Check for updates

Терапия статинами ассоциирована с повышением уровня ИРФ-1 у больных ИБС без сахарного диабета

© О.В. Шпагина*, И.З. Бондаренко, Г.С. Колесникова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Обоснование. Уровень ИРФ-1 связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и смертностью. Открытым остается вопрос о влиянии статинов на уровень ИРФ-1 в сыворотке.

Цель исследования — оценить действие терапии статинами на уровень ИРФ-1 и связанные с ним факторы риска ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование включены 115 человек (средний возраст 55,8±6,1 года) с избыточной массой тела или ожирением I степени (ИМТ 28,6±3,8 кг/м^2) без сахарного диабета. В 1-ю группу вошли 70 больных с доказанной ИБС. Во 2-ю группу включены 45 человек без ИБС, не получающих терапию статинами. ИБС подтверждалась коронарографией или с помощью тредмил-теста. Всем участникам исследования проводился глюкозотолерантный тест, оценивались показатели ЭхоКГ, уровень общего холестерина (ХС), ХС ЛПНП и ХС ЛПВП, триглицеридов (ТГ), фибриногена, ИРФ-1.

Результаты. В группе пациентов ИБС, принимающих статины, средний уровень ИРФ-1 был выше, чем в контрольной группе (196 и 167 нг/мл соответственно; *p*=0,014). Уровень ИРФ-1 коррелировал с длительностью приема статинов (R=0,311; *p*=0,000), наличием и степенью артериальной гипертензии (R=0,231; *p*=0,025 и R=0,187; *p*=0,04 соответственно), уровнями фибриногена (R=0,274; *p*=0,033), ТГ (R=0,316; *p*=0,006), ХС (R=–0,213; *p*=0,016), ХС ЛПНП (R=–0,184; *p*=0,038), курением (R=0,3; *p*=0,009) и показателями ЭхоКГ — ФВ (R=0,298; *p*=0,041), КДО (R=0,422; *p*=0,036), КСО (R=0,407; *p*=0,042), КДР (R=0,27; *p*=0,014), МЖП (R=0,247; *p*=0,02) и ЗСЛЖ (R=0,258; *p*=0,019). Доза розувастатина положительно коррелировала с уровнем ИРФ-1 (R=0,521; *p*=0,028).

Заключение. 1. Терапия статинами является фактором риска увеличения концентрации ИРФ-1 у пациентов без сахарного диабета. 2. Повышенный уровень ИРФ-1 коррелирует с факторами риска развития ИБС — артериальной гипертензией, липидным спектром, уровнем фибриногена, а также может оказывать негативное влияние на прогноз ХСН, изменяя геометрию миокарда.

Ключевые слова: ИБС, статины, ИРФ-1.

Statin administration is associated with higher IGF-1 levels in patients without diabetes mellitus

© Olga V. Shpagina*, Irina Z. Bondarenko, Galina S. Kolesnikova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Background: Research makes it clear that the IGF-1 level correlates with cardiovascular disease, chronic heart failure, and mortality. Yet, little is known about the effect of statins on IGF-1.

Aims: to evaluate the effect of statin treatment on IGF-1 and its association with a cardiovascular risk.

Material and methods: The study included 115 patients (mean age, 55.8±6.1 years) who either were overweight or had mild obesity (body mass index 28.6±3.8 kg/m^2) without diabetes. Group 1 consisted of 70 patients with verified coronary artery disease receiving statin therapy; group 2 included 45 healthy subjects. Coronary angiography and treadmill test were used to diagnose coronary artery disease. Impaired glucose tolerance and total cholesterol, triglycerides, LPHD, LPLD, fibrinogen, and IGF-1 levels were evaluated in all the subjects. Heart chamber geometry was assessed by echocardiography.

Results: The IGF-1 level was significantly higher in group 1 compared to the control group (196 and 167 ng/ml, respectively; p=0.014). Serum levels of IGF-1 were associated with duration of statin therapy (R=0.311; p=0.000), stage of hypertension (R=0.187; p=0.04), fibrinogen (R=0.274; p=0.033), TG (R=0.316; p=0.006), total cholesterol (R=–0.213; p=0.016), LPLD (R=–0.184; p=0.038), smoking (R=0.3; p=0.009), ejection fraction (R=0.298; p=0.041), end-diastolic volume (R=0.422; p=0.036), end-systolic volume (R=0.407; p=0.042), end-diastolic dimension (R=0.27; p=0.014), interventricular septal thickness (R=0.247; p=0.02), and left ventricular posterior wall thickness (R=0.258; p=0.019). Rosuvastatin dose positively correlated with the IGF-1 level (R=0.521; p=0.028).

Conclusions: Statin administration is associated with higher IGF-1 levels in patients without diabetes. High IGF-1 level correlates with the risk factors of coronary artery disease: hypertension, lipid profile, and fibrinogen level and has an adverse effect on chronic heart failure by altering the cardiac remodeling.

Keywords: coronary artery disease, statins, IGF-1.

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности. За последние три десятилетия снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний связано с улучшением контроля таких факторов риска, как уровень холестерина, артериальная гипертония (АГ) и курение. В то же время наблюдается увеличение количества больных с ожирением и, как следствие, сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Увеличение продолжительности жизни и связанное с ним старение также приводит к росту сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Недостаточная эффективность профилактики определяет поиск других факторов риска.

Сердечно-сосудистая система является важной мишенью для действия соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИРФ-1). ИРФ-1 был открыт Salmon и Daughaday в 1957 г. [2]. Изучается его роль в развитии и лечении таких забо-

Copyright © 2018 by the MediaSphere
Licensee: CC BY-NC-ND
doi: 10.14341/probl8759

Проблемы эндокринологии 2018. — Т. 64. — №4. — С. 200—207
Problems of Endocrinology 2018;64(4):200-207

леваний, как ревматоидный артрит, остеопороз, СД2, цирроз печени, онкологические и неврологические дегенеративные заболевания [3]. Множество исследований посвящено его действию на сердечно-сосудистую систему. ИРФ-1 — полипептидный гормон, состоящий из 70 аминокислотных остатков, синтезирующийся преимущественно в печени под действием СТГ и опосредующий большинство его биологических эффектов. Уровень ИРФ-1 достигает максимума в период полового созревания, а затем постепенно снижается. Рецепторы ИРФ-1 обнаружены в миокарде, гладкомышечных клетках аорты и клетках эндотелия. Предполагается, что он оказывает проатерогенное действие, так как способствует миграции и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов. Помимо этого, возрастает синтез ИФР-1 активированными микрофагами в атеросклеротических бляшках. Однако ИРФ-1 обладает и положительными эффектами, стабилизируя атеросклеротическую бляшку за счет увеличения «выживаемости» гладкомышечных клеток сосудов.

Многие исследования [4] показали, что низкие концентрации ИРФ-1 связаны с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом, включая инфаркт миокарда и сердечную недостаточность. Одним из возможных объяснений является тот факт, что низкий уровень ИРФ-1 обусловливает резистентность к инсулину и прогрессирование атеросклероза. Другим возможным объяснением является влияние ИРФ-1 на количество и функцию эндотелиальных клеток-предшественников, число которых снижается с возрастом. Так, СТГ-индуцированное повышение уровня ИРФ-1 увеличивало системную биодоступность оксида азота и количество эндотелиальных клеток-предшественников в организме здорового человека [5]. Кроме системного ИРФ-1, вырабатываемого печенью под действием СТГ, существует локальная паракринная система ИРФ-1. ИРФ-1, продуцируемый этой системой, оказывает кардио- и вазопротективный эффект и за счет противовоспалительного действия уменьшает размер атеросклеротической бляшки, главным образом, снижая активность цитокинов ИЛ-6 и ФНО-α [6].

В 2017 г. опубликованы результаты работы Y. Higashi и соавт. [7], свидетельствующие о новом механизме антиатерогенного действия ИРФ-1. Так как макрофаги являются ключевым звеном атерогенеза и экспрессируют рецепторы к ИРФ-1, авторы изучали влияние ИРФ-1 на функцию этих клеток. Оказалось, что ИРФ-1 снижает накопление макрофагов и пенистых клеток внутри бляшки, а также увеличивает ее стабильность. Возможность применения ИРФ-1 для лечения атеросклероза является перспективной и активно изучаемой областью медицины.

Общее применение ИРФ-1 ограничено его побочными эффектами, такими как возможная стимуляция опухолевых процессов. Локальное введение может быть безопасным. В настоящее время проводится исследование (Evaluation of the Safety and Efficacy of Using Insulin-like Growth Factor-1 in Patients With a Heart Attack), в котором будет оценена эффективность внутрикоронарного введения препарата ИРФ-1 (Мекасермина) пациентам с острым коронарным синдромом в целях уменьшения зоны некроза миокарда [8].

Все пациенты, имеющие ИБС или факторы риска ее развития, согласно официальным рекомендациям, получают терапию статинами. В 2009 г. появились данные о том, что у мышей с нарушенной толерантностью к глюкозе введение флувастатина в течение двух недель повышало уровень ИРФ-1 в сыворотке и экспрессию гена ИРФ-1 [9]. Отдаленные последствия этого феномена пока не изучены.

Цель исследования — оценить действие терапии статинами на уровень ИРФ-1 и связанные с ним факторы риска ИБС.

Материал и методы

Дизайн исследования

Одномоментное одноцентровое наблюдательное исследование по типу «случай—контроль».

Критерии соответствия

В исследование включались пациенты в возрасте 45—65 лет с избыточной массой тела и ожирением I степени. У всех было получено информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Не включались пациенты с индексом массы тела (ИМТ) >35 кг/м^2, вторичным ожирением, СД, жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца, наличием критических стенозов клапанного аппарата сердца любой этиологии, медикаментозно не контролируемыми формами АГ, ХСН с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), онкологическими заболеваниями, получающие заместительную гормонотерапию.

Для подтверждения ИБС всем пациентам 1-й группы была проведена коронароангиография (КАГ), выявлены гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий: однососудистое поражение у 24 человек, двух- и трехсосудистое — у 13 и 33 человек соответственно.

Для исключения ИБС во 2-й группе (контроль) проводили тредмил-тест.

Условия проведения

Все пациенты находились на стационарном лечении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, в отделении интервенционной кардиологии и отделении терапии с группой ожирения.

Продолжительность исследования

Включение пациентов в исследование проведено в период 2011—2015 гг.

 DOI: http://dx.doi.org/10.14341/probl8759

Описание медицинского вмешательства

Всем больным проводили общее клиническое обследование со сбором анамнеза, определением объема талии (ОТ), объема бедер (ОБ), ИМТ. Выполнены биохимический и гормональный анализы крови, проведен стандартный пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), эхокардиография (ЭхоКГ). У больных с ИБС проведена коронарография. У больных без ИБС проведен тредмил-тест.

Основной исход исследования

Определение содержания общего холестерина (ХС), ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, фибриногена, ИРФ-1 в крови, фракции выброса (ФВ), толщины межжелудочковой перегородки (МЖП), толщины задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), конечного диастолического объема (КДО), конечного систолического объема (КСО), конечного диастолического размера (КДР) левого желудочка, ИМТ, степени АГ, соотношения ОТ/ОБ.

Анализ в подгруппах

В 1-ю группу включали больных с ИБС, подтвержденной КАГ. Во 2-ю группу — лиц без ИБС с отсутствием стенокардии, что было продтверждено тредмил-тестом. Для выявления факторов, влияющих на уровень ИРФ-1, больные были разделены на группы с нормальным и повышенным уровнем ИРФ-1.

Методы регистрации исходов

Общее клиническое обследование включало сбор жалоб, анамнеза, оценку физикальных данных, антропометрических показателей (рост, масса тела), рассчитывали ИМТ по формуле Ketle: ИМТ (кг/м^2)=масса(кг)/рост(м^2), определяли ОТ, ОБ, соотношение ОТ/ОБ. В зависимости от ИМТ в соответствии с классификацией ВОЗ (1997) выделяли: нормальную массу тела (ИМТ 18,5—24,9 кг/м^2), избыточную массу тела (ИМТ 25—29,9 кг/м^2), ожирение I (ИМТ 30—34,9 кг/м^2).

В 1-е сутки после поступления в стационар в сыворотке крови, взятой натощак после 14-часового голодания, оценивали уровни общего ХС, ТГ, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП гомогенным энзиматическим колориметрическим методом и фибриногена клоттинговым методом. Определения проводили на биохимическом анализаторе HITACHI 912 («Roche») с использованием стандартных наборов фирмы. Уровень гормонов в сыворотке определяли иммуноферментным методом. Для определения содержания ИРФ-1 использовали анализатор LIAISON (DiaSorin) со стандартными фирменными наборами.

Пероральный тест на толерантность к глюкозе проводили в утреннее время после 14-часового голодания.

Геометрия сердца оценивалась у всех пациентов трансторакально с помощью ультразвуковой цифровой системы Philips AE33. Измерения проводились согласно рекомендациям Американской ассоциации ЭхоКГ [10]. Уровень ИРФ-1 классифицировался как низкий, нормальный и повышенный в соответствии с нормой, соответствующей возрасту и полу, а также использовалось ИРФ-1dif — отклонение от среднего значения, которое рассчитывалось как А-А1, где А — уровень ИРФ-1 пациента, А1 — среднее значение для данного возраста и пола. Границы нормы для уровня ИРФ-I в данном случае были следующими: 45—50 лет — 94—252 нг/мл; 51—55 года — 87—238 нг/мл; 56—60 лет — 81—225 нг/мл и 61—65 лет — 75—212 нг/мл.

Тредмил-тест проводили по модифицированному протоколу R. Bruce [11] на стресс-системе Q4500 («Quinton», США). Во время пробы осуществляли непрерывное мониторирование ЭКГ в отведениях II, V2, V5 на экране монитора и ежеминутную регистрацию ЭКГ в 12 стандартных отведениях на бумажную ленту.

Селективная коронароангиография (КАГ) выполнялась по методике M. Judkins [12] на аппарате Axiom Artis («Siemens»). Гемодинамически значимым считали сужение просвета эпикардиальных коронарных артерий на 50% и более.

Этическая экспертиза

У всех пациентов до включения в исследование было получено информированное согласие.

Проведение научно-исследовательской работы одобрено ЛЭК ФГБУ «Эндокринологический научный центр». Выписка из протокола №1 от 13.01.10.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистический анализ проводился с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 22.0. Количественные данные представлены в зависимости от соответствия переменных нормальному распределению: среднее арифметическое и стандартное отклонение или медиана и 25-й и 75-й процентиль. Количественные показатели проверялись на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Значимость различий в случае нормального распределения данных оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента, при отсутствии нормального распределения методом непараметрической статистики с помощью U-теста Манна—Уитни для двух независимых выборок. Значимыми считались различия при $p<0,05$. Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями применялся непараметрический корреляционный анализ Спирмена. Сравнение количественных признаков проводилось с помощью критерия Стьюдента. Значимость различий между группами для качественных показателей

Таблица 1. **Клиническая характеристика пациентов с ИБС и без ИБС по традиционным факторам риска**

Показатель	Группа ИБС (*n*=70)	Группа без ИБС (*n*=45)	*p*
Возраст, годы	56,6±6,2	54,5±5,7	0,041
Пол м/ж, %	93/7	75,6/24,4	0,03
ИМТ, кг/м^2	28,9±3,5	28,1±4,2	0,362
САД, мм рт.ст.	124±10,2/80±4,6	128±9/83±6,8	0,081/0,136
ОТ/ОБ	0,98±0,09	1±0,06	0,493
Ожирение I степени, %	37,2	38,5	0,917
Избыточная масса тела, %	44,2	53,8	0,436
НТГ, %	30	27,8	0,356
АГ, %	82,2	60,7	0,03
Длительность АГ, годы	6,2±6,6	5,6±6,7	0,59
Курение, %	49,2	41,9	0,095

Таблица 2. **Показатели биохимического анализа крови в группах ИБС и без ИБС**

Показатель	Группа ИБС (*n*=70)	Группа без ИБС (*n*=45)	*p*
ХС общий, ммоль/л	4,8±1,4	6±1,2	0,000
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,9±1,1	3,5±0,9	0,010
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1±0,2	1,4±0,6	0,020
ТГ, ммоль/л	1,9±1,1	1,9±1,6	0,822
Фибриноген, мг/л	3,9±0,9	3,2±0,8	0,003

оценивали с помощью критерия χ^2. Многофакторный анализ проводился методом линейной регрессии пошагово.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование включены всего 115 человек (средний возраст 55,8±6,1 года) с избыточной массой тела или ожирением I степени (ИМТ 28,6±3,8 кг/м^2). В 1-ю группу вошли 70 человек с сохраненной систолической функцией левого желудочка и подтвержденной ИБС 2—3 ФК по NYHA. Во 2-ю группу (контрольная) включены 45 человек без ИБС, которые не получали гиполипидемическую терапию. Клиническая характеристика пациентов представлена в **табл. 1**. У всех больных оценивали факторы риска ИБС и уровень ИРФ-1. Пациенты обеих групп были сопоставимы по ИМТ и возрасту; мужчин было больше в группе больных ИБС. Группы значимо не различались по соотношению ОТ/ОБ, длительности течения АГ, проценту больных с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), процентному соотношению курящих. Все больные в группе ИБС, за исключением 4 человек, у которых ИБС была выявлена впервые, получали статины; 29 (41,1%) человек — розувастатин (средняя доза 10±4,8 мг), 25 (35,7%) — аторвастатин (средняя доза 20±9,2 мг), 12 (17,1%) — симвастатин (средняя доза 20±10 мг). Средняя продолжительность терапии составляла 6 мес, максимальная — 6 лет.

В биохимическом анализе крови наблюдались значимые различия уровней общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, фибриногена между группами. Концентрации ТГ в обеих группах были одинаковыми **(табл. 2)**.

Основные результаты исследования

Уровень ИРФ-1 в группе пациентов с ИБС был выше, чем в группе без ИБС **(табл. 3)**.

При сравнении больных с нормальным и повышенным уровнем ИРФ-1 выявлены значимые различия по следующим показателям: наличие АГ, КДР ЛЖ, длительность приема статинов, уровень фибриногена **(табл. 4)**.

Найдена положительная корреляция уровня ИРФ-1 с толщиной МЖП, ЗСЛЖ, курением, содержанием фибриногена и терапией статинами, а также отрицательная корреляция с уровнем ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП **(табл. 5)**. Корреляция уровня ИФР-1 с КДО, КСО и ФВ выявлена у больных, получающих терапию статинами более полугода. Отдельно проанализированы корреляции отклонения от среднего уровня ИРФ-1 **(табл. 6)**.

Средний уровень ИРФ-1 повышался в прямой зависимости от выраженности гиполипидемического эффекта статинов, хотя разница не достигла статистической значимости **(табл. 7)**. При изучении уровня ИРФ-1 в зависимости от дозы препарата были отдельно проанализированы пациенты, получающие розувастатин и аторвастатин. Числа больных, получавших симвастатин, было недостаточно для анализа. Найдена умеренная прямая зависимость между концентрацией ИРФ-1 и дозой розувастатина (R=0,521; *p*=0,028), но не аторвастатина.

При многофакторном регрессионном анализе в качестве независимых переменных были включены

 DOI: http://dx.doi.org/10.14341/probl8759

Таблица 3. **Уровень ИРФ-1 у пациентов с ИБС и без ИБС**

Показатель	Группа ИБС (*n*=70)	Группа без ИБС (*n*=45)	*p*
ИРФ-1, нг/мл	195,9 (160,5; 248,3)	167 (123,2; 212)	0,014
ИРФ-1 dif, нг/мл	42,5 (7,6; 95,2)	10,2 (–32,4; 53,5)	0,007

Таблица 4. **Сравнение больных с нормальным и повышенным уровнями ИРФ-1**

Показатель	Нормальная концентрация ИРФ-1 (*n*=83)	Повышенная концентрация ИРФ-1 (*n*=32)	*p*
АГ, %	66	88	0,05
Ожирение, %	28,9	53	0,064
Курение, %	41,2	64	0,097
КДР, мм	49,1±4,3	50,4±6,0	0,047
Длительность приема статинов, годы	0,4±0,5	1,2±1,1	0,04
ИБС, %	51,8	83,9	0,006
Фибриноген, мг/л	3,4±1,1	3,9±0,4	0,02

Таблица 5. **Корреляции уровня ИРФ-1 с другими показателями**

Показатель	ИРФ-1
МЖП, мм	R=0,229; *p*=0,029
ЗСЛЖ, мм	R=0,258; *p*=0,019
КДО, мл	R=0,452; *p*=0,026
ФВ, %	R=0,307; *p*=0,037
Курение	R=0,274; *p*=0,004
Фибриноген, мг/л	*p*⩾0,05
ТГ, ммоль/л	R=0,316; *p*=0,006
Длительность приема статинов, лет	R=0,183; *p*=0,026
ХС, ммоль/л	R=–0,186; *p*=0,031
ХС ЛПВП, ммоль/л	R=–0,146; *p*=0,078

Таблица 6. **Корреляции ИРФ-1dif с другими показателями**

Показатель	ИРФ-1dif
МЖП, мм	R=0,247; *p*=0,02
ЗСЛЖ, мм	R=0,258; *p*=0,019
КДО, мл	R=0,422; *p*=0,036
КСО, мл	R=0,407; *p*=0,042
КДР, мм	R=0,27; *p*=0,014
ФВ, %	R=0,298; *p*=0,041
Степень АГ	R=0,187; *p*=0,04
АГ	R=0,231; *p*=0,025
Курение	R=0,3; *p*=0,009
Фибриноген, мг/л	R=0,274; *p*=0,033
Холестерин, ммоль/л	R=–0,213; *p*=0,016
ЛПНП, ммоль/л	R=–0,184; *p*=0,038
Длительность приема статинов, лет	R=0,311; *p*=0,000

основные факторы риска: возраст, пол, ИМТ, уровень ХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, фибриногена, курение, наличие АГ, а также длительность терапии статинами. В результате остался значимым один фактор — терапия статинами (β=0,415, B=20,5).

Нежелательные явления

При проведении медицинских вмешательств в ходе исследования нежелательные явления отмечены не были.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Терапия статинами ассоциирована с увеличением концентрации ИРФ-1 у пациентов без СД. Повышенный уровень ИРФ-1 коррелирует с факторами риска развития ИБС — АГ, липидным спектром, уровнем фибриногена, а также может негативно влиять на прогноз ХСН, изменяя геометрию миокарда.

Обсуждение основного результата исследования

Ухудшение сердечно-сосудистого прогноза наблюдается как при дефиците ИРФ-1, так и при повышении его уровня. В крупном исследовании с участием 6773 человек была выявлена статистически значимая связь повышенного уровня ИРФ-1 с высоким риском развития ИБС [13]. В другом исследовании [14], включавшем 4057 пациентов, была найдена значимая корреляция между низким уровнем ИРФ-1 и риском развития ИБС. Противоречивость результатов можно объяснить неоднородностью изучаемых групп в отношении возраста, проводимой терапии и сопутствующей патологией, в том числе СД2. В нашем исследовании группы больных были однородными по этим показателям (возраст 45—65 лет, отсутствие выраженной сопутствующей патологии и заместительной гормонотерапии. СД был исключен результатами ПГГТ. В группе ИБС значимо чаще выявлялось повышение уровня ИРФ-1. При анализе факторов, связанных с его повышением, найдена положительная ассоциация с длительностью терапии статинами и курением. С повышенным уровнем ИРФ-1 коррелировали и такие факторы, как АГ, концентрация фибриногена и показатели ЭхоКГ (толщина МЖП, ЗСЛЖ, КДР, КДО, КСО, ФВ).

Таблица 7. **Средний уровень ИРФ-1 при приеме статинов разного класса**

Показатель	Симвастатин (*n*=12)	Аторвастатин (*n*=25)	Розувастатин (*n*=29)	*p*
ИРФ-1, нг/мл	198,9	214,9	227,3	>0,05
ИРФ-1 dif, нг/мл	66,7	72,8	79,1	>0,05

Терапия статинами проводилась только в группе ИБС. Длительность лечения статинами была статистически значимо связана с превышеним уровня ИРФ-1 нормальных границ. В группе ИБС коэффициент корреляции (R) составлял всего 0,257 (*p*=0,017), но при добавлении к этой группе пациентов без ИБС, которые не принимали статины, коэффициент корреляции возрастал до 0,311 (*p*=0,000). Дозозависимое влияние на уровень ИРФ-1 проявлялось при приеме розувастатина (R=0,521; *p*=0,028), но не аторвастатина. Это можно объяснить меньшей терапевтической активностью препаратов класса аторвастатина или небольшим объемом выборки. Существуют доказательства прямого влияния статинов на уровень ИРФ-1. Ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы снижают образование мевалоновой кислоты — раннего предшественника в биосинтезе холестерина. *In vitro* показано, что истощение запасов мевалоновой кислоты приводит к уменьшению уровня долихола и изопреноидов, которые необходимы для нормального функционирования рецептора ИРФ-1 [15]. В 2013 г. проведено первое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, обнаружившее снижение уровней ИРФ-1 и ИРФ-связывающего протеина-3 (ИРФСП3) при терапии больных СД аторвастатином. Изменение концентрации ИРФСП1 зависело от дозы аторвастатина: высокие его дозы (80 мг) снижали уровень ИРФСП1, низкие (10 мг) — повышали. Причины этого предположительно связаны с влиянием статинов на углеводный обмен [16]. Исследования с участием пациентов без диабета не проводились.

Последние данные указывают на повышение риска СД у больных, получающих липидоснижающую терапию статинами [17]. Согласно результатам метаанализа, статины повышают риск развития СД на 9%, а высокие их дозы — на 12%. Прием статинов ухудшал гликемический профиль у больных СД. Предположительно это связано с выраженным структурным и функциональным сходством ИФР-1 и инсулина. Низкая концентрация ИРФ-1 ассоциируется с НТГ и СД. Находят ассоциацию также между гиперинсулинемией и высокой концентрацией ИРФ-1. Инсулин снижает содержание ИРФСП-1 и -2, которые ограничивают биодоступность ИРФ-1 для периферических тканей. Таким образом, высокий уровень ИРФ-1 связан с повышенным риском развития СД [18]. Исследование JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluation Rosuvastatin) выявило 27% повышение риска развития СД в группе, насчитывающей 18 тыс. человек. Дополнительное исследование показало 48% увеличение риска СД среди женщин, получающих Крестор [19]. Европейским обществом кардиологов в 2016 г. в качестве гиполипидемической терапии рекомендован прием препаратов только класса симвастатина и аторвастатина [1].

Между курением и уровнем ИРФ-1 существует отрицательная связь. Прямое тормозящее влияние никотина на секрецию ИРФ-1 показано в исследовании с участием пациентов с ревматоидным артритом [20]. Имеются и данные о повышении уровня ИРФ-1 в сыворотке под влиянием курения [21]. Современное представление о механизмах влияния никотина на концентрацию ИРФ-1 исходит из дисфункции гипоталамо-гипофизарной оси, в которой центральную роль играют ГР, нейропептид Y и лептин [20]. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что курение может быть одной из причин повышения ИРФ-1 как при ИБС, так и без нее. Влияние курения на уровень ИРФ-1 выражено слабее, чем действие ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы, что подтверждают результаты регрессионного анализа. Для уточнения дозозависимого влияния разных классов ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы на уровень ИРФ-1 необходимы динамические исследования с участием большего числа пациентов.

Ограничения исследования

Ограничение исследования связано с отсутствием группы больных ИБС, не получающих терапию статинами. Формирование такой группы невозможно по этическим причинам. Так как уровень ИРФ-1 в сыворотке зависит от многих факторов, таких как возраст, сопутствующая патология и применяемая терапия, полученные результаты могут распространяться только на лиц, соответствующих критериям включения в данное исследование.

Заключение

Повышение уровня ИРФ-1 ассоциировано с такими факторами риска ИБС, как концентрация липидов, фибриногена и АГ, а также показателями ЭхоКГ, регистрируемыми в среднем через 6 мес от начала приема ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы. Таким образом, повышенный уровень ИРФ-1 у пациентов без СД можно рассматривать как дополнительный фактор риска развития атеросклероза. Дозозависимый эффект розувастатина выражен отчетливее, чем влияние аторвастатина и симвастатина на уровень ИРФ-1. Будущие исследования должны ответить на вопрос о целесообразности применения ро-

зувастатина у пациентов с низким сердечно-сосудистым риском, а также оценить риск злокачественных новообразований. Изучение динамики ИРФ-1 у больных ИБС позволит контролировать терапию и побочные эффекты статинов, а также, вероятно, идентифицировать пациентов с повышенным риском СД.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование проведено при поддержке ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — О.В. Шпагина, И.З. Бондаренко; сбор и обработка материала — О.В. Шпагина, И.З. Бондаренко, Г.С. Колесникова; статистическая обработка данных и написание текста — О.В. Шпагина; редактирование — И.З. Бондаренко. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the Special contribution of the European association for cardiovascular prevention & rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381. doi: 10.1093/Eurheartj/Ehw106
2. Salmon WDJr, Daughaday WH. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. *J Lab Clin Med*. 1957;49(6):825-836.
3. Puche JE, Castilla-Cortazar I. Human conditions of insulin-like growth factor-I (IGF-I) deficiency. *J Transl Med*. 2012;10:224. doi: 10.1186/1479-5876-10-224
4. Higashi Y, Pandey A, Goodwin B, Delafontaine P. Insulin-like growth factor-1 regulates glutathione peroxidase expression and activity in vascular endothelial cells: implications for atheroprotective actions of insulin-like growth factor-1. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(3):391-399. doi: 10.1016/J.Bbadis.2012.12.005
5. Bach LA. Endothelial cells and the IGF system. *J Mol Endocrinol*. 2015;54(1):R1-R13. doi: 10.1530/JME-14-0215
6. Higashi Y, Quevedo HC, Tiwari S, et al. Interaction between insulin-like growth factor-1 and atherosclerosis and vascular aging. *Front Horm Res*. 2014;43:107-124. doi: 10.1159/000360571
7. Higashi Y, Sukhanov S, Shai SY, et al. Insulin-like growth factor-1 receptor deficiency in macrophages accelerates atherosclerosis and induces an unstable plaque phenotype in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2016;133(23):2263-2278. doi: 10.1161/Circulationaha.116.021805
8. Caplice N, Devoe M, Choi J, et al. P2125 randomised placebo controlled trial evaluating the safety and efficacy of intracoronary insulin like growth factor 1 post percutaneous intervention for acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2017;38(suppl_1). doi: 10.1093/eurheartj/ehx502.P2125
9. Jang HJ, Hong EM, Park SW, et al. Statin induces apoptosis of human colon cancer cells and down regulation of insulin-like growth factor 1 receptor VIA proapoptotic ERK activation. *Oncol Lett*. 2016;12(1):250-256. doi: 10.3892/Ol.2016.4569
10. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2(5):358-367. doi: 10.1016/S0894-7317(89)80014-8
11. Bruce RA, Blackmon JR, Jones JW, Strait G. Exercising testing in adult normal subjects and cardiac patients. *Pediatrics*. 1963;32:Suppl:742-756.
12. Judkins MP. Percutaneous transfemoral selective coronary arteriography. *Radiol Clin North Am*. 1968;6(3):467-492.
13. Schneider HJ, Klotsche J, Saller B, et al. Associations of age-dependent IGF-I SDS with cardiovascular diseases and risk conditions: cross-sectional study in 6773 primary care patients. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(2):153-161. doi: 10.1530/Eje-07-0600
14. Friedrich N, Haring R, Nauck M, et al. Mortality and serum insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein 3 concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1732-1739. doi: 10.1210/Jc.2008-2138
15. Siddals KW, Marshman E, Westwood M, Gibson JM. Abrogation of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and insulin action by mevalonic acid depletion: synergy between protein prenylation and receptor glycosylation pathways. *J Biol Chem*. 2004;279(37):38353-38359. doi: 10.1074/Jbc.M404838200
16. Narayanan RP, Gittins M, Siddals KW, et al. Atorvastatin administration is associated with dose-related changes in IGF bioavailability. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(4):543-548. doi: 10.1530/Eje-12-0844
17. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a metaanalysis. *JAMA*. 2011;305(24):2556-2564. doi: 10.1001/Jama.2011.860
18. Schneider HJ, Friedrich N, Klotsche J, et al. Prediction of incident diabetes mellitus by baseline IGF1 levels. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(2):223-229. doi: 10.1530/Eje-10-0963
19. Ridker PM, Pradhan A, Macfadyen JG, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the jupiter trial. *Lancet*. 2012;380(9841):565-571. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61190-8
20. Erlandsson MC, Doria Medina R, Toyra Silfversward S, Bokarewa MI. Smoking functions as a negative regulator of IGF1 and impairs adipokine network in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:3082820. doi: 10.1155/2016/3082820
21. Kaklamani VG, Linos A, Kaklamani E, et al. Age, sex, and smoking are predictors of circulating insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor-binding protein 3. *J Clin Oncol*. 1999;17(3):813-817. doi: 10.1200/Jco.1999.17.3.813

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ
***Шпагина Ольга Викторовна** — аспирант, [Olga V. Shpagina, MD, postgraduate student]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм.Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-9033-6354; eLibrary SPIN: 3114-2272; e-mail: shpagina_olga@mail.ru
Бондаренко Ирина Зиятовна — д.м.н. [Irina Z. Bondarenko, MD, PhD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-5178-6029; eLibrary SPIN: 4524-4803; e-mail: iz_bondarenko@mail.ru
Колесникова Галина Сергеевна — д.б.н. [Galina S. Kolesnikova, PhD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-8698-0681; eLibrary SPIN: 7716-9680; e-mail: kolesnikova21@yandex.ru

ИНФОРМАЦИЯ
Рукопись получена: 08.06.2017. Одобрена к публикации: 07.03.2018.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Шпагина О.В., Бондаренко И.З., Колесникова Г.С. Терапия статинами ассоциирована с повышением уровня ИРФ-1 у больных ИБС без сахарного диабета // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — №4. — С. 200-207. doi: 10.14341/probl8759

TO CITE THIS ARTICLE:
Shpagina OV, Bondarenko IZ, Kolesnikova GS. Statins administration is associated with higher IGF-1 levels in patients without diabetes. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(4):200-207. doi: 10.14341/probl8759