

УДК [616.12 – 008.331.1: 616.379 – 008.64] – 036: 577.124: 612.017] DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-1-8-14

Пивоваров А.В.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА – 1 И ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Харьковский национальный медицинский университет
пр. Науки, 4 г. Харьков 61022 Украина
E-mail: Jakov09@meta.ua

Аннотация

Актуальность. Инсулин и инсулиноподобного фактора роста – 1 рассматриваются как единая сигнальная система, которая регулирует метаболизм и процессы клеточного роста и дифференциации. Несмотря на уже известные механизмы влияния инсулиноподобного фактора роста – 1, остаются неполностью выясненными вопросы участия соматомедина в регуляции углеводного обмена у больных с АГ и у больных с сочетанным течением АГ и СД 2 типа. Изучение роли инсулиноподобного фактора роста – 1 в патогенезе СД 2 типа является актуальной проблемой, которая требует дополнительного изучения.

Проблема. Проведена оценка корреляционных взаимосвязей между уровнем инсулиноподобного фактора роста-1 в крови и показателями состояния углеводного обмена.

Материалы и методы. Обследовано 120 человек, из которых 100 больных кардиологического и эндокринологического профиля и 20 практически здоровых лиц контрольной группы. В первую группу вошли 60 больных АГ, во вторую – 40 пациентов с сочетанной патологией АГ и СД 2 типа. Определялся уровень глюкозы крови натощак, уровень инсулина, гликозилированного гемоглобина, инсулиноподобного фактора роста-1, вычислялся индекс НОМА-IR.

Результаты. Самый высокий средний уровень инсулиноподобного фактора роста-1 в крови наблюдался среди больных с сочетанным течением артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа. Во всех выделенных группах наблюдался прямая корреляционная связь между уровнем инсулиноподобного фактора роста – 1 в крови и величине индекса НОМА-IR. Наибольшее значение коэффициента корреляции оказалось во второй группе среди больных с сочетанным течением артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа.

Выводы. Установлено, что выявление высокого уровня инсулиноподобного фактора роста – 1 в крови позволяет установить риск прогрессирования нарушений углеводного обмена у больных артериальной гипертензией на ранних этапах, что способствует повышению эффективности ранней диагностики сахарного диабета 2 типа.

Ключевые слова: инсулиноподобный фактор роста – 1; артериальная гипертензия; сахарный диабет 2 типа.

Pivovarov A.V.

RELATIONSHIP BETWEEN INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR- 1 AND INDICATORS OF THE CARBOHYDRATE METABOLISM IN PATIENTS WITH COMORBIDITY OF ARTERIAL HYPERTENSION AND TYPE 2DIABETES MELLITUS

Kharkiv National Medical University, 4 Nauky Ave., Kharkiv, 61022, Ukraine
E-mail: Jakov09@meta.ua

Abstract

Relevance. Insulin and insulin-like growth factor-1 are regarded as a single signal system that regulates the metabolism and processes of cell growth and differentiation. Despite the known mechanisms of the effect of insulin-like growth factor-1, there are still some unclear issues regarding somatomedin participation in the regulation of carbohydrate metabolism in patients with hypertension and in patients with concomitant hypertension and over with type 2 diabetes mellitus. Studying the role of insulin-like growth factor-1 in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus is an urgent problem that requires further investigation.

Problem. The author studies the correlations between the level of insulin-like growth factor – 1 in the blood and indicators of the state of carbohydrate metabolism.

Materials and methods. A total of 120 people, including 100 patients with cardiological and endocrinological problems, and 20 healthy subjects in the control group. The first group included 60 patients with hypertension, the second – 40 patients with combined pathology of hypertension and type 2 diabetes mellitus. The researches determined the level of blood sugar on an empty stomach, the level of insulin, glycosylated hemoglobin, insulin-like growth factor-1, and calculated the HOMA-IR index.

Results. The highest average level of insulin-like growth factor-1 in blood was observed in patients with a concomitant course of hypertension and type 2 diabetes mellitus. All selected groups observed a direct correlation between the level of insulin-like growth factor-1 in the blood and the value of the HOMA-IR index. The highest value of the correlation coefficient turned out to be in the second group of patients with a concomitant course of hypertension and type 2 diabetes mellitus.

Conclusions. It was found that the detection of high levels of insulin-like growth factor-1 in the blood allows to set the risk of progression of disorders of the carbohydrate metabolism in hypertensive patients in the early stages, thereby increasing the effectiveness of an early diagnosis of type 2 diabetes mellitus.

Keywords: insulin-like growth factor-1; arterial hypertension; diabetes mellitus type 2.

Введение. У больных с артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД) 2 типа имеют место патогенетически обоснованные механизмы формирования высокого риска кардиоваскулярных осложнений [1, 3]. Дисметаболизм глюкозы развивается задолго до возникновения нарушения толерантности к глюкозе, уже на ранней стадии выявляются инсулинорезистентность, компенсаторная гиперинсулинемия и возникают начальные макрососудистые осложнения [6].

Клинические исследования подтверждают наличие отягощения при развитии сочетанной патологии АГ и СД 2 типа с ухудшением прогноза течения заболевания у таких пациентов [6, 12, 15].

При сочетанном течении АГ и СД 2 типа возрастает частота госпитализации [Ошибка! Источник ссылки не найден., 7]. Клинические и молекулярные механизмы инсулинорезистентности аккумулируют другие повреждающие сосудистые факторы [3, 5]. Возникает потребность в поиске новых биохимических маркеров ранних нарушений обмена глюкозы. Одним из регуляторов углеводного обмена является гуморальная сигнальная система, которая включает в себя соматомедина, среди которых инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) занимает ведущее место [3]. ИФР-1 – это полипептид, который по своим свойствам подобен инсулину [8].

Инсулин и ИФР-1 структурно похожи, часть влияния инсулина реализуется через рецепторы к

ИФР-1 в эндотелиоцитах, кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов. Данные клинических исследований свидетельствуют об активном самостоятельном участии ИФР-1 в процессах сосудистого ремоделирования [2, 11]. **Ошибка! Источник ссылки не найден.** Уровень ИФР-1 в крови может изменяться в широких пределах. Синтез ИФР-1 происходит под влиянием соматотропного гормона (СТГ) в печени (системный ИФР-1) и тканях (локальный ИФР-1) [9, 10]. ИФР-1, как и СТГ, характеризуется анаболическими эффектами и способен вызвать гипертрофию кардиомиоцитов, тормозит процессы апоптоза в миокарде. ИФР-1 способствует увеличению сердечного выброса и стимулирует сократительную способность миокарда левого желудочка.

Дефицит ИФР-1 может выступать одним из факторов развития и прогрессирования диабетической кардиомиопатии, а экзогенное введение соматомедина ИФР-1 существенно уменьшает тяжесть течения этой патологии [6]. Инсулин и ИФР-1 рассматриваются как единая сигнальная система, которая регулирует метаболизм и процессы клеточного роста и дифференциации. У пациентов с дефицитом ИФР-1 наблюдаются нарушения структуры и функции миокарда [9].

Данные клинических исследований о содержании ИФР-1 в крови больных СД 2 типа оказались противоречивыми: одни ученые указывают о повышенном уровне ИФР-1 в крови больных СД 2 типа [9, 13], другие – о снижении уровня этого соматомедина при СД 2 типа [14]. В

клинических исследованиях среди больных с сочетанным течением АГ и СД 2 типа наблюдалось снижение в крови уровня ИФР-1 по сравнению с больными АГ без СД 2 типа [6]. Несмотря на уже известные механизмы влияния ИФР-1, остаются непонятными вопросы участия ИФР-1 в регуляции углеводного обмена у больных с АГ и у больных с сочетанным течением АГ и СД 2 типа. Изучение роли ИФР-1 в патогенезе СД 2 типа является актуальной проблемой, которая требует дополнительного изучения.

Цель работы – определить взаимосвязи между показателями состояния углеводного обмена и уровнем ИФР-1 в сыворотке крови больных АГ и у больных с сочетанным течением АГ и СД 2 типа.

Материалы и методы исследования. При проведении исследования обследовано 120 человек, из которых 100 больных кардиологического и эндокринологического профиля и 20 практически здоровых лиц, которые составляли контрольную группу. Все больные были разделены на две группы. В первую группу

(n=60) вошли больные АГ, во вторую (n=40) – пациенты с сочетанной патологией АГ и СД 2 типа. Все обследованные дали информированное согласие на участие в исследовании перед началом работы. Для достижения поставленной цели были проанализированы, данные анамнеза болезни и анамнеза жизни, жалобы больных, особенности течения АГ, устанавливалась степень риска кардиоваскулярных осложнений. Верификация диагноза сахарный диабет 2 типа проводилась на основе Положения клинического протокола специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2 типа [6].

При диагностике артериальной гипертензии придерживались требований Положения клинического протокола первичной, экстренной и вторичной специализированной медицинской помощи «Артериальная гипертензия» [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Проводилась оценка состояния углеводного обмена с определением уровня глюкозы в сыворотке крови и иммунореактивного инсулина натощак, рассчитывался индекс инсулинорезистентности (НОМА – IR).

Таблица 1

Средние значения показателей состояния углеводного обмена и уровня ИФР-1 в крови по группам

Table 1

Average status indicators values of the carbohydrate metabolism, and IGF-1 levels in the blood by groups

| Показатель* | Первая группа АГ (n=60) | Вторая группа АГ+СД 2 типа (n=40) | Контрольная группа (n=20) |
|------------------|----------------------------|---|------------------------------|
| Инсулин, мкЕд/мл | 18,63 | 14,97** | 16,42 |
| ГКН, ммоль/л | 5,5 | 8,65 | 5,0 |
| НОМА-IR | 4,53 | 5,29 | 3,58 |
| НbA1C, % | 6,53 | 9,3** | 5,1 |
| ИФР-1 нг/мл | 107,35 | 110,25** | 104,55 |

Примечание. Выявлено статистически значимые различия в обследованных группах с помощью критерия Краскела-Уоллиса (H).

** – Статистически значимое отличие от группы с изолированным течением АГ (p<0,05).

Как видно из табл. 1, вычислено значение критерия Краскела-Уоллиса (H) и его значимость (p), с помощью которых установлено, что наблюдается статистически значимое отличие среднего уровня ИФР-1 в крови больных с сочетанным течением АГ и СД 2 типа среднего уровня ИФР-1 в крови больных с изолированным течением АГ первой группы (p<0,05). В выделенных группах высокий средний уровень ИФР-1 в крови наблюдался в группе больных с сочетанным течением АГ и СД 2 типа.

На основе полученных показателей состояния углеводного обмена вычислено величину индекса инсулинорезистентности (индекса НОМА-IR). Проведено корреляционно-регрессионный анализ между уровнем ИФР-1 в крови и показателями состояния углеводного обмена в выделенных группах. В табл. 2 представлены результаты корреляционно-регрессионного анализа показателей в первой группе АГ (n=60).

Таблица 2

Корреляционные связи между показателями состояния углеводного обмена и уровнем ИФР -1 в крови больных первой группы АГ (n=60)

Table 2

Correlation between indicators of the state of the carbohydrate metabolism and the level of IGF -1 in the blood of patients with hypertension in the first group (n = 60)

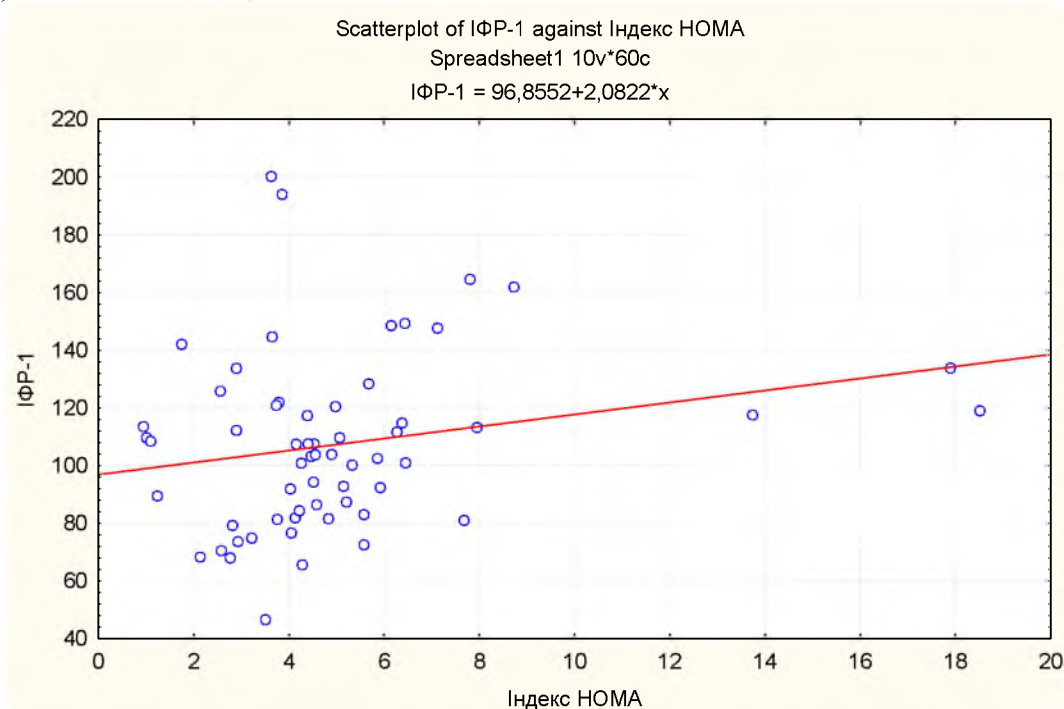
| Показатели | Первая группа АГ (n=60) | | |
|----------------------------------|-------------------------|--------|---------------------|
| | r | p | Сила взаимосвязи |
| ГКН (ммоль/л) / ИФР-1 (нг/мл) | 0,0899 | 0,0494 | Слабая зависимость |
| Инсулин (мкОд/мл) /ИФР-1 (нг/мл) | 0,5931 | 0,0000 | Средняя зависимость |
| НbA1c (%) / ИФР-1 (нг/мл) | 0,2954 | 0,0219 | Средняя зависимость |
| НОМА-IR /& ИФР-1 (нг/мл) | 0,5815 | 0,0000 | Средняя зависимость |

Примечание: 0,7 – 1 – сильная зависимость, 0,3 – 0,69 – средняя зависимость 0 – 0,29 – слабая зависимость; p < 0,05.

Как видно из табл. 3, наблюдается прямая средняя зависимость корреляционной связи между уровнем ИФР-1 в крови и уровнями инсулина, НbA1c, индексом НОМА-IR. Слабая прямая корреляционная связь оказалась между уровнем глюкозы крови натощак и уровнем ИФР-1 в крови, статистическая значимость различий достоверна (p<0,05). Получены статистические результаты, обосновывающие возможность

использования показателя уровня ИФР-1 в крови для оценки и прогнозирования развития нарушений углеводного обмена у больных с изолированным течением АГ.

Результат корреляционно-регрессионного анализа между показателем уровня ИФР-1 в крови и индексом НОМА-IR в первой группе АГ (n=60) представлено на рис. 1.



Примечание: статистическая значимость различий установлена с помощью определения критерия Краскела-Уоллиса (H).

Рис. 1. Корреляционное поле зависимости между показателем уровня ИФР-1 в крови и индексом НОМА-IR в первой группе АГ (n=60).

Fig. 1. The correlation between the index field dependence of IGF-1 levels in blood and HOMA-IR index in the first group (n = 60).

Таблица 3

Корреляционные связи между показателями углеводного обмена и уровнем ИФР-1 в крови больных второй группы АГ + СД 2 типа (n = 40)

Table 3

Correlation between parameters of the carbohydrate metabolism and the level of IGF-1 in the blood of patients with AH and the second group with type 2 diabetes (N = 40)

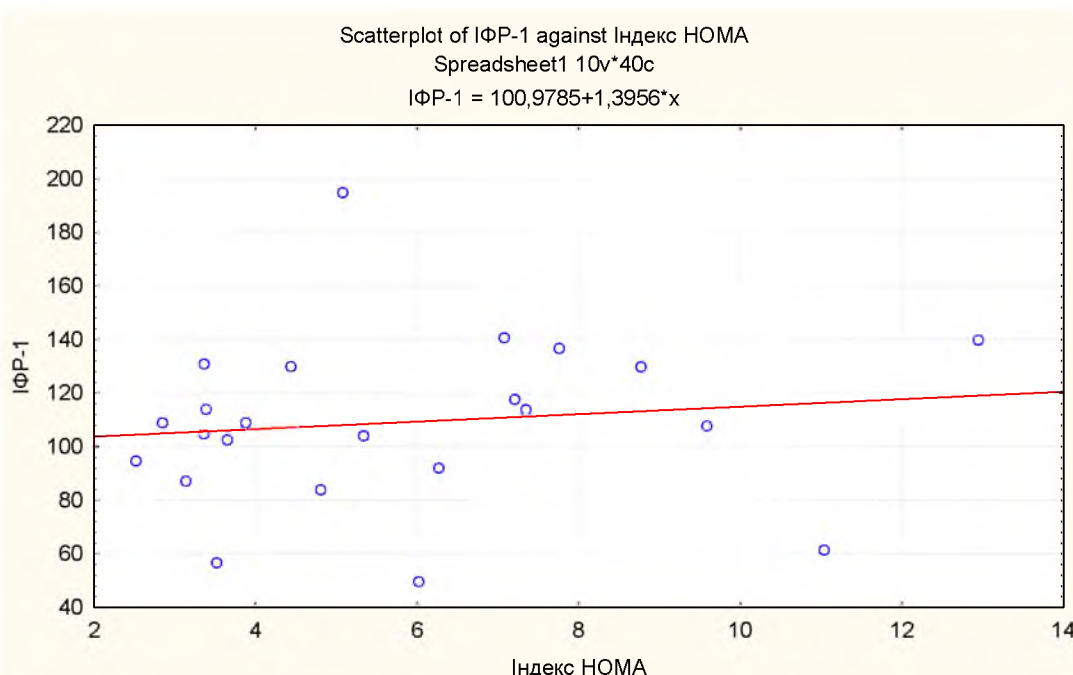
| Показатели | Вторая группа АГ+СД 2 типа (n = 40) | | |
|----------------------------------|-------------------------------------|--------|---------------------|
| | r | p | Сила взаимосвязи |
| ГКН (ммоль/л) / ИФР-1 (нг/мл) | 0,0143 | 0,0093 | Слабая зависимость |
| Инсулин (мкЕд/мл) /ИФР-1 (нг/мл) | 0,2974 | 0,0063 | Средняя зависимость |
| НbA1C (%) / ИФР-1 (нг/мл) | 0,5387 | 0,0003 | Средняя зависимость |
| НОМА-IR /& ИФР-1 (нг/мл) | 0,7292 | 0,0085 | Сильная зависимость |

Примечание: 0,7 – 1 – сильная зависимость, 0,3 – 0,69 – средняя зависимость 0 – 0,29 – слабая зависимость; p < 0,05.

Как видно из табл. 3, наблюдается прямая сильная корреляционная зависимость между уровнем ИФР-1 в крови и индексом НОМА-IR, статистическая значимость различий достоверна (p < 0,05). Таким образом, полученные результаты статистических расчетов подтверждают роль ИФР-1 как маркера глюкозометаболических

нарушений у больных с сочетанным течением АГ и СД 2 типа.

Результат корреляционно-регрессионного анализа между показателем уровня ИФР-1 в крови и индексом НОМА-IR во второй группе АГ+СД 2 типа (n=40) представлено на рис. 2.



Примечание: статистическая значимость различий установлена с помощью определения критерия Краскела-Уоллиса (H), (p < 0,05).

Рис. 2. Корреляционное поле зависимости уровня ИФР-1 в крови и индекса НОМА-IR во второй группе АГ + СД 2 типа (n=40)

Fig. 2. Correlation field dependence of IGF-1 levels in the blood and HOMA-IR index in the second group AH + DM type 2 (n=40)

Как видно из рис.2, между уровнями индекса НОМА-IR и ИФР-1 наблюдается прямая средняя

корреляционная связь, статистическая значимость различий результатов достоверна.

Выводы

1. В группе больных с сочетанным течением АГ и СД 2 типа определен высокий средний уровень ИФР-1 в крови в размере 110,25 нг/мл ($p < 0,05$) среди всех обследованных, установлено рост показателя уровня ИФР-1 в крови больных АГ при развитии сочетанной патологии АГ и СД 2 типа.

2. Между уровнем ИФР-1 в крови и индексом НОМА-IR наблюдался прямая корреляционная связь во всех выделенных группах. Наибольшее значение коэффициента корреляции r между уровнем ИФР-1 в крови и индексом НОМА-IR оказалось в группе больных с сочетанным течением АГ и СД 2 типа.

3. Установлено, что выявление высокого уровня ИФР-1 позволяет установить риск прогрессирования нарушений углеводного обмена у больных артериальной гипертензией на ранних этапах, что способствует повышению эффективности ранней диагностики сахарного диабета 2 типа.

Список литературы

1. Алтуніна Н.В., Лизогуб В. Г., Пліскевич Д.А., Бондарчук О.М. Особливості показників добового моніторингу артеріального тиску у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію, поєднану з цукровим діабетом 2-го типу / Тези наукових доповідей 2014. С. 44.

2. Гіпертонія уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної спеціалізованої медичної допомоги. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/31084>. (дата обращения 03.12.2016г.).

3. Журавлева Л. В., Ковалева О.Н. Инсулиноподобный фактор роста и ремоделирование миокарда у больных с артериальной гипертензией // Український кардіологічний журнал. 2006. № 5. С. 32-37.

4. Журавльова Л.В., Пивоваров О.В. Фактори ризику та прогнозування розвитку поєднаної патології цукрового діабету 2-го типу у хворих на артеріальну гіпертензію // Мистецтво лікування. 2014. № 9-10. С. 6-9.

5. Ковалева О.Н. Предиабет – диагностические критерии и клиническая значимость в кардиологии // Здоров'я України 2012. С. 24-25.

6. Резник Л.А., Старченко Т.Г., Шкапо В.Л., Гайдук Е.А. Инсулиноподобный фактор роста-1 и метаболические показатели у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и без него // Український медичний альманах. 2011. Том 14, № 5. С. 169-171.

7. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема. Аналітично-методичний посібник, рекомендований для кардіологів, ревматологів, терапевтів, організаторів охорони здоров'я та лікарів загальної

практики / під ред. Коваленка В. М. – К.: ДУ Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. Академіка М. Д. Стражеска», 2014. 280 с.

8. Aguirre G. A., Rodríguez De Ita J., de la Garza R. G. and Castilla-Cortazar I. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. Journal of Translational Medicine. 2016.14. Pp. 3. DOI: 10.1186/s12967-015-0762-z.

9. Ekström K., Salemyr J., Zachrisson I. et al. Normalization of the IGF – IGFBP Axis by Sustained Nightly Insulinization in Type 1. Diabetes. Diabetes Care. 2007. Vol. 30. Pp.1357-1363.

10. Matthias M. Weber M.M., Auernhammer C.J., Lee P.D.K. Insulin-Like Growth Factors and Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins in Adult Patients with Severe Liver Disease before and after Orthotopic Liver Transplantation. Hormone Research. 2002. Vol. 57, № 3-4. Pp. 105-112.

11. Min Sun Kim, MD and Dae-Yeol Lee, MD Insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding proteins axis in diabetes mellitus // Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2015. 20(2). Pp. 69–73.

12. Protocol diabetes. URL: <http://www.moz.gov.ua>. (date of access: December 3, 2016).

13. Razavian N., Blecker S., Schmidt A.M., Smith-McLallen A., S., Sontag D. Population-Level Prediction of Type 2 Diabetes From Claims Data and Analysis of Risk Factors. Big Data. 2015. 3(4). Pp 277-287.

14. Rehman U. The role of growth hormone in the pathogenesis of vascular complications of diabetes mellitus. Am. J. Med. Sci. 2000. Vol. 320. Pp. 128-134.

15. Sang Hui Chu, Ji Won Baek, Eun Sook Kim et al. Gender Differences in Hypertension Control Among Older Korean Adults: Korean Social Life, Health, and Aging Project. J. Prev. Med. Public. Health. 2015. Vol. 48. Pp. 38-47.

References

1. Altunina, N.V., Lizogub V.G., Pliskevich D.A., Bondarchuk A.M. Features of indicators of daily monitoring of arterial pressure in patients with essential hypertension combined with type 2 diabetes mellitus. Abstracts of scientific reports 2014. p.44.

2. Hypertension unified clinical Protocol of primary, emergency and secondary specialized care. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/31084> (date of access: December 3, 2016).

3. Zhuravleva L.V., Kovaleva O.N. Insulin-like growth factor and myocardial remodeling in patients with arterial hypertension. Ukrainian magazine of cardiology. 2006. N 5. Pp. 32-37.

4. Zhuravlyova, L.V., Pyvovarov O.V. Risk factors and prediction of the development of combined pathology of type 2 diabetes mellitus in hypertensive patients. Art treatment. 2014. № 9-10. Pp. 6-9.

5. Kovaleva O.N. Prediabetes diagnostic criteria and clinical significance in cardiology. Health protection of Ukraine 2012. Pp. 24-25.

6. Reznik L.A., Starchenko T.G., Scapa V.L., Gaidukov E.A. Insulin-like growth factor 1 and metabolic parameters in patients with essential hypertension in combination with type 2 diabetes and without it. Ukrainian medicine almanac. 2011. Vol. 14. N.5. Pp. 169-171.

7. Diseases of the circulatory system as a medical-social and socio-political problem. Analytical-methodological manual recommended for cardiologists, rheumatologists, internists, and healthcare professionals and General practitioners / under the editorship of V. M. Kovalenko. M.: GU National Research Centre "Cardiology Institut named after Academician. M.D. Strazhesko", 2014. 280 p.

8. Aguirre G. A., Rodríguez De Ita J., de la Garza R. G. and Castilla-Cortazar I. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. Journal of Translational Medicine. 2016.14. Pp. 3. DOI: 10.1186/s12967-015-0762-z.

9. Ekström K., Salemyr J., Zachrisson I. et al. Normalization of the IGF – IGFBP Axis by Sustained Nightly Insulinization in Type 1. Diabetes. Diabetes Care. 2007. Vol. 30. Pp.1357-1363.

10. Matthias M. Weber M.M., Auernhammer C.J., Lee P.D.K. Insulin-Like Growth Factors and Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins in Adult Patients with Severe Liver Disease before and after Orthotopic Liver Transplantation. Hormone Research. 2002. Vol. 57, № 3-4. Pp. 105-112.

11. Min Sun Kim, MD and Dae-Yeol Lee, MD Insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding proteins axis in diabetes mellitus // Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2015. 20(2). Pp. 69–73.

12. Protocol diabetes. URL: <http://www.moz.gov.ua>. (date of access: December 3, 2016).

13. Razavian N., Blecker S., Schmidt A.M., Smith-McLallen A., S., Sontag D. Population-Level Prediction of Type 2 Diabetes From Claims Data and Analysis of Risk Factors. Big Data. 2015. 3(4). Pp 277-287.

14. Rehman U. The role of growth hormone in the pathogenesis of vascular complications of diabetes mellitus. Am. J. Med. Sci. 2000. Vol. 320. Pp. 128-134.

15. Sang Hui Chu, Ji Won Baek, Eun Sook Kim et al. Gender Differences in Hypertension Control Among Older Korean Adults: Korean Social Life, Health, and Aging Project. J. Prev. Med. Public. Health. 2015. Vol. 48. Pp. 38-47.

Пивоваров Александр Васильевич, ассистент кафедры внутренней медицины №3

Pivovarov Alexander Vasilyevich, assistant Department of Internal Medicine № 3