4,21)	0,01
NT-proBNP, пмоль/л	4,8 (3,2; 8,7)	4,1 (2,7; 7,1)	0,35
Параметры гемограммы			
Гемоглобин, г/л	136 (123; 145)	136 (127,5; 142)	0,79
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	4,6 (4,2; 4,9)	4,5 (4,3; 4,7)	0,6
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	6,4 (5,5; 7,5)	6,2 (5,2; 7,8)	0,99
Нейтрофилы, $\times 10^9$ /л	3,2 (2,6; 4,0)	3,2 (2,9; 3,8)	0,24
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	2,4 (1,8; 2,8)	2,1 (1,6; 2,7)	0,23
Нейтрофилы/лимфоциты	1,4 (1,2; 1,9)	2,1 (1,5; 2,2)	0,09
Нейтрофилы, %	52 (49; 62)	61 (54; 62)	0,64
Лимфоциты, %	39 (31; 45)	33 (28; 36)	0,01
Параметры композитного состава тела			
Общая масса жировой ткани, кг	36 (31; 46)	33 (26; 38)	0,11
Масса жира на туловище, кг	21 (19; 25)	20 (16; 22)	0,08
Масса жира в зоне android, кг	4,1 (3,8; 4,4)	3,9 (3; 4,3)	0,17
Масса жира в зоне gupoid, кг	5,7 (4; 7,5)	5,3 (3,5; 6,5)	0,31
«Тощая масса», кг	46 (44; 49)	45 (40; 49)	0,26
Параметры гликемического контроля			
HbA _{1c} , %	8,5 (7,2; 9,5)	7,6 (6,7; 9,0)	0,2
Средний уровень глюкозы по данным НМГ, ммоль/л	7,7 (7,5; 7,9)	8,7 (7,3; 10,6)	0,06
MAGE, ммоль/л	4,5 (3,2; 5)	4,4 (3; 5,5)	0,57
CONGA, ммоль/л	7 (6,7; 7,1)	7,7 (6,4; 9,3)	0,26
J-индекс, (ммоль/л) ²	34 (29; 35)	43 (25; 61)	0,11
M-value, усл. ед.	4,5 (2,0; 5,7)	10,2 (4,6; 19,2)	0,02
MAG, ммоль/л/час	1,9 (1,8; 2,8)	2,9 (2,7; 3,6)	0,04

Примечание: данные представлены как медианы (25; 75 процентиля).

Вместе с тем, выявлены положительные связи концентрации $\alpha 1$ -AGP со средним уровнем гликемии по данным НМГ ($r=0,38$, $p<0,0001$) и параметрами ВГ: показателем CONGA ($r=0,36$, $p<0,0001$), M-value ($r=0,43$, $p<0,0001$) и MAG ($r=0,4$, $p<0,0001$). Уровень hsCRP, напротив, не показал взаимосвязи с параметрами ВГ. Концентрации двух белков слабо отрицательно коррелировали с относительным количеством лимфоцитов в периферической крови больных (hsCRP: $r=-0,27$, $p=0,00007$; $\alpha 1$ -AGP: $r=-0,2$, $p=0,004$).

Для дальнейшего анализа связи уровней белков острой фазы с клиническими и лабораторными параметрами были выделены группы больных, имеющих высокую (75 перцентиль и выше) и низкую (25 перцентиль и ниже) концентрацию hsCRP и $\alpha 1$ -AGP.

Как видно из табл. 1, пациенты с высоким уровнем hsCRP имели достоверно больший ИМТ по сравнению

с больными с низким уровнем данного белка. Не выявлено статистически значимых различий между группами с высокой и низкой концентрацией hsCRP по возрасту, соотношению ОТ/ОБ, показателям липидного обмена, концентрации мочевой кислоты и NT-proBNP в крови. Прослеживалась тенденция к более низким значениям СКФ и более высоким значениям АКМ у больных с наибольшим уровнем hsCRP, однако различия между группами не достигли степени статистической значимости. Высокий уровень hsCRP был ассоциирован с меньшим (хотя и в пределах нормальных значений) количеством эритроцитов и меньшим относительным количеством лимфоцитов в периферической крови. Пациенты с высоким уровнем hsCRP имели большую массу жировой ткани на туловище и в центральной области живота (зоне android), по сравнению с больными с низкой кон-

центрацией данного белка. Параметры гликемического контроля: HbA_{1c} , средняя гликемия и большинство показателей ВГ не различались между группами больных с высоким и низким уровнем hsCRP. Наблюдалась тенденция к повышению значений MAG у пациентов с высоким уровнем hsCRP.

В многофакторном дискриминантном анализе вариантами, ассоциированными с уровнем hsCRP, оказались ИМТ и АКМ ($p=0,003$ и $p=0,03$ соответственно), однако в совокупности эти факторы не позволяли надежно классифицировать пациента по уровню hsCRP (точность классификации 55,2%, $p=0,009$).

Не выявлено различий между группами с высокой и низкой концентрацией $\alpha 1$ -AGP по возрасту, среднему уровню гликемии и HbA_{1c} , показателям липидного обмена, мочевой кислоты, NT-proBMP, уровню эритроцитов и гемоглобина (табл. 2). Единственным общеклиническим параметром, показавшим достоверные различия между группами больных с высоким и низким уровнем $\alpha 1$ -AGP, оказалось отношение АКМ. У пациентов с высокой концентрацией $\alpha 1$ -AGP выявлялся более низкий процент лимфоцитов в лейкоцитарной формуле. Параметры композитного состава тела не различались у больных двух групп. Пациенты с высоким уровнем $\alpha 1$ -AGP отличались от больных с низкими значениями показателя большей ВГ (показатель M-value и MAG). В многофакторном дискриминантном анализе достоверную связь с уровнем $\alpha 1$ -AGP проявило относительное количество лимфоцитов в периферической крови ($p=0,04$, точность классификации 55,6%, $p=0,04$).

Обсуждение

Полученные данные о повышении уровня острофазовых белков hsCRP и $\alpha 1$ -AGP в сыворотке крови у больных СД2 согласуются с концепцией о хроническом воспалении, развивающемся при данном заболевании.

Исследованные белки оказались по-разному ассоциированы с клиническими характеристиками больных. Основным фактором, оказывавшим влияние на уровень hsCRP, являлось ожирение, точнее, количество жировой ткани в организме. Найденная взаимосвязь может объясняться развитием при ожирении воспаления жировой ткани с избыточной продукцией провоспалительных цитокинов адипоцитами [17]. Провоспалительные цитокины (прежде всего интерлейкин-6) являются основными стимуляторами синтеза CRP в гепатоцитах и других типах клеток [18].

Уровень $\alpha 1$ -AGP не показал значимых взаимосвязей с ИМТ и массой жировой ткани. Концентрация данного белка была ассоциирована с параметрами ВГ: CONGA, M-value и MAG. В настоящее время повышенная ВГ рассматривается как фактор риска сосудистых осложнений СД [16, 19]. У больных СД2 показана связь ВГ с выраженностью коронарного атеросклероза [6, 7], толщиной интима-медиа сонных артерий [20] и риском смерти от сердечно-сосудистых причин [21]. Активация воспалительных сигнальных путей может являться

одним из механизмов, объясняющих взаимосвязь между уровнем $\alpha 1$ -AGP и колебаниями уровня глюкозы. Установлено, что транзиторная гипергликемия индуцирует эпигенетические модификации промотора гена ядерного фактора NF- κ B, приводящие к активации фактора и к усилению экспрессии зависимых от него медиаторов воспаления [22]. Модификации гистоновых белков, вызванные избытком глюкозы, повышают синтез провоспалительных цитокинов макрофагами [23]. В свою очередь, провоспалительные цитокины запускают синтез $\alpha 1$ -AGP [24].

Связь уровня и амплитуды колебаний глюкозы с уровнем $\alpha 1$ -AGP может реализоваться через процессы гликирования. Молекула $\alpha 1$ -AGP представляет собой гликопротеин, в котором к цепи из аминокислотных остатков присоединены гликаны с высоким содержанием сиаловых кислот [24]. У больных СД процесс гликирования $\alpha 1$ -AGP усиливается [25]. Изменение биохимических свойств $\alpha 1$ -AGP при СД может отражаться на периоде циркуляции гликопротеина в кровотоке.

Тесная связь воспаления с другими патогенетическими факторами диабетических ангиопатий определяет ассоциации между концентрацией воспалительных маркеров и выраженностью сосудистых осложнений. Нами зафиксирована взаимосвязь между уровнем в крови и соотношением АКМ. Известно, что хроническое воспаление является одним из компонентов патогенеза диабетического поражения почек [26]. Возможно, что взаимосвязь уровня $\alpha 1$ -AGP и альбуминурии отражает влияние и других патогенетических факторов (например, неферментативного гликирования белков).

Актуальным остается вопрос о выборе наиболее информативных воспалительных маркеров у больных СД. Поскольку уровни hsCRP и $\alpha 1$ -AGP взаимосвязаны с разными аспектами патогенеза СД2 и его осложнений, нам представляется целесообразным определение обоих параметров. Недавно было показано, что пациенты с СД, сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также курильщики имеют более высокое отношение нейтрофилы/лимфоциты в периферической крови по сравнению с общей популяцией [27]. Соотношение нейтрофилы/лимфоциты взаимосвязано с нарушением толерантности к глюкозе и коррелирует с резистентностью к инсулину [28]. Сопоставив уровень hsCRP и $\alpha 1$ -AGP с различными показателями гемограммы, мы обнаружили, что уровень острофазовых белков в большей степени ассоциирован со снижением относительного количества лимфоцитов в периферической крови, чем с соотношением нейтрофилы/лимфоциты. Диагностическое и прогностическое значение лимфопении при СД нуждается в дальнейших исследованиях.

Заключение

У больных СД2 наблюдается повышение концентрации белков острой фазы (hsCRP и $\alpha 1$ -AGP) в сыворотке крови, что согласуется с концепцией о развитии хронического воспаления низкой интенсивности при данном

заболевании. Уровни циркулирующих hsCRP и $\alpha 1$ -AGP в различной степени ассоциированы с факторами кардио-васкулярного риска. Уровень hsCRP взаимосвязан с количеством жировой ткани, в то время как уровень $\alpha 1$ -AGP ассоциирован с краткосрочными колебаниями уровня глюкозы. Проведенное исследование подтверждает много-факторный генез хронического воспаления у больных СД2.

Дополнительная информация

Финансирование исследования

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-15-00082).

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

Участие авторов

Климонтон В.В.: анализ результатов, статистическая обработка, написание текста статьи; Тянь Н.В.: сбор и обработка материала, мониторинг гликемии, написание текста статьи; Фазуллина О.Н.: сбор материалов, мониторинг гликемии, исследование композитного состава тела, написание текста статьи; Мякина Н.Е.: сбор материала, мониторинг гликемии, анализ вариабельности гликемии, написание текста статьи; Лыков А.П.: иммуноферментный анализ; Коненков В.И.: концепция и дизайн исследования, написание текста статьи.

Список литературы | References

- Hameed I, Masoodi SR, Mir SA, et al. Type 2 diabetes mellitus: From a metabolic disorder to an inflammatory condition. *World J Diabetes*. 2015;6(4):598-612. doi: 10.4239/wjd.v6.i4.598
- Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105(2):141-150. doi: 10.1016/j.diabres.2014.04.006
- Kluppelholz B, Thorand B, Koenig W, et al. Association of subclinical inflammation with deterioration of glycaemia before the diagnosis of type 2 diabetes: the KORA S4/F4 study. *Diabetologia*. 2015;58(10):2269-2277. doi: 10.1007/s00125-015-3679-4
- Grossmann V, Schmitt VH, Zeller T, et al. Profile of the Immune and Inflammatory Response in Individuals With Prediabetes and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1356-1364. doi: 10.2337/dc14-3008
- Kengne AP, Batty GD, Hamer M, et al. Association of C-reactive protein with cardiovascular disease mortality according to diabetes status: pooled analyses of 25,979 participants from four U.K. prospective cohort studies. *Diabetes Care*. 2012;35(2):396-403. doi: 10.2337/dc11-1588
- Su G, Mi S, Tao H, et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:19. doi: 10.1186/1475-2840-10-19
- Zhang X, Xu X, Jiao X, et al. The effects of glucose fluctuation on the severity of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2013;2013:576916. doi: 10.1155/2013/576916
- Alizadeh Dehnavi R, Beishuizen ED, van de Ree MA, et al. The impact of metabolic syndrome and CRP on vascular phenotype in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Intern Med*. 2008;19(2):115-121. doi: 10.1016/j.ejim.2007.06.011
- TODAY GROUP STUDY. Lipid and inflammatory cardiovascular risk worsens over 3 years in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1758-1764. doi: 10.2337/dc12-2388
- Lowe G, Woodward M, Hillis G, et al. Circulating inflammatory markers and the risk of vascular complications and mortality in people with type 2 diabetes and cardiovascular disease or risk factors: the ADVANCE study. *Diabetes*. 2014;63(3):1115-1123. doi: 10.2337/db12-1625
- Shimoda M, Kaneto H, Yoshioka H, et al. Influence of atherosclerosis-related risk factors on serum high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with type 2 diabetes: Comparison of their influence in obese and non-obese patients. *J Diabetes Investig*. 2016;7(2):197-205. doi: 10.1111/jdi.12388
- Vinagre I, Sanchez-Quesada JL, Sanchez-Hernandez J, et al. Inflammatory biomarkers in type 2 diabetic patients: effect of glycemic control and impact of LDL subfraction phenotype. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:34. doi: 10.1186/1475-2840-13-34
- Berton G, Palmieri R, Cordiano R, et al. Acute-phase inflammatory markers during myocardial infarction: association with mortality and modes of death after 7 years of follow-up. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2010;11(2):111-117. doi: 10.2459/JCM.0b013e328332e8e0
- Hill NR, Oliver NS, Choudhary P, et al. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(9):921-928. doi: 10.1089/dia.2010.0247
- Service FJ. Glucose variability. *Diabetes*. 2013;62(5):1398-1404. doi: 10.2337/db12-1396
- Климонтон В.В., Маякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений // Сахарный диабет. – 2014. – Т. 17. – №2 – С. 76-82. [Klimontov VV, Myakina NE. Glycaemic variability in diabetes: a tool for assessing the quality of glycaemic control and the risk of complications. *Diabetes mellitus*. 2014;17(2):76-82. doi: 10.14341/DM20142]
- Debnath M, Agrawal S, Agrawal A, Dubey GP. Metaflamatory responses during obesity: Pathomechanism and treatment. *Obes Res Clin Pract*. 2016;10(2):103-113. doi: 10.1016/j.orcp.2015.10.012
- Salazar J, Martinez MS, Chavez-Castillo M, et al. C-Reactive Protein: An In-Depth Look into Structure, Function, and Regulation. *Int Sch Res Notices*. 2014;2014:653045. doi: 10.1155/2014/653045
- Hirsch IB. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Of Course It Does! *Diabetes Care*. 2015;38(8):1610-1614. doi: 10.2337/dc14-2898
- Mo Y, Zhou J, Li M, et al. Glycemic variability is associated with subclinical atherosclerosis in Chinese type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:15. doi: 10.1186/1475-2840-12-15
- Mugge M, Zoppi G, Bonora E, et al. Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2000;23(1):45-50. doi: 10.2337/diacare.23.1.45
- El-Osta A, Brasacchio D, Yao D, et al. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *J Exp Med*. 2008;205(10):2409-2417. doi: 10.1084/jem.20081188
- Li MF, Zhang R, Li TT, et al. High Glucose Increases the Expression of Inflammatory Cytokine Genes in Macrophages Through H3K9 Methyltransferase Mechanism. *J Interferon Cytokine Res*. 2016;36(1):48-61. doi: 10.1089/jir.2014.0172
- Fournier T, Medjoubi-N N, Porquet D. Alpha-1-acid glycoprotein. *BiochimBiophysActa*. 2000;1482(1-2):157-171. doi: 10.1016/s0167-4838(00)00153-9
- Poland DCW, Schalkwijk CG, Stehouwer CDA, et al. *Glycoconj J*. 2001;18(3):261-268. doi: 10.1023/a:1012412908983
- Бондарь И.А., Климонтон В.В., Надеев А.П. Мочевая экскреция провоспалительных цитокинов и трансформирующего фактора роста β на ранних стадиях диабетической нефропатии. // Терапевтический архив. – 2008. – Т. 80. – №1. – С. 52-57. [Bondar IA, Klimontov VV, Nadeev AP. Urinary excretion of proinflammatory cytokines and transforming growth factor beta at early stages of diabetic nephropathy. *Terapevticheski arkhiv*. 2008;80(1):52-57. (In Russ.)].
- Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E. Average values and racial differences of neutrophil lymphocyte ratio among a nationally representative sample of United States subjects. *PLoS One*. 2014;9(11):e112361. doi: 10.1371/journal.pone.0112361
- Shiny A, Bibin YS, Shanthirani CS, et al. Association of neutrophil-lymphocyte ratio with glucose intolerance: an indicator of systemic inflammation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(8):524-530. doi: 10.1089/dia.2013.0264

Информация об авторах [Authors Info]

Климонтов Вадим Валерьевич, д.м.н., профессор [**Vadim V. Klimontov**, MD, PhD, Professor]; адрес: 630060 г. Новосибирск ул. Тимакова, д. 2 [address: 2, Timakovast st., Novosibirsk, 630060 Russian Federation]; ORCID: 0000-0002-5407-8722; eLibrary SPIN: 1734-4030; раб. тел.: 8 (383) 335-96-33; e-mail: klimontov@mail.ru

Тян Надежда Викторовна, м.н.с. [Nadezhda V. Tyan, MD, junior research associate]. Фазулина Ольга Николаевна, м.н.с. [Olga N. Fazullina, MD, junior research associate]. Мякина Наталья Евгеньевна, м.н.с. [Natalia E. Myakina, MD, junior research associate]. Лыков Александр Петрович, к.м.н., в.н.с. [Alexander P. Lykov, MD, PhD, leading research associate]; eLibrary SPIN: 4883-0887. Коненков Владимир Иосифович, профессор, академик РАН [Vladimir I. Konenkov, MD, PhD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: 0000-0001-7385-6270; eLibrary SPIN: 7822-9674.

Цитировать:

Климонтов В.В., Тянь Н.В., Фазулина О.Н., Мякина Н.Е., Лыков А.П., Коненков В.И. Клинические и метаболические факторы, ассоциированные с хроническим воспалением низкой интенсивности, у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – №4. – С. 295-302. doi: 10.14341/DM7928

To cite this article:

Klimontov VV, Tyan NV, Fazullina ON, Myakina NE, Lykov AP, Konenkov VI. Clinical and metabolic factors associated with chronic low-grade inflammation in type 2 diabetic patients. *Diabetes mellitus*. 2016;19(4):295-302. doi: 10.14341/DM7928