

В. А. Гриб, канд. мед. наук, доцент кафедри неврології № 1
Івано-Франківський національний медичний університет
(м. Івано-Франківськ)

РОЛЬ ІНСУЛІНОПОДІБНОГО ФАКТОРА РОСТУ В ГЕНЕЗІ ДИСТАЛЬНОЇ СИМЕТРИЧНОЇ ПОЛІНЕВРОПАТІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

В останні роки відзначений значний прогрес у розумінні патогенетичних основ розвитку уражень нижніх кінцівок при цукровому діабеті (ЦД) 2 типу. Однією із патогенетичних ланок виникнення діабетичної дистальної симетричної поліневропатії (ДДСП) є зміни секреції нейротрофічних факторів, зокрема інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) [14].

Останнім часом інтерес до ІФР-1 зріс, хоч дані про клінічні дослідження його вмісту у хворих на ЦД 2 типу з певними ускладненнями досить суперечливі: одні автори вказують на підвищений рівень ІФР-1 [11], інші — знижений [6], Conti E. et al. (2004) вважають знижений вміст ІФР-1 маркером ЦД. При експериментальному ЦД підтверджено зниження вмісту ІФР-1 у периферійних нервах, що чітко корелювало із прогресуванням поліневропатії [5]. Є науковці, які висловлюють думку, що розвитку автономної поліневропатії сприяє не гіперглікемія, а знижений рівень інсуліну та ІФР-1, призводячи до аксонопатії дистальних нервів [12].

Біологічні ефекти ІФР-1 модулюються відомими на сьогоднішній момент шістьма зв'язувальними білками інсуліноподібного фактора росту (ІФРЗБ). ІФРЗБ-1 найбільше впливає на біодоступність ІФР-1.

Печінка — основне джерело ІФР-1 та ІФРЗБ-1, і концентрація цих речовин може відображати її функціональний стан [10]. Та питання ролі печінки в модуляції трофічних процесів при формуванні ДДСП в літературі не обговорюється.

Отже, внаслідок відсутності єдиної думки серед науковців щодо вмісту ІФР-1, його зв'язувальних білків у сироватці хворих на ЦД з його ускладненнями досить актуальним є дослідження ІФР-1 з визначенням його впливу на прогресування ДДСП у взаємозв'язку з функціональним станом печінки, що й окреслило мету нашої роботи.

У дослідження увійшло 161 хворий на ЦД 2 типу з проявами ДДСП, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Івано-Франківської обласної клінічної лікарні (основна група). Серед обстежених було 74 чоловіки та 87 жінок (середнім віком $56,8 \pm 1,1$ років). Тривалість ЦД становила в середньому $11,91 \pm 0,28$ років. У більшості пацієнтів (92,9 %) основне захворювання (ЦД) можна було оцінити як декомпенсоване, тому що показник глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) становив $9,77 \pm 0,13$ %. У 84 хворих діагностовано інсулінопотребуючий, у 77 — інсулінонепотребуючий варіант ЦД. Крім ДДСП пацієнти мали інші ускладнення ЦД: нефропатію — 48 (29,8 %) хворих, ретинопатію — 83 (51,6 %), мікроангіопатію нижніх кінцівок I—II ступеня — 138 (85,7 %), а також артеріальну гіпертензію I—II ступеня — 104 (64,6 %) пацієнтів. Зареєстровано 17 (10,6 %) чоловіків, що палять.

Контрольну групу склали 12 осіб відповідного віку, хворих на гіпертонічну хворобу I—II ступеня, ішемічну хворобу серця, дисциркуляторну енцефалопатію, з хронічною патологією шлунково-кишкового тракту.

Щоб визначити, чи вносять IGF-1 і IGFBP-1 вклад у розвиток ДДСП та її прогресування у хворих на ЦД 2 типу, було набрано групу з 17 хворих на ЦД 2 типу без клінічних проявів ДДСП (тривалість ЦД — $7,94 \pm 0,44$ років, HbA1c — $9,75 \pm 0,27$ %, вік — $55,06 \pm 1,83$ років).

Усі хворі дали поінформовану згоду на участь у дослідженні.

Для оцінки неврологічного статусу проводили клінічне неврологічне обстеження. З цією метою досліджували сухожилкові рефлекси та чутливість на нижніх кінцівках. Рівень порушення тактильної чутливості оцінювали із застосуванням волокон бавовняної вати, бльової — Neurotips, температурної — ідентифікатора Thio-Therm, вібраційної чутливості — 8-градуйований камертон (128 Гц). Для кількісної оцінки об'єктивних проявів ДДСП використовували шкалу Нейропатичного дисфункціонального розрахунку (НДР), рекомендовану дослідницькою групою Neurodiab при Європейській асоціації з вивчення діабету. Стадію ДДСП встановлювали за класифікацією Dyck D. I., Thomas P. K. (1999).

Функціональний стан печінки досліджували методом визначення активності органоспецифічних ферментів: АсАТ, АлАТ, аргінази, лужної фосфатази (ЛФ) в реакції з фенілфосфатом, холінестерази (ХЕ), сорбітолдегідрогенази (СДГ), лактатдегідрогенази (ЛДГ) за загальноприйнятими методиками [2]. Усім хворим проводили УЗД печінки. Діагноз діабетичної гепатопатії був клінічно встановлений у 69 (42,9 %).

Вміст ІФР-1 визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-системи «Der DRG IGF-1 MTPL ELISA» (Німеччина), ІФРЗБ-1 — «The DLS-10-7800 ACTIVE Total IGFBP-1 ELISA» (США).

Статистичне оброблення здійснювали методами парної статистики, використовуючи метод відмінності, з використанням t-критерію Стьюдента, кореляційного та дисперсійного аналізу за допомогою пакету StatSoft/Statistica 6.0.

У 113 (70,7 %) хворих діагностовано ІІА стадія ДДСП, ІІІ стадія — у 48 (29,3 %) хворих. Під час дослідження чутливості всіх модальностей на нижніх кінцівках при ДДСП у хворих на ЦД 2 типу визначили, що їх показники вірогідно відрізнялись при ІІА та ІІІ стадіях ДДСП ($P = 0,004$) (табл. 1), відзначалась тенденція до підвищення рівня гіпестезії на нижніх кінцівках усіх видів чутливості у хворих з ІІІ стадією.

Таблиця 1

Показники чутливості на нижніх кінцівках та шкали НДР у хворих на ЦД з ДДСП ІІА та ІІІ стадіями

Параметри	ІІА стадія (n = 113)	ІІІ стадія (n = 48)	P
Больова чутливість	$2,71 \pm 0,08$	$3,11 \pm 0,09^*$	0,016
Тактильна чутливість	$2,64 \pm 0,07$	$3,02 \pm 0,06^*$	0,008
Температурна чутливість	$3,03 \pm 0,06$	$3,27 \pm 0,09^*$	0,017
Вібраційна чутливість	$2,89 \pm 0,07$	$3,23 \pm 0,1^*$	0,015
НДР	$18,92 \pm 0,25$	$20,65 \pm 0,26^*$	0,004

* — вірогідно відносно показників хворих з ІІА стадією ДДСП

Слід зазначити, що рівень больової гіпестезії з прогресуванням невропатії змінювався і сягав $3,11 \pm 0,09$ проти $2,71 \pm 0,08$ ($P = 0,016$) при ІІА стадії ДДСП, хоч питома вага скарг на болі в ногах зменшувалась у хворих на ІІІ стадію ДДСП. Показник температурної чутливості був найвищим порівняно із даними чутливості інших модальностей, що доводить найбільшу вразливість дрібних волокон, які відповідають за температурне чуття. Тактильні порушення змінювались менш значимо, а зниження м'язово-суглобової чутливості в пальцях ніг зустрічалось рідше і спостерігалось з більшою частотою у хворих з ІІІ стадією ДДСП (11 (22,9 %) проти 6 (5,3 %) хворих при ІІА стадії).

У усіх хворих на ДДСП сухожилкові рефлекси з нижніх кінцівок були відсутні у 86,8 %, тільки ахіллові — у 13,2 % на тлі знижених колінних. Сумарний бал дослідження неврологічного статусу за даними НДР

становив у середньому $18,92 \pm 0,25$ при ІІА та ІІІ стадії — $20,65 \pm 0,26$, що в обох випадках відповідало вираженому ступеню поліневропатії.

Середні значення концентрації ІФР-1 та ІФРЗБ-1 у хворих на ЦД 2 типу з ознаками ДДСП та без клінічних проявів ураження периферійних нервів нижніх кінцівок відображені в таблиці 2.

Спостерігаємо значиме зменшення ІФР-1 у хворих без клінічних проявів ДДСП ($P < 0,001$), а з появою, а тим більше прогресуванням цього ускладнення ЦД рівень фактора росту зменшується і складає $95,15 \pm 3,77$ при ІІІ стадії проти $157,99 \pm 3,08$ у хворих з ІІА стадією ДДСП ($P < 0,001$). На нашу думку, що збігається з даними інших авторів [3], ушкодження печінки, яке спостерігається у хворих на ЦД 2 типу, призводить до пригнічення її синтетичної функції, що може пояснювати зниження продукції ІФР-1.

Таблиця 2

Рівень ІФР-1 та ІФРЗБ-1 у хворих на ЦД 2 типу з ознаками ДДСП та без клінічних проявів поліневропатії у хворих на ЦД 2 типу

	Стадія ДДСП у хворих на ЦД 2 типу		Хворі на ЦД 2 типу без ДДСП <i>n</i> = 17	Контрольна група <i>n</i> = 12
	ІІА, <i>n</i> = 118	ІІІ, <i>n</i> = 51		
ІФР-1, нг/мл	$157,99 \pm 3,08^{**}$	$95,15 \pm 3,77^{***}$	$186,83 \pm 3,11^*$	$222,88 \pm 4,42$
ІФРЗБ-1, нг/мл	$3,25 \pm 0,04^{**}$	$3,75 \pm 0,09^{***}$	$2,92 \pm 0,07^*$ $P < 0,02$	$2,35 \pm 0,10$

* — вірогідно відносно показників контрольної групи ($P < 0,001$)
 ** — вірогідно відносно показників хворих на ЦД 2 типу без ДДСП ($P < 0,001$)
 *** — вірогідно відносно показників хворих з ІІА стадією ДДСП ($P < 0,001$)

Виявлений негативний кореляційний зв'язок рівнів ІФР-1 та ІФРЗБ-1 ($r = -0,54$; $P < 0,001$), концентрація ІФРЗБ-1 зростає у хворих на ЦД без поліневропатії ($P < 0,02$), та спостерігаємо збільшення його рівня при ІІА стадії ДДСП, а особливо з прогресуванням ураження периферійних нервів.

Саме таку тенденцію змін рівнів ІФР-1 та ІФРЗБ-1 було отримано Ekström K. (2007) у підлітків, хворих на ЦД 1 типу.

Під час аналізу взаємозв'язку показників чутливості з досліджуваним фактором росту виявили негативний зв'язок чутливості всіх модальностей з ІФР-1 (больова — $r = -0,25$; $P = 0,003$; тактильна — $r = -0,26$; $P = 0,002$; температурна — $r = -0,25$; $P = 0,003$; вібраційна — $r = -0,25$; $P = 0,003$), а також з показником НДР ($r = -0,30$; $P < 0,001$). Спостерігався більш слабкий позитивний зв'язок вищенаведених показників неврологічного статусу із рівнем ІФРЗБ-1 (больова — $r = 0,18$; $P = 0,033$; тактильна — $r = 0,21$; $P = 0,015$; температурна — $r = 0,18$; $P = 0,033$; вібраційна чутливість — $r = 0,18$; $P = 0,033$; НДР — $r = 0,21$; $P < 0,015$).

Заслугує на увагу проведений нами статистичний аналіз взаємозв'язку рівнів ІФР-1 та ІФРЗБ-1 з основними клінічними та біохімічними показниками функціонального стану печінки у хворих на ДДСП (табл. 3).

Рівень ІФР-1 у досліджуваних хворих залежав від усіх чинників, крім паління. Найсильніший кореляційний зв'язок спостерігався між вмістом ІФР-1 та стадією ДДСП ($r = -0,61$; $P < 0,001$), а також іншими ускладненнями ЦД 2 типу, особливо ретинопатією ($r = 0,53$; $P < 0,001$) та нефропатією ($r = 0,56$; $P < 0,001$). Таким чином, знайдений позитивний кореляційний зв'язок ІФР-1 з проявами ретинопатії при ЦД 2 типу, хоч деякі

автори стверджують про високий рівень цього білку не тільки в структурах ока, що посилює проліферацію та неоваскуляризацію, але й в сироватці крові [1]. У свою чергу López-Bermejo A. et al. (2007) вважають, що при діабетичній ретинопатії підвищується саме ІФРЗБ-1, який відіграє роль у вазодилатуючих ефектах при ураженні судин сітківки у щурів при експериментальному діабеті.

Таблиця 3

Кореляційні зв'язки між рівнями ІФР-1, ІФРЗБ-1 та клінічними та біохімічними показниками при ДДСП у хворих на ЦД 2 типу

Клінічні показники	ІФР-1, <i>r</i> (<i>P</i>)	ІФРЗБ-1, <i>r</i> (<i>P</i>)
Рівень HbA1c	0,07 ($P = 0,389$)	0,041 ($P = 0,610$)
Тривалість ЦД	-0,20 ($P = 0,012$)	0,26 ($P = 0,001$)
Наявність АГ	0,33 ($P < 0,001$)	-0,26 ($P = 0,002$)
Стадія ДДСП	-0,61 ($P < 0,001$)	0,52 ($P < 0,001$)
Тип ураження нерва	0,47 ($P < 0,001$)	-0,45 ($P < 0,001$)
Ретинопатія	0,53 ($P < 0,001$)	-0,47 ($P < 0,001$)
Нефропатія	0,56 ($P < 0,001$)	-0,41 ($P < 0,001$)
Паління	-0,10 ($P = 0,220$)	0,123 ($P = 0,163$)
Гепатопатія	0,35 ($P < 0,001$)	-0,23 ($P = 0,003$)
Біохімічні показники:		
СДГ	-0,42 ($P < 0,001$)	0,41 ($P < 0,001$)
ЛДГ	-0,03 ($P = 0,770$)	0,63 ($P = 0,456$)
ХЕ	0,50 ($P < 0,001$)	-0,38 ($P < 0,001$)
ЛФ	-0,21 ($P = 0,013$)	0,23 ($P = 0,007$)
Аргіназа	-0,44 ($P < 0,001$)	0,44 ($P < 0,001$)

Відмічено вірогідну різницю рівня ІФР-1 у хворих, які застосовують інсулін для нормалізації глікемії ($149,81 \pm 4,1$ нг/мл), та пацієнтів з інсулінонепотребуючим варіантом ЦД ($130,44 \pm 4,42$ нг/мл) ($P < 0,001$). Можливо, це пов'язано з тим, що у хворих з інсулінонепотребуючим варіантом концентрація ІФРЗБ-1, який інгібується інсуліном та дезактивує ІФР-1 [13], у сироватці нижче ($3,27 \pm 0,05$ нг/мл), ніж при інсулінонепотребуючому варіанті ($3,50 \pm 0,04$ нг/мл) $P < 0,001$. Відомий глюкометаболічний ефект ІФР-1, що включає збільшення захоплення глюкози та покращання чутливості до інсуліну [8], хоч нами не відзначений зв'язок показника фактора росту з такими даними компенсації ЦД як HbA1c та рівнем глюкози натще.

Встановили зв'язок між ІФР-1 та показниками функціонального стану печінки: з рівнем аргінази — $r = 0,49$; $P < 0,001$, сорбітолдегідрогенази — $r = -0,42$; $P < 0,001$, холінестерази — $r = 0,49$; $P < 0,001$, лужної фосфатази — $r = -0,23$; $P = 0,003$. Зменшення рівня ІФР-1 можна пояснити зниженням синтетичної функції печінки і порушенням метаболізму гормонів в ній та регенерації гепатоцитів. Збільшення рівня ІФРЗБ-1 з прогресуванням печінкової недостатності спостерігали й інші автори [10].

Таким чином, отримані дані дозволяють зробити висновок, що пригнічення синтетичної функції печінки у хворих на ЦД 2 типу, ускладненого ДДСП, проявляється зниженням рівня ІФР-1 та збільшенням ІФРЗБ-1 і вносить свій вклад у прогресування ураження периферійної нервової системи. Таке порушення продукції гормона росту деякою мірою пояснює механізм формування ДДСП при дисфункції печінки у хворих на ЦД 2 типу, тому для корекції даних порушень перспективним є застосування гепатопротекторів.

Результати проведеного дослідження дозволили дійти таких висновків.

1. У хворих на ЦД 2 типу, ускладнений ДДСП, спостерігається вірогідне зниження вмісту ІФР-1 та збільшення ІФРЗБ-1, що сприяє прогресуванню ушкодження периферійних нервів.

2. Рівень ІФР-1 та ІФРЗБ-1 може бути маркером поліневропатії та, можливо, інших ускладнень ЦД 2 типу.

В. А. Гриб

Роль инсулиноподобного фактора роста в генезе дистальной симметричной полиневропатии у больных сахарным диабетом 2 типа

Ивано-Франковский национальный медицинский университет (г. Ивано-Франковск)

Приведены данные исследования 161 больного сахарным диабетом 2 типа, осложненного дистальной симметричной полиневропатией. В формировании и прогрессировании данного осложнения на фоне нарушения функционального состояния гепатоцитов установлена роль ИФР-1 и ИФРСБ-1, которые синтезируются печенью, что проявлялось снижением ИФР-1 и увеличением ИФРСБ-1. Обнаружены корреляционные связи показателя концентрации ИФР-1 с характером поражения нерва, стадией полиневропатии, длительностью СД, а также с другими осложнениями диабета (ретинопатией, гепатопатией, артериальной гипертензией, нефропатией). Это позволило сделать вывод, что уровень ИФР-1 и ИФРСБ-1 может служить маркером осложнений ЦД. Для коррекции данных нарушений перспективным является применение гепатопротекторов.

Список літератури

1. Галстян Г. Р. Хронические осложнения сахарного диабета: этиопатогенез, клиника, лечение // Рос. мед. журнал. — 2003. — № 2. — С. 19—22.
2. Меньшиков А. В. Биохимические исследования в биохимии. — М., 2001. — 480 с.
3. Хухліна О. С., Коломоєць М. Ю. Неалкогольна жирова хвороба печінки та інсулінорезистентність: етіологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування глутаргіном. — Чернівці, 2008. — 320 с.
4. Conti E., Carrozza C., Capoluongo E. et al. Insulin-Like Growth Factor-1 as a Vascular Protective Factor // Circulation. — 2004. — Vol. 110. — P. 2260—2265.
5. Delaney C. L., Russel J. W., Cheng H. L., Feldman E. L. Insulin-like growth factor-1 and over-expression of Bcl-xL prevent glucose-mediated apoptosis in Schwann cells // J. Neuropathol. Exp. Neurol. — 2001. — Vol. 60, № 2. — P. 147—160.
6. Delafontaine P., Song Y.-H., Li Y. Expression, Regulation, and Function of IGF-1, IGF-1R, and IGF-1 Binding Proteins in Blood Vessels // Arterioscl., Thromb. and Vasc. Biology. — 2004. — Vol. 24. — P. 435—441
7. 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. — P. 1357—1363
8. Jones J. I., Clemmons D. R. Insulin-like factors and their binding proteins: biological actions // Endocr. Rev. — 1995. — Vol. 16. — P. 3—34.
9. López-Bermejo A., Khosravi J., Ricart W. et al. Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-Related Protein 1 (IGFBP-rP1/MAC25) Is Linked to Endothelial-Dependent Vasodilatation in High-Ferritin Type 2 Diabetes // Diabetes Care. — 2007. — Vol. 30. — P. 1615—1617.
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. — P. 105—112.
11. Rehman U. The role of growth hormone in the pathogenesis of vascular complications of diabetes mellitus. // Am. J. Med. Sci. — 2000. — Vol. 320. — P. 128—134.
12. Schmidt R. E., Dorsey D. A., Beaudet L. N., Peterson R. G. Analysis of the Zucker Diabetic Fatty (ZDF) Type 2 Diabetic Rat Model Suggests a Neurotrophic Role for Insulin/IGF-I in Diabetic Autonomic Neuropathy // Am. J. of Pathol. — 2003. — Vol. 163. — P. 21—28.
13. Wallander M., Brismar K., Ohvrik J. et al. Insulin-like factor I: a predictor of long-term glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction // Diabetologia. — 2006. — Vol. 49. — P. 2247—2255.
14. Ziegler D. Polyneuropathy in the diabetic patient — update on pathogenesis and management // Nephrol. Dial. Transplant. — 2004. — Vol. 19, № 9. — P. 2170—2175.

Надійшла до редакції 15.01.2009 р.

V. A. Gryb

The role of insulin growth factor in genesis of distal symmetric polyneuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus

Ivano-Frankiv'sk National Medical University (Ivano-Frankiv'sk)

The results of investigation of 161 patients with type 2 diabetes mellitus, complicated by distal symmetric polyneuropathy are given. In forming and progress of this complication on a background of the hepatocytes functional state violation, the role of IGF-1 and IGFBP-1 which are synthesized in a liver is set. This has been showed up the decline of IGF-1 and the increase of IGFBP-1. The correlations copulas with character of nerve defeat, polyneuropathy stage, duration of diabetes mellitus and also with other complications of diabetes (retinopathy, hepatopathy, arterial hypertension, nephropathy). It has allowed to make the conclusion, that the level of IGF-1 and IGFBP-1 can serve as the marker of diabetes mellitus complications. For the correction of these violations the application of hepatoprotectors is perspective.