

СЕРУМНИ НИВА НА TNF- α И IL-1 β ПРИ МЪЖЕ И ЖЕНИ С РАЗЛИЧНА СТЕПЕН НА ЗАТЛЪСТЯВАНЕ И ПРЕДИАБЕТ

К. Каменова¹, Л. Лазаров¹, Г. Богданов¹, Т. Ханджиева-Дърленска¹, Г. Ставрева³, Д. Пендичева³,
Д. Димитрова², Р. Методиева¹, Г. Добревска¹ и Н. Бояджиева¹

¹Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет, Медицински университет – София

²Медицински университет – Пловдив

³Медицински университет – Плевен

THE TNF- α И IL-1 β SERUM LEVELS IN MEN AND WOMEN WITH DIFFERENT-DEGREE OBESITY AND PREDIABETES

К. Kamenova¹, L. Lazarov¹, G. Bogdanov¹, T. Handzhieva-Darlenska¹, G. Stavreva³, D. Pendicheva³, D. Dimitrova²,
R. Metodieva¹, G. Dobrevska¹ and N. Boyadzhieva¹

¹Chair of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University – Sofia

²Medical University – Plovdiv

³Medical University – Pleven

Резюме. Затлъстяването е една от причините за развитие на инсулинова резистентност и захарен диабет тип 2 (ЗД2). В механизмите и на двете патологични състояния (затлъстяване и диабет) се включва ролята на възпаление. Документирано е, че цитокините TNF- α и IL-1 β имат роля като провъзпалителни цитокини в механизми на възпалението. И други цитокини се разглеждат при затлъстяване и предиабет, но най-значимо участие в механизмите на затлъстяване имат TNF- α и IL-1 β . В допълнение е документирано, че интерлевкин 1 (IL-1) действа като локален медиатор на възпалението, води до оток, придвижване на левкоцитите към огнището, а попаднал в кръвообращението, води до повишена продукция на неутрофилни левкоцити от костния мозък, повлиява отделянето на други възпалителни белтъци (острофазови протеини от черния дроб), повишава разграждането на белтъци в мускулите, повишава телесната температура (треска) чрез действие върху центъра, регулиращ температурата, в хипоталамуса.

Ключови думи: затлъстяване, диабет тип 2, предиабет, TNF-алфа, IL-1 бета

Summary. Obesity is one of the reasons for the development of insulin resistance and diabetes mellitus type 2. The mechanisms of both pathological conditions (obesity and diabetes) include the role of inflammation. It is well documented that the cytokines TNF- α and IL-1 β play a role as a pro-inflammatory cytokine in mechanisms of inflammation. Other cytokines are also considered in obesity and prediabetes, but TNF- α and IL-1 β have most significant participation in mechanisms of obesity. In addition, it is documented that interleukin 1 (IL-1) act as a local mediator of inflammation, leading to edema, movement of the leucocytes to focus, and entering the bloodstream it leads to increased production of neutrophilic leukocytes from the bone marrow, affects the secretion of other inflammatory proteins (acute phase proteins from liver), increases the decay of proteins in muscle, increases body temperature (fever) through an action on the central temperature regulation in the hypothalamus.

Key words: obesity, diabetes mellitus type 2, prediabetes, TNF- α , IL-1 β

ВЪВЕДЕНИЕ

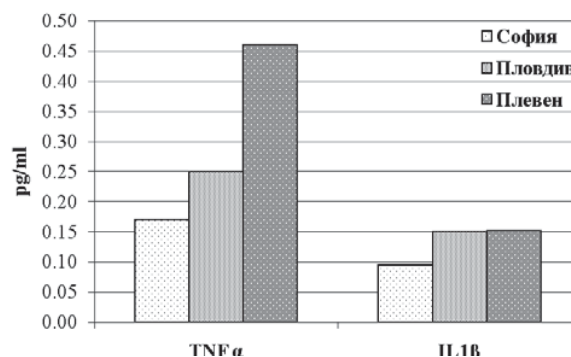
Затлъстяването е една от причините за развитие на инсулинова резистентност и захарен диабет тип 2 (ЗД2) [4, 5]. В механизмите и на двете патологични състояния (затлъстяване и диабет) се включва ролята на възпалението. Документирано е, че цитокините TNF- α и IL-1 β имат роля като провъзпалителни цитокини в механизми на възпалението. И други цитокини се разглеждат при затлъстяване и предиабет, но най-значимо участие в механизмите на затлъстяване имат TNF- α и IL-1 β . В допълнение е документирано, че интерлевкин-1 (IL-1) действа като локален медиатор на възпалението, води до оток, придвижване на левкоцитите към огнището, а попаднал в кръвообращението, води до повишена продукция на неутрофилни левкоцити от костния мозък, повлиява отделянето на други възпалителни белтъци (острофазови протеини от черния дроб), повишава разграждането на белтъци в мускулите, повишава телесната температура (треска) чрез действие върху центъра, регулиращ температурата, в хипоталамуса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Настоящите проучвания са част от изследванията от голям многоцентров научен проект НИРДИАБО, финансиран на конкурсната сесия на МОН през 2014 г. През първия етап на изследванията се проведе скрининг върху участниците – доброволци с различна степен на затлъстяване и предиабет. Два са критериите за включване на участници в проучването: BMI > 25% и данни за предиабет на база на провеждане на орален глюкозотолерантен тест (ОГТТ), сутрешна кръвна захар на гладно със стойности 5,6-6,9 и НОМА индекс. Преди започване на хранителни диети при пациентите, утвърдени за участие в изследванията, се извършиха анализите на два цитокина – TNF- α и IL-1 β , чрез ELISA методи.

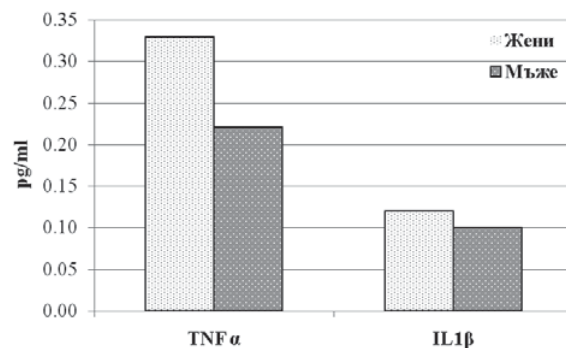
РЕЗУЛТАТИ

На фиг. 1 са представени серумните нива на TNF- α и IL-1 β при 220 мъже и жени със затлъстяване и предиабет от три географски района на България – София, Пловдив и Плевен. Има статистически значима разлика ($p < 0.05$) в нивата на TNF- α в серума на доброволците на трите научноизследователски центъра (фиг. 1). Статистически значима разлика се наблюдава и в нивата на IL-1 β при доброволците от Пловдив и Плевен в сравнение с център София.



Фиг. 1. Серумни нива на TNF- α и IL-1 β при доброволци от трите научноизследователски центъра – София, Пловдив и Плевен ($p < 0.05$)

На фиг. 2 са представени резултатите от определянето на серумните нива на TNF- α и IL-1 β на доброволците спрямо техния пол. Статистически значима разлика се установява в нивата на TNF- α между двете групи ($p < 0.05$). По-високо серумно съдържание се наблюдава при жените в сравнение с мъжете. След статистическата обработка на резултатите се вижда, че нивото на IL-1 β при жените е по-високо, отколкото при мъжете, но няма статистически значима разлика между тях.



Фиг. 2. Серумно ниво на TNF- α и IL-1 β при доброволци от трите научноизследователски центъра, разделени по признак пол

ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от научните изследвания върху цитокини в кръв на доброволци, участващи в проект НИРДИАБО, демонстрират увеличени концентрации на два провъзпалителни цитокина при хора със затлъстяване и предиабет. Предиабетът е документиран чрез ОГТТ и изчислен НОМА индекс на база концентрацията на глюкоза и инсулин на гладно. BMI на всички участници е над 25. Резултатите от представеното изследване подкрепят хипотезата, че възпалението има роля в механизми на затлъстяването. Водещи

провъзпалителни цитокини като TNF- α и IL-1 β са представени от други автори като отговорни в патогенезата на затлъстяване или диабет [3, 6, 7, 8]. Нашата хипотеза е, че при затлъстяване двата цитокина TNF- α и IL-1 β се включват в механизмите на развитие на инсулинова резистентност на ниво инсулинови рецептори [1, 2, 9, 10]. В подкрепа на тази хипотеза са и данни на други автори от литературата. Новост в проучването за България са различията между участниците от трите области (центрове – София, Пловдив и Плевен). Концентрациите на TNF- α в кръв на участниците от Плевен са най-значимо повишени в сравнение с тези от София и Пловдив. При част от тях BMI е висок – над 27.5 и над 30, което може да е един фактор, определящ по-високите нива на TNF- α . На базата на тези резултати ни предстои да проучим участниците с високи концентрации на провъзпалителни цитокини за прекарани възпалителни заболявания или хронични артрити, хронични възпаления.

Резултатите също демонстрират различия между жени и мъже в концентрациите на TNF- α . Ние имаме данни, че част от жените в проучването съобщаваха за ставни изменения вследствие на увеличеното тегло. Възможно е хронично ставно възпаление да е отговорно при част от жените с висок BMI за по-големите концентрации на TNF- α . Това допускане се подкрепя и от данни в литературата за ролята на този цитокин в механизмите на хронични ставни възпаления. То се подкрепя и от резултатите на настоящото изследване, при които не се намират статистически значими промени в концентрациите на IL-1 β между мъже и жени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доброволците, взели участие в научноизследователския проект НИРДИАБО, финансиран от МОН, са от три географски области на България – София, Пловдив и Плевен. При доброволците от София не се наблюдава повишаване нивото на TNF- α и IL-1 β (те са в концентрация, утвърдена за физиология). Участниците от другите два района на страната показват повишени стойности на изследваните показатели. Предстои да съберем допълнителна информация по отношение на техния здравен статус, за да определим на какво

може да се дължи повишеното ниво на TNF- α и IL-1 β . От направените изследвания и последващата статистическа обработка на резултатите може да се направи изводът, че има значителна разлика между серумното ниво на TNF- α в трите района на България.

Настоящото проучване е финансирано с проект на МОН „НИРДИАБО“ Б02/10 от 12.12.2014 г.

Библиография

1. Dominguez, H. et al. Metabolic and vascular effects of tumor necrosis factor-alpha blockade with etanercept in obese patients with type 2 diabetes. – J. Vasc. Res., **42**, 2005, № 6, 517-525.
2. Hotamisligil, G. S. et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. – J. Clin. Invest., **95**, 1995, № 5, 2409-2415.
3. Hotta, K. et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. Arterioscler. – Thromb. Vasc. Biol., **20**, 2000, № 6, 1595-1599.
4. Huang, W. et al. Depletion of liver Kupffer cells prevents the development of diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance. – Diabetes, **59**, 2010, № 2, 347-357.
5. Kursawe, R. et al. Cellularity and adipogenic profile of the abdominal subcutaneous adipose tissue from obese adolescents: association with insulin resistance and hepatic steatosis. – Diabetes, **59**, 2010, № 9p 2288-2296.
6. Larsen. C. M. et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. – New Engl. J. Med., **356**, 2007, № 15, 1517-1526.
7. Lumeng, C. N. et al. Phenotypic switching of adipose tissue macrophages with obesity is generated by spatiotemporal differences in macrophage subtypes. – Diabetes, **57**, 2008, № 12, 3239-3246.
8. O'Connell, J. et al. The relationship of omental and subcutaneous adipocyte size to metabolic disease in severe obesity. – PLoS One, **5**, 2010, № 4, e9997.
9. Stanley, T. L. et al. TNF-alpha antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **96**, 2011, № 1, E146-E150.
10. Varma, V. et al. Muscle inflammatory response and insulin resistance: synergistic interaction between macrophages and fatty acids leads to impaired insulin action. – Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., **296**, 2009, № 6, E1300-E1310.

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р К. Каменова
Катедра "Фармакология и токсикология"
Медицински факултет
Медицински университет
ул. "Здраве" № 2
1431 София