

УДК 616.12-008.331.1-092: 616.379-008.64

© Резнік Л.А., Старченко Т.Г., Шкапо В.Л., Гайдуков Є.А., 2011

## ІНСУЛІНОПОДІБНИЙ ФАКТОР РОСТУ-1 ТА МЕТАБОЛІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА БЕЗ НЬОГО

**Резнік Л.А., Старченко Т.Г., Шкапо В.Л., Гайдуков Є.А.***ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т.Малої АМН України», м. Харків*

Питання поєднання гіпертонічної хвороби (ГХ) та цукрового діабету (ЦД) 2 типу на теперішній час є однією з важливіших проблем охорони здоров'я. Актуальність даної проблеми полягає не тільки в великій розповсюдженості цієї нозологічної комбінації, але й в тому, що ГХ та ЦД 2 типу є двома взаємообтяжуючими захворюваннями. Поєднання цих захворювань негативно впливає на ризик розвитку кардіоваскулярних ускладнень, суттєво погіршує якість та скорочує тривалість життя [6,8]. Ця патологія характеризується порушенням не лише вуглеводного, а й ліпідного обміну, одним із важливих регуляторів якого є єдина сигнальна система, яка складається з інсуліну та інсуліноподібного фактору росту -1 (ІФР-1) [11]. Встановлено, що ІФР-1 є найважливішим фактором клітинної диференціації та проліферації, йому притаманні антиапоптотичні властивості [9]. За своїми метаболічними ефектами даний ростовий фактор поступається інсуліну, але доведено, що в осіб с соматотропною недостатністю, при якій відбувається зниження синтезу ІФР-1, спостерігаються виражені порушення вуглеводного обміну та ранній розвиток атеросклерозу [2]. Таким чином, незважаючи на вже відомі механізми дії ІФР-1, до теперішнього часу залишається нез'ясованим питання щодо участі ІФР-1 в ліпідному обміні.

**Мета роботи** - вивчення взаємозв'язку між станом ліпідного обміну та рівнем ІФР-1 у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу та без нього.

**Матеріали та методи дослідження.** Було обстежено 67 хворих на ГХ з супутнім ЦД 2 типу (основна група) та 46 осіб на ГХ без ЦД (група порівняння). Серед хворих основної групи чоловіків було 31 (46,27 %), жінок – 36 (53,73 %) у віці від 49 до 75 років (середній вік –  $64,1 \pm 1,78$ ). Тривалість ГХ у цієї категорії хворих була від 6 до 22 років, середня тривалість складала ( $14,7 \pm 1,36$ ) років, тривалість ЦД 2 типу – від 1 до 12 років, середня тривалість ( $8,4 \pm 0,91$ ) років. Групу порівняння склали 19 осіб чоловічої статі (41,3 %) та 27 осіб – жіночої статі (58,7 %) у віці від 49 до 73 років (середній вік –  $60,2 \pm 2,12$ ). Тривалість ГХ у хворих цієї групи була від 4 до 20 років, середня тривалість – ( $13,04 \pm 1,42$ ) років. Таким чином, обидві групи хворих не відрізнялись за статтю, віком та тривалістю ГХ.

Ліпідний спектр крові обстежених визначали ферментним засобом на фотометрі – аналізаторі „Humareader N 2106” (Німеччина). Вивчали рівні загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), ХС ліпопротеїнів низької, дуже низької та високої щільності (ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПВЩ). Вивчення модифікованих ЛПНЩ проводили за рівнем малонового діальдегіду (МДА) фотометричним методом. Результати оцінювали в нмоль МДА на 1 мг білка. Рівень ІФР - 1 визначали імуноферментним методом за допомогою наборів фірми DSL (США)

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою ПК з застосуванням статистичних програм “Statistica”.

**Результати та їх обговорення.** За результатами аналізу комплексу основних антропометричних, клініко – анамnestичних та гемодинамічних показників, встановлено, що групи хворих на ГХ з ЦД 2 типу та на ГХ без ЦД статистично достовірно не відрізнялись за такими показниками, як частота та ступінь надлишкової маси тіла і ожиріння, індекс маси тіла, рівні систолічного і діастолічного артеріального тиску, вихідна частота серцевих скорочень.

Обстежені хворі мали певні відмінності в показниках ліпідного обміну. Загальна частота дисліпидемії (ДЛП) в обох групах хворих вірогідно не відрізнялась: в групі хворих на ГХ з ЦД 2 типу ДЛП була виявлена у 48 пацієнтів (71,6 %), в групі хворих на ГХ без ЦД – у 38 осіб (82,6 %),  $p > 0,05$ . В той же час при порівнянні загальної частоти ДЛП окремо у чоловіків та жінок встановлено збільшення випадків ДЛП у чоловіків хворих на ГХ без ЦД у порівнянні з чоловіками хворими на ГХ з ЦД 2 типу – у 17 пацієнтів (89,5 %) проти 19 пацієнтів (61,3 %) відповідно, ( $p < 0,05$ ). У жінок вірогідної різниці щодо загальної частоти ДЛП не встановлено. Так, підвищення показників ліпідного обміну в групі жінок хворих на ГХ без ЦД спостерігалось у 21 особи (77,8 %), а в групі жінок хворих на ГХ з ЦД 2 типу – у 29 осіб (80,6 %), ( $p > 0,05$ ).

При цьому в групі хворих на ГХ з ЦД 2 типу встановлена достовірно більша частота комбінованої ДЛП в порівнянні з хворими на ГХ без ЦД ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Частота ізольованої гіперхолестеринемії була вірогідно вищою у хворих на ГХ без ЦД у порівнянні з хворими на ГХ з ЦД 2 типу ( $p < 0,01$ ). У той же час частота ізольованої гіпертригліцеридемії у хворих на ГХ в поєднанні з ЦД 2 типу і у хворих на ГХ без ЦД достовірно не відрізнялась ( $p > 0,05$ ). При порівнянні частоти різних типів ДЛП окремо у чоловіків та жінок виявлено вірогідне підвищення частоти ізольованої гіперхолестеринемії як у чоловіків ( $p < 0,01$ ), так і у жінок, ( $p < 0,05$ ) хворих на ГХ без ЦД 2 типу.

При аналізі середніх рівнів показників ліпідного обміну було встановлено, що хворі на ГХ з супутнім ЦД 2 типу відрізнялись більш високими рівнями в сироватці крові ТГ ( $p < 0,05$ ) та ХС ЛПДНЩ ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з хворими на ГХ без ЦД (табл. 2).

Інші показники ліпідного обміну в обох групах пацієнтів істотно не відрізнялись. При вивченні абсолютних показників ліпідного метаболізму в залежності від статі встановлено, що у чоловіків показники ліпідного обміну вірогідно не відрізнялись в залежності від наявності чи відсутності ЦД 2 типу. У той же час у жінок хворих на ГХ з супутнім ЦД 2 типу виявлено достовірне підвищення рівнів ТГ ( $p < 0,05$ ) та ХС ЛПНЩ ( $p < 0,05$ ) порівняно з жінками хворими на ГХ без ЦД.

Таблиця 1. Частота (%) різних видів дисліпопротеїемії у обстежених

Групи хворих	ДЛП	Гіперхолестеринемія	Гіпертригліцеридемія	Комбінована ДЛП
Хворі на ГХ з ЦД 2 типу	Чоловіки (n = 31)	9,68	19,4	32,3
	Жінки (n = 36)	16,7	19,4	44,4
	Чоловіки + жінки (n = 67)	13,4	19,4	38,9 *
Хворі на ГХ без ЦД	Чоловіки (n = 19)	42,1 **	15,8	31,6
	Жінки (n = 27)	40,7 *	11,1	25,9
	Чоловіки + жінки (n = 46)	41,3 **	13,0	28,3

Примітка: \* (p < 0,05); \*\* (p < 0,01). – достовірність різниці між показниками в групах хворих на ГХ з ЦД 2 типу та на ГХ без ЦД

Таблиця 2. Показники ліпідного обміну у обстежених (M±m)

Показник	Обстежені групи	
	ГХ+ЦД 2 типу (n = 67)	ГХ (n = 46)
ЗХС, ммоль/л	5,22 ± 0,116	5,44 ± 0,095
Тригліцериди, ммоль/л	2,03 ± 0,116 *	1,67 ± 0,109
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,20 ± 0,042	1,38 ± 0,063
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,89 ± 0,111	3,08 ± 0,135
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,91 ± 0,053*	0,75 ± 0,050
Коефіцієнт атерогенності	3,07 ± 0,133	2,82 ± 0,208

Примітка: \* – достовірність різниці між показниками в групах хворих на ГХ з ЦД 2 типу та на ГХ без ЦД (p < 0,05).

Дані вивчення кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), а саме МДА, свідчать про активацію цього процесу у хворих обох груп. При цьому рівень зазначеного показника у хворих з супутнім ЦД 2 типу склав (19,68 ± 0,73) нмоль/мг білка, а при ГХ без порушення вуглеводного обміну – (12,38 ± 0,87) нмоль/мг білка, що вірогідно відрізнялось у порівнянні з контрольною групою – (1,48 ± 0,08) нмоль/мг білка (p < 0,001, p < 0,001).

Слід зазначити, що незважаючи на менш виражені порушення ліпідного обміну у хворих на ГХ у порівнянні з пацієнтами основної групи, рівень МДА був також значно підвищений у цих хворих. Активация процесів перекисного окислення ліпідів при артеріальній гіпертензії відмічається і в інших дослідженнях [1]. А високий рівень МДА при ГХ компенсується відповідною активністю антиоксидантних ферментів. Більш виражене підсилення процесів ПОЛ при ГХ та ЦД 2 типу у порівнянні з хворими на ГХ (p < 0,001) може бути

обумовлено зниженням антиоксидантних механізмів та вираженою пошкоджуючою дією на ендотелій модифікованих ліпопротеїдів. Це свідчить про те, що одним із найбільш важливих патогенетичних чинників розвитку атеросклерозу є збільшення атерогенних змін крові, в якому значну роль відіграють процеси вільнорадикального окислення. Можливо, найбільш виражені зміни рівня модифікованих ліпопротеїдів у хворих на ГХ та ЦД 2 типу зумовлено тим, що глюкоза сама здатна до аутооксидзації та активації вільнорадикальних процесів, що є одним із важливих механізмів атерогенної модифікації ліпопротеїдів [10].

Результати нашого дослідження показали, що рівень ІФР-1 у крові хворих на ГХ та супутній ЦД 2 типу був достовірно нижче, ніж у хворих на ГХ без ЦД (p < 0,05), але суттєво вищий за такий в контрольній групі (p < 0,05) (табл. 3). Слід зазначити, що вірогідних відмінностей ІФР-1 в залежності від статі у пацієнтів обох груп не було виявлено.

Таблиця 3. Рівень ІФР-1 в крові обстежених (нг/мл)

Група	Рівень ІФР-1
Практично здорові особи (n = 20)	152,2 ± 4,48
Хворі на ГХ з ЦД 2 типу (n = 67)	175,3 ± 5,22*
Хворі на ГХ без ЦД (n = 46)	225,2 ± 5,61** #

Примітка: \* (p < 0,05); \*\* - достовірність різниці між показниками в групах хворих на ГХ як з ЦД так і без нього у порівнянні з практично здоровими особами; # – достовірність різниці між показниками в групах хворих на ГХ з ЦД 2 типу та на ГХ без ЦД (p < 0,05).

Коментуючи результати клінічних досліджень рівня ІФР-1 у крові хворих на ГХ слід признати, що вони є суперечними. Так, за результатами одних авторів, рівень ІФР-1 у крові хворих на ГХ був значно вищим, ніж у осіб з нормальним артеріальним тиском [5,15]; за даними інших дослідників, навпаки, пацієнти з ГХ відрізнялись більш низьким рівнем ІФР-1 у крові у порівнянні з практично здоровими особами [4,12]. Відомо, що даний ростовий фактор активує проліферацію ендотеліальних та гладком'язевих клітин судин та володіє потужною антиапоптотичною дією [13]. В умовах активації ІФР-1 атеросклеротична бляшка залишається стабільною, а зменшення вмісту ІФР-1 у крові супроводжується підсиленням апоптозу гладком'язевих клітин і сприяє порушенню цілісності атеросклеротичної бляшки [7,14].

Обговорюючи роль цього ростового фактору у механізмах розвитку атеросклерозу слід зазначити встановлені антиатеросклеротичні ефекти гормону росту і ІФР-1. Так, призначення гормону росту дорослим особам з ознаками соматотропної недостатності збільшує вміст у крові ІФР-1 та поліпшує стан ліпідного обміну у цієї категорії хворих. Цілком можливо, що в умовах дефіциту ІФР-1 відбувається прискорення процесів атерогенезу [3,16]. У нашому дослідженні у хворих на ГХ з супутнім ЦД 2 типу спостерігалось відносно зниження рівню цього ростового фактору у крові у порівнянні з хворими на ГХ без ЦД. Можна припустити, що розвиток атеросклеротичного процесу при ГХ, в якійсь мірі, стримується підвищеною продукцією ІФР-1, в той час як при приєднанні до ГХ ЦД 2 типу на фоні зниження синтезу даного ростового

фактору, створюються умови для раннього розвитку атеросклеротичних змін.

Поглиблене вивчення механізмів розвитку та прогресування атеросклерозу, з'ясування ролі ІФР-1 у процесах атерогенезу у хворих на ГХ в поєднанні з ЦД 2 типу дозволить у перспективі розробити патогенетичні підходи до корекції виявлених порушень.

#### Висновки:

1. У хворих на ГХ з супутнім ЦД 2 типу встановлена достовірно вища частота гіперхолестеринемії та комбінованої ДЛП, більш високі рівні ТГ та ХС ЛПДНЩ у порівнянні з хворими на ГХ без ЦД.
2. Встановлена висока активність ПОЛ за рівнем МДА у хворих на ГХ як з ЦД 2 типу, так і без нього у порівнянні з контрольною групою. При

цьому рівень МДА при ГХ з ЦД 2 типу був вірогідно вищим не лише у порівнянні з контрольною групою, а й з хворими на ГХ з нормальним вуглеводним обміном.

3. Хворі на ГХ незалежно від наявності чи відсутності ЦД 2 типу характеризувались більш високим рівнем ІФР-1 у крові у порівнянні зі здоровими особами. У той же час у хворих на ГХ з супутнім ЦД 2 типу у порівнянні з хворими на ГХ без ЦД відбувається вірогідне зниження рівню цього ростового фактору.

4. Зниження рівню ІФР-1 у крові хворих на ГХ з супутнім ЦД 2 типу у порівнянні з хворими на ГХ без ЦД, можливо, є одним із факторів, що призводять до вираженого порушення ліпідного обміну та активації ПОЛ у цієї категорії хворих.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. **Голиков А.П.** Влияние мексидола на состояние окислительного стресса у больных гипертонической болезнью, осложненной гипертоническим кризом по церебральному типу [Текст] / А.П. Голиков, В.П. Голиков, Б.В. Давыдов и соавт. // Кардиология. – 2002. – № 3. – С. 25–29.
2. **Дедов И.И.** Первый отечественный опыт применения человеческого гормона роста у взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью. [Текст] / И.И. Дедов, О.Б. Безлепкина, Е.Б. Коледова и др. // Проблемы эндокринологии. – 2004, Т. 50, №1, С. 30–33.
3. **Дедов И.И.** Эндокринология. [Текст] / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев // Москва: «Медицина». – 2000. – 631 с.
4. **Журавлева Л.В.** Инсулиноподобный фактор роста и ремоделирование миокарда у больных с артериальной гипертензией [Текст] / Л.В. Журавлева, О.Н. Ковалева // Український кардіологічний журнал. – 2006. – №5. – С. 32–37.
5. **Курбанов Р.Д.** Гуморальные маркеры дисфункции эндотелия при эссенциальной гипертонии [Текст] / Р.Д. Курбанов, М.Р. Елисеева, Р.Р. Турсунов и др. // Кардиология. – 2003. – № 7. – С. 61–64.
6. **Маньковский Б.Н.** Актуальные вопросы профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом. [Текст] / Б.Н. Маньковский // Мистецтво лікування. – 2003. – №1. – С.21–25.
7. **Митрушкин Д.И.** Система инсулиноподобного фактора роста при различных вариантах течения ишемической болезни сердца [Текст] / Д.И. Митрушкин, В.Ф. Кубышкин, А.В. Ушаков и соавт // Укр. кардіол. журнал. 2007. – №6. – С. 32–37.
8. **Сіренко Ю.М.** Артеріальна гіпертензія та супутня патологія [Текст] / Ю.М. Сіренко // Донецьк, 2010. – С.384.
9. **Стадник Л.А.** Цукровий діабет 2 типу та ризик розвитку серцево-судинних захворювань: перспектива інтеграції лікаря та викладача [Текст] / Л.А. Стадник, О.В. Лапшин // «Мистецтво лікування», 2008. – №2. – С. 7–14.
10. **Талаева Т.В.** Проатерогенные нарушения обмена липопротеидов и системный воспалительный процесс как следствие хронической алиментарной углеводной нагрузки [Текст] / Т.В. Талаева, И.В. Третьяк, В.В. Братусь // Укр. кардіол. журнал. – 2002. – № 2. – С. 77–82.
11. **Шумаков В.А.** Острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, лечение [Текст] / В.А. Шумаков, Т.В. Талаева, А.Н. Пархоменко, В.В. Братусь // Киев, 2006. – С.608.
12. **Annamaria Colao.** Relationships between serum IGF1 levels, blood pressure, and glucose tolerance: an observational, exploratory study in 404 subjects [Текст] / Colao Annamaria, Carolina Di Somma, Teresa Cascella et al. // European Journal of Endocrinology. – 2008. – Vol. 159, Issue 4, P. 389–397.
13. **Che W.** Insulin-like growth factor-1 enhances inflammatory responses in endothelial cells [Текст] / W. Che, N. Lerner-Marmarosh, Q. Huang et al. // Circulation. – 2002. – Vol. 90. – P. 1222–1226.
14. **Diez J.** Insulin-like growth factor binding protein in arterial hypertension: relationship to left ventricular hypertrophy [Текст] / J. Diez, C.M. Laviades, E. Martinez et al. // J. Hypertension. – 1995. – Vol. 13. – P. 349–355.
15. **Delafontaine P.** Expression, regulation, and function of IGF-1, IGF-1R, and IGF-1 binding proteins in blood vessels [Текст] / P. Delafontaine, Y.H. Song, Y. Li // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2004. – Vol. 24. – P. 435–444.
16. **White M.F.** IRS proteins and the common path to diabetes [Текст] / M.F. White // Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 283, № 3. – P. 413–422.

**Резник Л.А., Старченко Т.Г., Шкапо В.Л., Гайдуков 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.

Представлены результаты изучения показателей липидного обмена, перекисного окисления липидов и инсулиноподобного фактора роста – 1 (ИФР-1) у больных гипертонической болезнью с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа в сравнении с больными гипертонической болезнью без сахарного диабета. Установлено, что снижение уровня ИФР-1 у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа ассоциируется с проатерогенными нарушениями у этой категории больных.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, сахарный диабет, атеросклероз, липидный обмен, инсулиноподобный фактор роста – 1.

**Резнік Л.А., Старченко Т.Г., Шкапо В.Л., Гайдуков Е.А.** Інсуліноподібний фактор росту – 1 та метаболічні показники у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та без нього // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 5. – С. 169–171.

Представлені результати вивчення показників ліпідного обміну, перекисного окислення ліпідів та інсуліноподібного фактору росту – 1 (ІФР-1) у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім цукровим діабетом 2 типу в порівнянні з хворими на гіпертонічну хворобу без цукрового діабету. Встановлено, що зниження рівню ІФР-1 у пацієнтів на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу асоціюється з проатерогенними змінами у цієї категорії хворих.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, атеросклероз, ліпідний обмін, інсуліноподібний фактор росту – 1.

**Resnick L., Starchenko T., Shkapo V., Gaidukov E.** Insulin growth factor - 1 and metabolic parameters in patients essential hypertension with type 2 diabetes and without it // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 5. – С. 169–171.

The results of study of lipid metabolism, lipid peroxidation and insulin-like growth factor - 1 (IGF-1) in hypertensive patients associated with type 2 diabetes compared with patients with arterial hypertension without diabetes. It is established that the decline in IGF-1 in patients with hypertension combined with type 2 diabetes is associated with impaired proatrogeny in these patients.

**Key words:** essential hypertension, diabetes, atherosclerosis, lipid metabolism, insulin-like growth factor - 1.

Надійшла 15.07.2011 р.

Рецензент: проф. Л.М.Іванова