Вміст фібронектину у хворих на цукровий діабет 1-го типу з мікроангіопатіями та артеріальною гіпертензією

Л.А. МОГИЛЬНИЦЬКА

Хмельницька обласна лікарня, Хмельницький, Україна

E-mail: mogylnytska@gmail.com

Цукровий діабет (ЦД) та артеріальна гіпертензія (АГ) – це захворювання, що мають велике соціальне значення, а поширеність їх в усьому світі невпинно зростає [6]. Серцево-судинні захворювання – основна причина захворюваності та смертності при ЦД [3]. Крім цього, ЦД підвищує ризик розвитку АГ, яка в свою чергу, є провідним чинником ризику серцево-судинної патології. З іншого боку, АГ супроводжується формуванням інсулінорезистентності, пов'язана з високим ризиком розвитку метаболічних ускладнень порівняно з нормотинзивними особами та може передувати розвитку ЦД [6]. Поєднання ЦД та АГ суттєво впливає на прогноз розвитку серцево-судинної патології, можливість досягнення цільових рівнів компенсації вуглеводного обміну та артеріального тиску, сприяє прискоренню ураження серця, судин та нирок, що призводить згодом до розвитку серцево-судинних катастроф [8].

Ендотеліальна дисфункція – ранній та важливий етап у розвитку діабетичної ангіопатії. Функціональний стан ендотелію характеризується, з одного боку, ендотелійзалежною дилатацією, а з іншого – рівнем ендотеліальних вазоактивних факторів. Фібронектин – це глікопротеїд, що міститься у плазмі, екстрацелюлярному матриксі, на поверхні клітин. Він сприяє взаємодії “клітина–клітина”, “клітина–екстрацелюлярний матрикс”. Вміст циркулюючого фібронектину може бути одним з маркерів ендотеліальної дисфункції як при ЦД, так і при АГ [10].

Мета дослідження – визначення вмісту фібронектину як маркера ендотеліальної дисфункції в сироватці крові хворих на ЦД 1-го типу з мікроангіопатіями, дослідження впливу АГ на рівень цього фактора, а також його взаємозв'язок з іншими факторами ризику розвитку серцево-судинної патології.

Матеріали й методи дослідження. Обстежено 58 осіб, із них 28 здорових (контроль) та 33 хворих на ЦД 1-го типу з мікроангіопатіями: 23 пацієнтів з артеріальною гіпертензією та 10 хворих із нормальним артеріальним тиском. Групи були відповідні за віком та статтю (табл. 1).

Таблиця 1

Клініко-лабораторна характеристика обстежених осіб

Показники	Контрольна група	ЦД 1-го типу з АГ	ЦД 1-го типу без гіпертензії
Кількість обстежених	28	23	10
Вік, років	19,96 ± 2,06	20,34 ± 2,05	20,3 ± 2,21
Середня тривалість захворювання, років	–	11,56 ± 3,18	10,87 ± 3,72
ІМТ, кг/м ²	20,48 ± 2,18	20,16 ± 2,16	21,4 ± 1,9
Глікозильований гемоглобін, %	5,33 ± 0,45	10,74 ± 1,52	9,88 ± 1,76
Глюкоза крові натще, ммоль/л	4,6 ± 0,57	11,26 ± 2,1	10,08 ± 2,68
Загальний холестерин, ммоль/л	4,14 ± 0,51	5,61 ± 0,7	5,15 ± 1,41
Тригліцериди, ммоль/л	1,46 ± 0,29	2,64 ± 0,51	2,3 ± 0,56
Ліпопротеїди високої щільності, ммоль/л	1,34 ± 0,23	0,97 ± 0,17	1,11 ± 0,24
Ліпопротеїди низької щільності, ммоль/л	2,63 ± 0,4	3,56 ± 1,02	3,11 ± 1

АГ діагностувалась при артеріальному тиску понад 140/90 мм рт.ст. чи вживанні гіпотензивних препаратів [7]. У всіх пацієнтів з АГ хвороба була 2-ї стадії. Згідно з класифікацією АГ за рівнем артеріального тиску (мм рт.ст.) у 9 (39,13 %) пацієнтів виявлено захворювання 1-го ступеня, у 14 (60,86 %) – 2-го ступеня. При цьому рівень систолічного артеріального тиску був 162,17 ± 12,95 мм рт.ст., діастолічного – 100,87 ± 5,36 мм рт.ст. У групі з АГ 12 (52,17 %) пацієнтів отримували гіпотензивні препарати, 11 (47,82 %) пацієнтів антигіпертензивної терапії не отримували. Ніхто з обстежуваних осіб не притримувався гіполіпідемічної дієти та не отримував медикаментозних засобів для корекції дисліпідемії.

Вибірка хворих на ЦД 1-го типу з мікроангіопатіями була збагаченою. До групи увійшли пацієнти з вираженими генералізованими мікросудинними ускладненнями, такими як нефро- та ретинопатія. Під час обстеження очного дна хворих із ЦД 1-го типу з АГ у 12 (52,17 %) із них виявлена проліферативна ретинопатія, у 7 (30,43 %) – препроліферативна ретинопатія, у 3 (13,04 %) – непроліферативна ретинопатія і у 1 (4,34 %) – діабетична ангіопатія сітківки за Kohner E., Porta M. [11]. У групі хворих на ЦД 1-го типу з нормальним артеріальним тиском проліферативна ретинопатія виявлена у 3 (30 %) пацієнтів, препроліферативна – у 1 (10 %), непроліферативна – у 4 (40 %) пацієнтів, діабетична ангіопатія сітківки – у 2 (20 %) хворих.

Діабетична нефропатія IV у протеїнуричній стадії виявлена у 23 (100 %) хворих ЦД 1-го типу з АГ, у групі без гіпертензії – у 5 (50 %) пацієнтів. У 5 (50 %) хворих без гіпертензії спостерігалась діабетична нефропатія III, мікроальбумінурія (за Mogensen C.E., 1983) [12].

Дані представлені як середнє ± стандартне відхилення. Статистичну обробку даних провадили методами варіаційної та описової статистики за допомогою стандартного пакета програми Microsoft Excel. Достовірність відмінності середніх величин визначали за U-критерієм Манна-Уїтні. Кореляційний аналіз виконували з використанням коефіцієнта Пірсона. Для з'ясування впливу чинників використовували багатofакторний регресійний аналіз.

Результати дослідження та їх обговорення. При дослідженні вмісту фібронектину при ЦД 1-го типу з мікроангіопатіями та впливу артеріальної гіпертензії на цей показник виявлено, що вміст його в сироватці хворих на ЦД 1-го типу та АГ становив $382,57 \pm 39,73$ пмоль/мл; у хворих на ЦД 1-го типу без АГ – $295,96 \pm 83,91$ пмоль/мл, у контрольній групі – $202,71 \pm 47,34$ пмоль/мл (рис. 1). При цьому найвищий рівень фібронектину був у сироватці крові хворих на ЦД 1-го типу з АГ.

Рис. 1. Вміст фібронектину в сироватці крові хворих на ЦД 1-го типу:

* $U_{\text{мнп}} = 0$ ($U_{\text{кр}} 198-234$), $p < 0,01$ – статистично достовірна відмінність між хворими на ЦД 1-го типу з АГ і контрольною групою; ** $U_{\text{мнп}} = 46$ ($U_{\text{кр}} 69-89$), $p < 0,01$ – статистично достовірна відмінність між хворими на ЦД 1-го типу без АГ і контрольною групою; # $U_{\text{мнп}} = 30$ ($U_{\text{кр}} 55-72$), $p < 0,01$ – статистично достовірна відмінність між хворими на ЦД 1-го типу з АГ та хворими на ЦД 1-го типу без АГ

Аналіз отриманих даних виявив статистично достовірне підвищення вмісту фібронектину в сироватці крові хворих на ЦД 1-го типу з АГ порівняно з контрольною групою на 88,72 % ($p < 0,01$).

Спостерігалось також достовірне підвищення вмісту фібронектину в сироватці крові хворих на ЦД 1-го типу без АГ порівняно з контрольною групою на 46 % ($p < 0,01$).

Рівень досліджуваного цитокіну був достовірно вищий у групі хворих на ЦД 1-го типу з АГ порівняно з групою з нормальним артеріальним тиском на 29,26 % ($p < 0,01$).

Отже, ми виявили підвищення рівня фібронектину в сироватці пацієнтів з ЦД 1-го типу з мікроангіопатіями як з АГ, так і з нормальним артеріальним тиском, що може бути виявом ендотеліальної активації та дисфункції при даних патологічних станах. У свою чергу ендотеліальна дисфункція може служити підґрунтям до розвитку атеросклерозу у цих пацієнтів, незважаючи на їх молодий вік. Збільшення вмісту фібронектину у групі пацієнтів із ЦД 1-го типу з АГ порівняно з групою без АГ вказує на вплив підвищеного артеріального тиску на розвиток виявлених змін.

Численні дослідження показали, що при серцево-судинних захворюваннях, а саме при артеріальній гіпертензії, ішемічній хворобі серця зміна концентрації циркулюючих ендотеліальних продуктів може вказувати на ендотеліальну активацію та дисфункції на доклінічній стадії [9], що в свою чергу пов'язано з підвищенням ризику розвитку артеріальної гіпертензії [5].

Вміст фібронектину підвищується при інсулінорезистентних станах, таких як цукровий діабет 2-го типу, ожиріння, артеріальна гіпертензія [2], а також при синдромі полікістозних яєчників [1].

Той факт, що вміст фібрoneктину був вищий в обох групах хворих на ЦД 1-го типу, може вказувати на роль гіперглікемії у розвитку виявлених зрушень. Це припущення підтверджують результати проведеного кореляційного аналізу, що виявив у пацієнтів з ЦД 1-го типу обох груп статистично достовірний помітний прямий кореляційний зв'язок між вмістом фібрoneктину та глікозильованим гемоглобіном, глюкозою в сироватці крові (табл. 2).

Таблиця 2

Коефіцієнти кореляції фібрoneктину з іншими показниками ($p < 0,05$)

Показники	Хворі на ЦД 1-го типу з АГ	Хворі на ЦД 1-го типу без АГ
Глікозильований гемоглобін	0,82	0,49
Глюкоза крові	0,78	0,58
Загальний холестерин	0,58	0,28
Ліпопротеїди високої щільності	-0,69	-0,77
Ліпопротеїди низької щільності	0,68	0,3
Тригліцериди	0,64	0,48

Припущення провідної ролі гіперглікемії підтверджується результатами регресійного аналізу, що виявив вплив глікозильованого гемоглобіну на вміст фібрoneктину в сироватці крові хворих на ЦД 1-го типу з АГ ($r = 31,26$; $p < 0,0001$) (рис. 2).

Рис. 2. Кореляційно-регресійний аналіз впливу глікозильованого гемоглобіну на вміст фібрoneктину в сироватці крові у хворих на ЦД 1-го типу з АГ

Порушення ліпідного обміну відіграє важливу роль в ініціюванні та прогресуванні атеросклерозу, а також розвитку ендотеліальної дисфункції [4].

Оскільки в обстежених пацієнтів спостерігалась дисліпідемія, то метою нашого дослідження було з'ясувати взаємозв'язок між показниками ліпідного обміну та вмістом фібрoneктину в сироватці крові.

У групі хворих на ЦД 1-го типу з АГ виявлено статистично достовірний помітний прямий кореляційний зв'язок між вмістом фібрoneктину та рівнем загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів у сироватці. У групі хворих на ЦД 1-го типу без АГ цей зв'язок був помірним (див. табл. 2).

Виявлено також достовірний помітний зворотний кореляційний зв'язок між вмістом фібрoneктину та рівнем ліпопротеїдів високої щільності в сироватці крові хворих на ЦД 1-го типу як з АГ, так і без АГ (див. табл. 2).

Для уточнення залежності вмісту фібронектину від основних показників ліпідного обміну ми провели багатофакторний регресійний аналіз. Виявлено, що статистично значущими показниками, які впливають на рівень фібронектину в сироватці крові хворих на ЦД 1-го типу з АГ, були вміст загального холестерину ($r = -0,87$; $p = 0,003$), ліпопротеїдів високої щільності ($r = -1,24$; $p = 0,07$) та тригліцеридів ($r = 1,28$; $p = 0,01$) (рис. 3).

Рис. 3. Кореляційно-регресійний аналіз впливу показників ліпідного обміну на вміст фібронектину в сироватці крові у хворих на ЦД 1-го типу з АГ

Висновки. У результаті дослідження виявлено підвищення вмісту фібронектину в сироватці крові хворих на ЦД 1-го типу з мікроангіопатіями та АГ, а також без АГ. Це може вказувати на розвиток ендотеліальної активації та дисфункції у цих пацієнтів. Артеріальна гіпертензія, гіперглікемія, дисліпідемія впливають на розвиток вказаних зрушень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Могильницкая ЛА. Содержание фибронектина в сыворотке крови у женщин с синдромом поликистозных яичников с различной массой тела. Пробл. эндокринологии. 2016;62(4):27–31 (Mogilynyska LA. Serum levels of fibronectin in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. Probl of Endocrinol 2016;62(4):27–31).
2. Могильницкая ЛА, Маньковский БН. Уровень фибронектина в сыворотке крови больных с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением. East European Scientific J. 2016;2(6):92–7 (Mogilynyska LA, Mankovsky BN. Serum level of endothelial fibronectin in hypertensive patients with type 2 diabetes and obesity. East Eur Scien J. 2016;2(6):92–7).
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. Diabetes Care. 2014;37(1):14–80.
4. Burns SF, Lee S, Bacha F et al. Pre-diabetes in overweight youth and early atherogenic risk. Metabolism. 2014;63(12):1528–35.
5. Cockcroft J, Mancina G. Vascular aging: shifting the paradigm of risk assessment and reduction in hypertension. J Hypertens. 2012;30:1–2.
6. Danaei G, Finucane MM, Lin JK. et al. National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants. Lancet. 2011;377:568–77.
7. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens. 2013;31(10):1925–38.
8. European Stroke Organisation, Tendera M, Aboyans V. et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011;32:2851–906.
9. Giannini C, Mohn A, Chiarelli F, Kelnar CJ. Macrovascular angiopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2011;27(5):436–60.
10. Hynes RO. Fibronectins. Sci Am. 1986;254(6):42–51.
11. Kohner EM, Porta M. Protocols for screening and treatment of diabetic retinopathy in Europe. Eur J Ophthalmol. 1991;1(1):45–54.
12. Mogensen CE. Diabetes mellitus and the kidney. Kidney Int. 1982;21(5):673–5.

Стаття надійшла до редакції 17.10.2017

Serum Levels of Fibronectin in Type 1 Diabetes Patients with Microangiopathy and Arterial Hypertension

L.A. MOGYLNYTSKA

Khmelnitsky regional hospital, Khmelnytsky, Ukraine

Aim. To determine the serum level of fibronectin as a marker of endothelial dysfunction in type 1 diabetes patients with microangiopathy, to study of the association of arterial hypertension and the level of this factor, its relationship with other risk factors for cardiovascular disease.

Materials and methods. We have examined 23 hypertensive type 1 diabetes patients with microangiopathy: age $20,34 \pm 2,05$ years, duration of the disease $11,56 \pm 3,18$ years, HbA1c $10,74 \pm 1,52$ %, fasting blood glucose $11,26 \pm 2,1$ mmol/l, total cholesterol $5,61 \pm 0,7$ mmol/l, HDL $0,97 \pm 0,17$ mmol/l, LDL $3,56 \pm 1,02$ mmol/l, triglycerides $2,64 \pm 0,51$ mmol/l, systolic blood pressure $162,17 \pm 12,95$ mmHg, diastolic blood pressure $100,87 \pm 5,36$, 52,17 % treated with antihypertensive drugs, 47,82 % – non- treated.

10 non-hypertensive type 1 diabetic patients with microangiopathy: age $20,3 \pm 2,21$ years, duration of the disease $10,87 \pm 3,72$ years, HbA1c $9,88 \pm 1,76$ %, fasting blood glucose $10,08 \pm 2,68$ mmol/l, total cholesterol $5,15 \pm 1,41$ mmol/l, HDL $1,11 \pm 0,24$ mmol/l, LDL $3,11 \pm 1$ mmol/l, triglycerides $2,3 \pm 0,56$ mmol/l; and 28 healthy control subjects: age $19,96 \pm 2,06$ years, HbA1c $5,33 \pm 0,45$ %, fasting blood glucose $4,6 \pm 0,57$ mmol/l, total cholesterol $4,14 \pm 0,51$ mmol/l, HDL $1,34 \pm 0,23$ mmol/l, LDL $2,63 \pm 0,4$ mmol/l, triglycerides $1,46 \pm 0,29$ mmol/l.

52,17 % hypertensive type 1 diabetic patients with microangiopathy have proliferative diabetic retinopathy, 30,43 % – preproliferative diabetic retinopathy, 13,04 % – non-proliferative, 100 % – diabetic nephropathy IV (Mogensen C.E.). 30 % non-hypertensive type 1 diabetic patients with microangiopathy have proliferative diabetic retinopathy, 10 % – preproliferative diabetic retinopathy, 40 % – non-proliferative, 50 % – diabetic nephropathy IV, 50 % – diabetic nephropathy III (Kohner E., Porta M.). All patients don't use hypolipidemic drugs.

Serum levels of fibronectin have been determined by immunoenzyme assay. The data have been presented as means $\pm$ SD. Statistical analysis has been performed using the Mann – Whitney U-test, Pearson rank correlation coefficient, multiple regression analysis.

Results. Serum level of fibronectin in hypertensive type 1 diabetic patients with microangiopathy has been $382,57 \pm 39,73$ pmol/ml, non-hypertensive diabetic patients – $295,96 \pm 83,91$ pmol/ml, in control group – $202,71 \pm 47,34$ pmol/ml. We have found an increased serum level of fibronectin in hypertensive type 1 diabetic patients with microangiopathy compared to control group (88,72 %, $p < 0,01$), in non-hypertensive type 1 diabetic patients with microangiopathy compared to control group (46 %, $p < 0,01$) and in hypertensive type 1 diabetic patients with microangiopathy compared to group of non-hypertensive diabetic patients (29,26 %, $p < 0,01$).

Also, the level of fibronectin has correlated with HbA1c ($r = 0,82$; $p < 0,05$), fasting blood glucose ($r = 0,78$; $p < 0,05$), total cholesterol ($r = 0,58$; $p < 0,05$), HDL ($r = -0,69$; $p < 0,05$), LDL ($r = 0,68$; $p < 0,05$), triglycerides ($r = 0,64$; $p < 0,05$) in hypertensive type 1 diabetic patients with microangiopathy and HbA1c ($r = 0,49$; $p < 0,05$), fasting blood glucose ($r = 0,58$; $p < 0,05$), total cholesterol ($r = 0,28$; $p < 0,05$), HDL ($r = -0,77$; $p < 0,05$), LDL ($r = 0,3$; $p < 0,05$), triglycerides ($r = 0,48$; $p < 0,05$) in non-hypertensive type 1 diabetic patients with microangiopathy.

Conclusion. The revealed changes of fibronectin serum levels could reflect an endothelial dysfunction in patients with type 1 diabetes with microangiopathy and arterial hypertension. Arterial hypertension, hyperglycemia, dyslipidemia appear to be significant contributing factor to the elevation of fibronectin.

Key words: fibronectin, endothelial dysfunction, type 1 diabetes, arterial hypertension.