

ზვიად მაღლაფერიძე, ვერა კაპეტივაძე, თამარ ლაზაშვილი, ირინა კაპეტივაძე
 ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორის, მისი შემაკავშირებელი პროტეინისა და
 მეტაბოლური პარამეტრების კორელაცია კოლორექტული კიბოს მქონე პაციენტებში -
 მრავლობითი რეგრესიული ანალიზის შედეგები
 თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2025.02.11>

ZVIAD MAGLAPHERIDZE, VERA KAPETIVADZE, TAMAR LAZASHVILI, IRINA KAPETIVADZE
CORRELATION OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR, ITS BINDING PROTEIN AND METABOLIC
PARAMETERS IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER – RESULTS OF MULTIPLE
REGRESSION ANALYSIS

Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

SUMMARY

The aim of the study was to study the correlation between insulin-like growth factor (IGF), its binding protein (IGF-BP3) and metabolic parameters in patients with colorectal cancer (CRC) through multiple regression analysis.

Methods. 50 patients with CRC were examined. Before the inclusion of patients in the study, the patients confirmed their willingness to participate in the study on the informed consent protocol. Blood serum of patients with malignant tumors was taken 2-3 days before surgery and determined: fasting and postprandial glucose (glucose oxidation method), fasting insulin and C-peptide (radioimmunoassay), IGF-1 and IGF-BP3 (ECLIA-assay). Insulin resistance (IR) was determined by the Homeostasis Model Assessment (HOMA) determining the HOMA-IR index. Lipid parameters were determined in the same blood samples by biochemical method. Anthropometric parameters, body mass index (BMI), systolic and diastolic blood pressure were determined for each patient. The obtained results were statistically processed through the computer program SPSS23.0. The significant factors (dependent variables) with a joint influence on the outcome were studied using the multiple linear regression model. On stage 1, IGF-1 was selected as the outcome, and on stage II – IGF-BP3.

Results. The factors with a joint influence on the value of IGF-1 were: gender, complaints - flatulence/gas/bloating and diarrhea, BMI, waist circumference, HOMA-IR, systolic blood pressure. The factors with a joint influence on the value of IGF-BP3 were: gender, complaints - flatulence/gas/bloating, HOMA-S, HOMA-IR, creatinine.

Conclusion. We should consider the gender of the patient, MS features - IR, obesity, hypertension as factors having a joint influence on the concentrations of IGF and IGF-BP3 in the patients with CRC. On the other hand, insulin sensitivity and the level of IGF-BP are negatively correlated with the development of CRC. Therefore, it is crucial to control these modifiable risk factors, primarily through lifestyle changes, which will be a major step in the prevention of CRC.

Keywords. Colorectal Cancer, IGF-1, IGF-BP3, Insulin Resistance, Metabolic Syndrome

შესავალი. სადღეისოდ კოლორექტულ კიბოს (კრკ) წამყვანი ადგილი უჭირავს ონკოლოგიური დაავადებების სიხშირეში, როგორც საქართველოში, ისე მთელ მსოფლიოში, ამასთან, როგორც ავადობის, ასევე სიკვდილიანობის სიხშირე სამწუხაროდ თანდათანობით იზრდება. კოლორექტულ კიბოს მსოფლიოში ყველა სიმსივნეს შორის ქალებში მეორე-მესამე ადგილი უჭირავს, რაც წელიწადში 380000-ზე მეტ დაავადების რეგისტრირებულ შემთხვევებს შეადგენს [1].

უნდა აღინიშნოს, რომ უკანასკნელ წლებში სულ უფრო ხშირად მიუთითებენ ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორის (იმზფ) სისტემის როლზე კრკ-ს წარმოშობასა და განვითარებაში, ასევე მნიშვნელოვნად გაიზარდა ინტერესი ამ ავადმყოფებში ინსულინის და ინსულინრეზისტენტობის გავლენის შესწავლისათვის [2]. ინვაზიის და მეტასტაზირების პროცესები კრკ-ს დროს პროგრესიის ძირითადი გამოვლინებებია. კიბოს პროგრესირების მექანიზმებში იმზფ-1-ის ადგილის განსაზღვრა

სადღეისოდ ერთ-ერთი საჭირობოროტო ამოცანაა. აქ ერთ-ერთი საკვანძო როლი იმზფ-1-ის რეცეპტორს (იმზფ-1რ) უნდა მიეკუთვნოს. Christopoulos და სხვ. ნაშრომში გამოვლენილია საკმაოდ ძლიერი დადებითი კორელაცია იმზფ-1რ-სა და სიმსივნის უფრო დაბალ დიფერენცირებასთან და პროცესის მიშვებულ სტადიასთან [2]. ასევე დადასტურებულია კავშირი მეტაბოლურ სინდრომსა (მს) და კრკ-ს შორის [3,4]. თავის მხრივ, დადგენილ იქნა დადებითი კორელაცია შრატის გლუკოზასა და კიბოს რისკს შორის [5].

მიუხედავად იმისა, რომ ინსულინის და იმზფ-1-ის როლი მეტაბოლიზმის რეგულირებაში ნუტრიენტების საპასუხოდ კარგად არის ცნობილი, იმზფ-1-ის როლი სიმსუქნისა და ინსულინრეზისტენტობის მექანიზმებში ნაკლებად არის აღწერილი [6,7]. ცილის შემცველობა საკვებში და ენერგიის მიღება არეგულირებენ უჯრედული იმზფ-1-ის კონცენტრაციას ზრდასრულ მოხალისეებში; ენერგიის მიღებას უფრო დიდი პოტენციური მნიშვნელობა ენიჭება [7-176]. იმზფ-1 ავლენს უკუკორელაციურ კავშირს მეტაბოლურ სინდრომსა და მის მახასიათებლებთან. თავის მოდელმა აჩვენა, რომ მხოლოდ იმზფ-1-ის ნაწილობრივი დეფიციტი არის პასუხისმგებელი გლუკოზისა და ლიპიდურ მეტაბოლიზმში ჩართული გენების ექსპრესიის შემცირებაზე ღვიძლში, რაც იწვევს ჰიპერგლიკემიას და დისლიპიდემიას. ინსულინთან შედარებით იმზფ-1 იწვევს საპირისპირო ეფექტებს, რადგან იმზფ-1-ის დეფიციტი ამცირებს გლუკოზის მეტაბოლიზმში ჩართული გენების ექსპრესიას; როგორც ჩანს, იმზფ-1-ის მოქმედებები ინსულინის ანტაგონისტურია და არა „ინსულინის მსგავსი“ [8]. მეტაბოლური სინდრომის დროს იმზფ-1-ის დონეები სარწმუნოდ უფრო დაბალია, ვიდრე ამ სინდრომის გარეშე, რაც ამ ფაქტორს ინსულინრეზისტენტობის პოტენციურ მარკერად აქცევს [9]. მაშასადამე, იმზფ-1 გავლენას ახდენს მეტაბოლიზმზე (განსაკუთრებით ნახშირწყლებისა და ლიპიდების), ხოლო იმზფ-1-ის დეფიციტი - მეტაბოლური სინდრომის ჩამოყალიბებაზე [10].

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორის, მისი შემაკავშირებელი პროტეინისა და მეტაბოლური პარამეტრების კორელაციური კავშირის შესწავლა კოლორექტული კიბოს მქონე პაციენტებში მრავლობითი რეგრესიული ანალიზით.

კვლევის მეთოდები. გამოკვლეულ იქნა კრკ-ს მქონე 50 ავადმყოფი (ICD კოდები C18.0–18.4 - პროქსიმალური მსხვილი ნაწლავის კიბო; C18.5–18.7, C19.0 - დისტალური მსხვილი ნაწლავის კიბო; C20.0 - რექტალური კიბო). პაციენტების კვლევაში ჩართვამდე ავადმყოფებმა დაადასტურეს კვლევაში მონაწილეობის სურვილი ინფორმირებული თანხმობის ოქმზე.

ჩართვის კრიტერიუმები: ავადმყოფები კოლორექტული ავთვისებიანი სიმსივნით.

გამორიცხვის კრიტერიუმები: ალკოჰოლის ხშირი მოხმარება, ნარკომანიები, ორსულობა, ასევე გამორიცხული იქნა კვლევიდან ჰეპატიტითა და შიდს-ით დაავადებულები.

ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ავადმყოფების სისხლის შრატი აღებულ იქნა ოპერაციამდე 2-3 დღით ადრე და განისაზღვრა: გლუკოზა უზმოდ და პოსტპრანდიული (გლუკოზოქსიდაციური მეთოდით), ინსულინი უზმოდ და C-პეპტიდი (რადიო-იმუნოლოგიური მეთოდით), იმზფ-1-ისა და შემაკავშირებელი პროტეინი-3 (იმზფმპ-3, ECLIA-ს მეთოდით). ირ განისაზღვრა ჰომეოსტაზის მოდელის შეფასებით (Homeostasis Model Assessment – HOMA) HOMA-IR ინდექსის განსაზღვრით. ამ მოდელითვე შეფასდა ბეტა-უჯრედული ფუნქცია (HOMA-B, %) და მგრძნობელობა ინსულინის მიმართ (HOMA-S, %). ლიპიდური სპექტრის პარამეტრები განისაზღვრა სისხლის იმავე ნიმუშებში ბიოქიმიური მეთოდით.

თითოეულ პაციენტს განესაზღვრა: სხეულის სიმაღლე, მასა, მასის დანაკარგი ბოლო წელიწადის მანძილზე, სხეულის მასის ინდექსი (სმი), ცხიმის შემცველობა სხეულში, მემკვიდრეობა (ანამნეზური მონაცემები), სისტოლური და დიასტოლური არტერიული წნევის მაჩვენებლები.

მიღებული შედეგები სტატისტიკურად დამუშავდა კომპიუტერული პროგრამა SPSS23.0-ის მეშვეობით. რაოდენობრივი ცვლადები წარმოდგენილია საშუალო±სტანდარტული გადახრის (SD) სახით. ჯგუფებს შორის მათი შედარება კი განხორციელდა ფიშერის ზუსტი F-ტესტისა და დამოუკიდებელი t-ტესტის საშუალებით. კატეგორიული ცვლადები წარმოდგენილია პროცენტული მაჩვენებლებით. ჯგუფებს შორის მათი შედარება განხორციელდა Chi2-ტესტით. კორელაციური კავშირების ანალიზი ჩატარდა პირსონის (r და R2) კოეფიციენტის გამოყენებით. სარწმუნოების კრიტერიუმად მიღებულ იქნა $p < 0.05$.

მრავლობითი წრფივი რეგრესიის მოდელით შესწავლილ იქნა გამოსავალზე ერთობლივი ზეგავლენის მქონე სარწმუნო ფაქტორები (ცვლადები). I ეტაპზე გამოსავლის როლში შეირჩა იმზფ-1 (მოღელში იგი აღინიშნა Y1-ით), II ეტაპზე კი - იმზფშპ-3 (მოღელში იგი აღინიშნა Y2-ით). გამოსავალზე ზეგავლენის მქონე ფაქტორები (დამოკიდებული ცვლადები) კი მოყვანილია ცხრილში #1.

ცხრილი 1. მრავლობითი რეგრესიის მოდელში შემავალი ცვლადები.

ცვლადი	ცვლადის დასახელება და მნიშვნელობები
X1	სქესი (მამრობითი - 1; მდედრობითი - 2)
X2	ასაკი, წ.
X3	სტადია (1; 2; 3; 4)
X4	ოპერაციის კოდი (JFSB46-1; JFSB43-2; JFSB40-3; JFSB30-4; JGSB00-5; JGSB20-6; JGSB30-7)
X5	ჩივილი A04 სისუსტე/დაღლილობა ზოგადად (კი - 1; არა - 2)
X6	ჩივილი A10 სისხლდენა, რომელიც სხვაგვარად არ არის დაზუსტებული (კი - 1; არა - 2)
X7	ჩივილი A29 სხვა ზოგადი სიმპტომი/ჩივილი (კი - 1; არა - 2)
X8	ჩივილი D01 მუცლის ტკივილი/სპაზმი ზოგადად (კი - 1; არა - 2)
X9	ჩივილი D02 მუცლის ტკივილი ეპიგასტრიუმის არეში (კი - 1; არა - 2)
X10	ჩივილი D04 ტკივილი სწორი ნაწლავის/ანუსის არეში (კი - 1; არა - 2)
X11	ჩივილი D06 სხვა ლოკალიზაციის მუცლის ტკივილი (კი - 1; არა - 2)
X12	ჩივილი D07 დისპეპსია/საჭმლის მონელების დარღვევა (კი - 1; არა - 2)
X13	ჩივილი D08 მეტეორიზმი/გაზები/ბოყინი (კი - 1; არა - 2)
X14	ჩივილი D11 დიარეა/ფაღარათი (კი - 1; არა - 2)
X15	ჩივილი D16 სისხლდენა სწორი ნაწლავიდან (კი - 1; არა - 2)
X16	ჩივილი T03 მადის დაკარგვა (კი - 1; არა - 2)
X17	ჩივილი T08 წონის კლება (კი - 1; არა - 2)
X18	ჩივილი P13 ენკოპრიზის/დეფეკაციის პრობლემა (კი - 1; არა - 2)
X19	კოლოსტომა (კი - 1; არა - 2)
X20	ქიმიოთერაპიის ან სხივური თერაპიის კურსი ოპერაციამდე (კი -1; არა - 2)
X21	BMI, კგ/მ2
X22	წელის გარშემოწერილობა, სმ
X23	გლიკემია უზმოდ, მმოლ/ლ
X24	C-პეპტიდი უზმოდ, ნგ/მლ
X25	ინსულინი, μ U/მლ
X26	HOMA-B
X27	HOMA-S
X28	HOMA-IR
X29	სისტოლური არტერიული წნევა, მმ.ვწყ.სვ.
X30	დიასტოლური არტერიული წნევა, მმ.ვწყ.სვ.
X31	კრეატინინი, მგ/დლ
X32	ტკივილი, ქულა
X33	ECOG, ქულა

კვლევის შედეგები. პირველი მოდელის მიხედვით რეგრესია ჩატარდა უკუბიჯობრივი მეთოდით და შექმნილი მოდელიდან რეგრესიით გამოირიცხა არასარწმუნო ცვლადები: X7, X31, X32, X19, X6, X4, X10, X15, X18, X27, X2, X5, X8, X9, X25, X33, X17, X16, X30, X23, X26, X20, X12, X11.

საბოლოოდ მოდელში დარჩა სარწმუნო ცვლადები (ფაქტორები), რომლებიც ერთობლივ გეგავლენას ახდენენ გამოსავალზე (იმზფ-1-ის მნიშვნელობაზე). წრფივი მრავლობითი რეგრესიის ფუნქციამ მიიღო შემდეგი სახე:

$$Y = 131.9 - 27.3 X1 - 5.7 X3 + 54.0 X13 + 19.4 X14 + 3.9 X21 - 0.98 X22 - 7.3 X24 + 17.4 X28 - 0.5 X29$$

ამ ფუნქციის კოეფიციენტთა სარწმუნოების მაჩვენებლები მოყვანილია ცხრილში #2.

ცხრილი 2. წრფივი მრავლობითი რეგრესიით მიღებული ფუნქციის კოეფიციენტები

	რეგრესიის კოეფიციენტი*	სტანდარტული გადახრა	t-ტესტი	P
β_0	131.95	36.42	3.62	< 0.001
β_1	-27.26	4.30	-6.34	< 0.001
β_3	-5.74	2.32	-2.47	0.018
β_{13}	53.96	12.80	4.22	< 0.001
β_{14}	19.36	6.17	3.14	0.003
β_{21}	3.88	0.76	5.10	< 0.001
β_{22}	-0.98	0.24	-4.11	< 0.001
β_{24}	-7.25	3.16	-2.29	0.027
β_{28}	17.39	3.71	4.69	< 0.001
β_{29}	-0.54	0.16	-3.28	0.002

* ნიშანი "-" მიუთითებს უარყოფით, ხოლო "+" - დადებით კორელაციურ კავშირზე

მაშასადამე ეს ფაქტორებია (ფრჩხილებში თითოეულ ფაქტორს მითითებული აქვს კორელაციის ხასიათი - დადებითი ან უარყოფითი): X1 - სქესი (უარყოფითი); X3 - სტადია (უარყოფითი); X13 - ჩივილი D08 მეტეორიზმი/გაზები/ბოყინი (დადებითი); X14 - ჩივილი D11 ღიარეა/ფაღარათი (დადებითი); X21 - BMI (დადებითი); X22 - წელის გარშემოწერილობა (უარყოფითი) ; X24 - C-პეპტიდი უბმოლ (უარყოფითი); X28 - HOMA-IR (დადებითი); X29 - სისტოლური არტერიული წნევა (უარყოფითი).

მეორე მოდელის მიხედვითაც რეგრესია ჩატარდა უკუბიჯობრივი მეთოდით და ამ მოდელიდანაც რეგრესიით გამოირიცხა არასარწმუნო ცვლადები: X33, X24, X2, X19, X32, X18, X6, X26, X11, X10, X14, X29, X17, X12, X8, X30, X9, X21, X23, X25, X3, X16, X22, X15.

საბოლოოდ მოდელში დარჩა სარწმუნო ცვლადები (ფაქტორები), რომლებიც ერთობლივ გეგავლენას ახდენენ გამოსავალზე (იმზფმპ-3-ის მნიშვნელობაზე). წრფივი მრავლობითი რეგრესიის ფუნქციამ მიიღო შემდეგი სახე:

$$Y2 = 4.58 + 0.32 X1 - 0.06 X4 - 0.45 X5 - 1.68 X7 - 0.85 X13 - 0.50 X20 + 0.07 X27 + 0.25 X28 + 0.06 X31$$

ამ ფუნქციის კოეფიციენტთა სარწმუნოების მაჩვენებლები მოყვანილია ცხრილში #3.

მაშასადამე, ეს ფაქტორებია (ფრჩხილებში თითოეულ ფაქტორს მითითებული აქვს კორელაციის ხასიათი - პირდაპირი ან უკუკორელაცია): X1 - სქესი (დადებითი); X4 - ოპერაციის კოდი (უარყოფითი); X7 - ჩივილი A29 სხვა ზოგადი სიმპტომი/ჩივილი (უარყოფითი); X13 - ჩივილი D08 მეტეორიზმი/გაზები/ბოყინი (უარყოფითი); X20 - ქიმიოთერაპიის ან სხივური თერაპიის კურსი ოპერაციამდე (უარყოფითი); X27 - HOMA-S (დადებითი); X28 - HOMA-IR (დადებითი); X31 - კრეატინინი (დადებითი).

ცხრილი 3. წრფივი მრავლობითი რეგრესიით მიღებული ფუნქციის კოეფიციენტები

	რეგრესიის კოეფიციენტი*	სტანდარტული გადახრა	t-ტესტი	P
β_0	4.57	1.40	3.25	0.002
β_1	0.32	0.10	3.17	0.003
β_4	-0.06	0.02	-3.12	0.003
β_5	-0.45	0.13	-3.28	0.002
β_7	-1.68	0.32	-5.20	< 0.001
β_{13}	-0.85	0.36	-2.33	0.025
β_{20}	-0.50	0.11	-4.39	< 0.001
β_{27}	0.07	0.02	3.80	< 0.001
β_{28}	0.24	0.11	2.24	0.030
β_{31}	0.06	0.02	3.46	0.001

* ნიშანი "-" მიუთითებს უარყოფით, ხოლო "+" - დადებით კორელაციურ კავშირზე

განხილვა. კავშირი მს-სა და კოლორექტულ კიბოს (კრკ) შორის მრავალი კვლევიტაა დადასტურებული [11,12]; Esposito და თანაავტ. მეტაანალიზით ადასტურებენ, რომ მს დაკავშირებულია კრკ-ს ინციდენტობისა და სიკვდილიანობის მატებასთან როგორც მამაკაცებში (ფარდობითი რისკი - RR: 1.33 და 1.36, შესაბამისად), ისე ქალებში (RR: 1.41 და 1.16, შესაბამისად). თუმცა, მს-ის ინდივიდუალურმა მახასიათებლებმა, განსაკუთრებით სხეულის მომატებულმა მასამ/წელის გარშემოწერილობამ და/ან დისგლიკემიამ ამ პაციენტებში შესაძლოა ახსნას კრკ-ის მომატებული რისკი [11]. თავის მხრივ, Crawley და თანაავტ. მეტაანალიზმა აჩვენა დადებითი კორელაცია შრატის გლუკოზასა და კიბოს რისკს შორის. თუმცა, ადამიანის ჰეტეროგენული კიბოს კვლევების მონაცემებზე დაყრდნობით, ამ კორელაციის მექანიზმები მხოლოდ ნაწილობრივ შეიძლება აიხსნას ინსულინი/ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი-1 (იმზფ-1) ლერძის ცვლილებებით [13].

in situ კრკ-სთვის რისკის ზომიერი ზრდა დაფიქსირდა პაციენტებში მაშინ, როცა უზმოდ გლუკოზის პლაზმური დონე ≥ 116 მგ/დლ, რაც მხარს უჭერს ჰიპოთეზას, რომ ჰიპერინსულინემიამ შეიძლება ითამაშოს თავისი როლი კოლორექტულ კანცეროგენეზში [14]. Schoen და თანაავტ. აჩვენეს, რომ უზმოდ გლუკოზის დონის მიხედვით უმაღლეს კვარტილში მყოფ პაციენტებს ჰქონდათ კრკ-ის ორჯერ მომატებული რისკი [15]. გარდა ამისა, ნაჩვენებია იქნა, რომ შრატში გლუკოზის უფრო მაღალი დონე უფრო მჭიდროდ იყო დაკავშირებული კიბოს მომატებულ რისკთან კონტროლთან შედარებით (მანტა ფარდობა OR=3.0), ვიდრე გაზრდილი ადენომის მომატებულ რისკთან (OR=2.1) [16]. მეორე მხრივ, Limburg და თანაავტ. აჩვენეს, რომ თითოეული ბიომარკერის, ინსულინისა და ირ-ის ინდექსის HOMA-IR-ის უმაღლესი კვარტილები მნიშვნელოვნად იყო დაკავშირებული კრკ-ინციდენტობასთან მაშინ, როცა გლუკოზა ზღვრულად იყო დაკავშირებული კრკ-რისკთან (HR=1.70) ასაკობრივ მოდელში. თუმცა, ავტორები საკმაოდ ფრთხილად განიხილავენ ჰიპერინსულინემიას, ჰიპერგლიკემიას და/ან ირ-ს, როგორც კრკ-ის რისკ-ფაქტორებს ამ პროსპექტულ კვლევაში გამოკვლეულ მამრობითი სქესის თამბაქოს მომხმარებლებში [17]. Gunter და თანაავტ. აღწერეს ორი დამოუკიდებელი გზა, რომლებიც დაკავშირებულია მსხვილი ნაწლავის კანცეროგენეზთან პოსტმენოპაუზურ ქალებში. ერთი მათგანი მოიცავდა ენდოგენური ესტრადიოლის მაღალ დონეს, ხოლო მეორე ასოცირდებოდა სიმსუქნესთან, ჰიპერინსულინემიასთან და თავისუფალი იმზფ-1-ის დონესთან [18]. მეორეს მხრივ, ამ ჯგუფის შემდგომმა კვლევებმა, რომელიც ჩატარდა პოსტმენოპაუზურ ქალებში, აჩვენა, რომ ინსულინის დონისა და ჰომეოსტაზის მოდელის შეფასების ნაცვლად შრატში გლუკოზის მომატება

შეიძლება იყოს კრკ-ის რისკ-ფაქტორი [19]. ანალოგიურად, არ არსებობდა კავშირი პლაზმაში ინსულინის დონეს, ირ-სა და კრკ-ს შორის Vulcan et al-ის კვლევებში [20].

Xu და თანაავტ. სისტემურმა მიმოხილვამ და მეტა-ანალიზმა აჩვენა, რომ უზმოდ გლუკოზისა და ინსულინის, ირ-ს, გლიკოზირებული ჰემოგლობინის (HbA1c) და C-პეპტიდის უფრო მაღალი დონე სარწმუნოდ იყო დაკავშირებული კრკ-ის განვითარების რისკთან. გარდა ამისა, ავტორები მიუთითებენ, რომ კრკ-ის რისკის უფრო უკეთესი მაჩვენებელია ირ, ვიდრე გლუკოზა ან ინსულინი უზმოდ [21].

რამდენიმე ფაქტორს აქვს მარეგულირებელი ეფექტი იმზფ-1-ის სინთეზსა და სეკრეციაზე. ვირთხის ნაყოფის ჰეპატოციტების in vitro კვლევებმა მხარი დაუჭირა ჰიპოთეზას იმის შესახებ, რომ იმზფ ცილების ოჯახი დადებითად რეგულირდებოდა გლუკოზით გენის დონეზე. გლუკოზით ინდუცირებული იმზფ-2-ის მ-რნმ (ძირითადი იმზფ ნაყოფის განვითარების სხვადასხვა ეტაპზე) შუამავლობით ხდებოდა გენის ტრანსკრიპციის სტიმულირება და ტრანსკრიპტის გაზრდილი აქტივობა [22]. ემბრიონის განვითარების დროს დადასტურდა, რომ ინსულინს და საკვებ ნივთიერებებს უფრო დიდი გავლენა აქვთ იმზფ-სისტემის, ვიდრე ზრდის ჰორმონის რეგულირებაზე. ორივე იმზფ-ის დონის მატება ინსულინის შუამავლობით ხდება უფრო ტრანსკრიპტის სტაბილურობის გაზრდის ჰორმონის ეფექტის გამო, ვიდრე გენის ტრანსკრიპციის გაზრდის გამო [23]. თავის მხრივ, იმზფ-1 გენის ტრანსკრიფციაზე პირდაპირ გავლენას ახდენს ღვიძლში გლუკოზის მეტაბოლიზმი [24] და მისი დარღვევები [25]. ანალოგიურად, ღვიძლის მიერ გარკვეული ამინომჟავების ათვისება, რომელიც გამოწვეულია ზრდის ჰორმონით ან ინსულინით, ხელს უწყობს იმზფ-1-ის ექსპრესიას იმზფ-1 მ-რნმ-ის სტაბილიზირებით [24]. ახლახან აღწერილია ჰეპატოციტებში არგინინის შუამავლობით იმზფ-1-ის სეკრეციის რეგულირების ახალი მექანიზმი. პირველ ეტაპზე ზრდის ჰორმონი ასტიმულირებს იმზფ-1 ტრანსლაციას და ზრდის იმზფ-1 ცილის დონეს, რაც იწვევს მის სეკრეციას. შემდეგ კი არგინინი იწვევს იმზფ-1-ის გამოყოფას ენდოპლაზმური რეტიკულუმიდან, რაც გულისხმობს მის ჩართულობას იმზფ-1-ის შეკავების პროცესში ენდოპლაზმურ რეტიკულუმში [26]. ინსულინის ან ზრდის ჰორმონის გარდა, იმზფ-1-ის სინთეზსა და სეკრეციაზე გავლენას ახდენს სხვა ჰორმონებიც, მაგ., სასქესო ჰორმონები [27], ისევე როგორც ასაკი [28], სქესი, დიეტა და კვება [29], ცირკადული რიტმი [30] და მიკრობიოტადან მიღებული მეტაბოლიტები [31].

დასკვნა. კრკ-ს მქონე პაციენტების სისხლში იმზფ-ისა და იმზფმზ-3-ის კონცენტრაციებზე ერთობლივი ზეგავლენის მქონე ფაქტორებად უნდა განვიხილოთ პაციენტის სქესი, ჩივილი - მეტეორიზმი/გაზები/ბოყინი, სმი, წელის გარშემოწერილობა, ირ-ის ინდექსი და სისტოლური არტერიული წნევა. თავის მხრივ, ინსულინის მიმართ მგრძნობელობა და იმზფ-1-ის შემაკავშირებელი პროტეინის დონე უარყოფით კორელაციურ კავშირშია კრკ-ის განვითარებასთან. აქედან გამომდინარე, გადამწყვეტი მნიშვნელობა ენიჭება ამ მოდიფიცირებადი რისკ-ფაქტორების მოხსნას, პირველ რიგში ცხოვრების წესის ცვლილებით, რომელიც დიდი ნაბიჯი იქნება კრკ-ის პრევენციის საქმეში.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Arcidiacono B, Iiritano S, Nocera A, Possidente K, Nevolo MT, Ventura V, Foti D, Chiefari E, Brunetti A. Insulin Resistance and Cancer Risk: An Overview of the Pathogenetic Mechanisms. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:789174.
2. Christopoulos PF, Msaouel P, Koutsilieris M The role of the insulin-like growth factor-1 system in breast cancer licensee BioMed Central 2015;14:43.
3. Esposito K, Chiodini P, Capuano A et al. Colorectal cancer association with metabolic syndrome and its components: A systematic review with meta-analysis. *Endocrine.* 2013;44:634–647.

4. Hu J, Liu X, Chi J et al. Expressions of IGF-1, ERK, GLUT4, IRS-1 in metabolic syndrome complicated with colorectal cancer and their associations with the clinical characteristics of CRC. *Cancer Biomark.* 2018;21:883
5. Crawley DJ, Holmberg L et al. Serum glucose and risk of cancer: A meta-analysis. *BMC Cancer.* 2014;14:985.
6. Clemmons DR. Role of insulin-like growth factor in maintaining normal glucose homeostasis. *Horm. Res.* 2004;62:77–82. doi: 10.1159/000080763.
7. Isley WL, Underwood LE, Clemmons DR. Dietary components that regulate serum somatomedin-C concentrations in humans. *J. Clin. Investig.* 1983;71:175–182.
8. De Ita JR, Castilla-Cortázar I, Aguirre GA et al. Altered liver expression of genes involved in lipid and glucose metabolism in mice with partial IGF-1 deficiency: An experimental approach to metabolic syndrome. *J. Transl. Med.* 2015;13:326.
9. Sesti G, Sciacqua A, et al. Plasma concentration of IGF-I is independently associated with insulin sensitivity in subjects with different degrees of glucose tolerance. *Diabetes Care.* 2005;28:120–125.
10. Aguirre GA, De Ita JR, de la Garza RG, Castilla-Cortazar I. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. *J. Transl. Med.* 2016;14:3.
11. Esposito K, Chiodini P, Capuano A et al. Colorectal cancer association with metabolic syndrome and its components: A systematic review with meta-analysis. *Endocrine.* 2013;44:634–647.
12. Hu J, Liu X, et al. Expressions of IGF-1, ERK, GLUT4, IRS-1 in metabolic syndrome complicated with colorectal cancer and their associations with the clinical characteristics of CRC. *Cancer Biomark.* 2018;21:883
13. Crawley DJ, Holmberg L. et al. Serum glucose and risk of cancer: A meta-analysis. *BMC Cancer.* 2014;14:985.
14. Yamada K, Araki S, Tamura M et al. Relation of serum total cholesterol, serum triglycerides and fasting plasma glucose to colorectal carcinoma in situ. *Int. J. Epidemiol.* 1998;27:794–798.
15. Schoen RE, Tangen CM, Kuller LH, et al. Increased blood glucose and insulin, body size, and incident colorectal cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999;91:1147–11454. doi: 10.1093/jnci/91.13.1147.
16. Chung Y.W, Han D.S, et al. Association of obesity, serum glucose and lipids with the risk of advanced colorectal adenoma and cancer: A case-control study in Korea. *Dig. Liver Dis.* 2006;38:668–672.
17. Limburg PJ, Stolzenberg-Solomon RZ, Vierkant RA et al. Insulin, Glucose, insulin resistance, and incident colorectal cancer in male smokers. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006;4:1514–1521.
18. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, endogenous estradiol, and risk of colorectal cancer in postmenopausal women. *Cancer Res.* 2008;68:329–337.
19. Kabat GC, Kim MY et al. A longitudinal study of serum insulin and glucose levels in relation to colorectal cancer risk among postmenopausal women. *Br. J. Cancer.* 2012;106:227–232.
20. Vulcan A, Manjer J, Ohlsson B. High blood glucose levels are associated with higher risk of colon cancer in men: A cohort study. *BMC Cancer.* 2017;17:842.
21. Xu J, Ye Y, Wu H et al. Association between markers of glucose metabolism and risk of colorectal cancer. *BMJ Open.* 2016;6:e011430.
22. Goya L, de la Puente A, Ramos S et al. Regulation of insulin-like growth factor-I and -II by glucose in primary cultures of fetal rat hepatocytes. *J. Biol. Chem.* 1999;274:24633–24640.
23. Goya L, de la Puente A, Ramos S et al. Regulation of IGF-I and -II by insulin in primary cultures of fetal rat hepatocytes. *Endocrinology.* 2001;142:5089–5096.
24. Devesa J, Almengló C, Devesa P. Multiple Effects of Growth Hormone in the Body: Is it Really the Hormone for Growth? *Clin. Med. Insights Endocrinol. Diabetes.* 2016;9:47–71.
25. Dogansen SC, Yalin GY, Tanrikulu S, Yarman S. Impact of Glucose Metabolism Disorders on IGF-1 Levels in Patients with Acromegaly. *Horm. Metab. Res.* 2018;50:408–413.
26. Tsugawa Y, Handa H, Imai T. Arginine induces IGF-1 secretion from the endoplasmic reticulum. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019;514:1128–1132.
27. Kanbur-Oksüz N, Derman O, Kinik E. Correlation of sex steroids with IGF-1 and IGFBP-3 during different pubertal stages. *Turk. J. Pediatr.* 2004;46:315–321.

28. Jogie-Brahim S, Feldman D, Oh Y. Unraveling Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 Actions in Human Disease. *Endocrine Reviews* 2009, 30(5):417-437.
29. Livingstone C. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and clinical nutrition. *Clin. Sci.* 2013;125:265-280.
30. Chaudhari A, Gupta R, Patel S, Velingkaar N, Kondratov R. Cryptochromes regulate IGF-1 production and signaling through control of JAK2-dependent STAT5B phosphorylation. *Mol. Biol. Cell.* 2017;28:834-842.
31. Yan J, Charles JF. Gut Microbiota and IGF-1. *Calcif. Tissue Int.* 2018;102:406-414.

გვიად მალლაფერიძე, ვერა კაპეტივაძე, თამარ ლაზაშვილი, ირინა კაპეტივაძე
ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორის, მისი შემაკავშირებელი პროტეინისა და მეტაბოლური
პარამეტრების კორელაცია კოლორექტული კიბოს მქონე პაციენტებში - მრავლობითი
რეგრესიული ანალიზის შედეგები
 თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი

რეზიუმე

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორის, მისი შემაკავშირებელი პროტეინისა და მეტაბოლური პარამეტრების კორელაციური კავშირის შესწავლა კოლორექტული კიბოს (კრკ) მქონე პაციენტებში მრავლობითი რეგრესიული ანალიზით.

კვლევის მეთოდები. გამოკვლეულ იქნა კრკ-ს მქონე 50 ავადმყოფი. პაციენტების კვლევაში ჩართვამდე ავადმყოფებმა დაადასტურეს კვლევაში მონაწილეობის სურვილი ინფორმირებული თანხმობის ოქმზე. ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებული ავადმყოფების სისხლის შრატის აღებულ იქნა ოპერაციამდე 2-3 დღით ადრე და განისაზღვრა: გლუკოზა უზმოდ და პოსტპრანდიული (გლუკოზოტოქსიდაციური მეთოდით), ინსულინი უზმოდ და C-პეპტიდი (რადიოიმუნოლოგიური მეთოდით), **იმზფ-1-ისა** და შემაკავშირებელი პროტეინი-3 (**იმზფშ-3**, ECLIA-ს მეთოდით). ინსულინრეზისტენტობა (**ირ**) განისაზღვრა ჰომეოსტაზის მოდელის შეფასებით (Homeostasis Model Assessment – HOMA) HOMA-IR ინდექსის განსაზღვრით. ლიპიდური სპექტრის პარამეტრები განისაზღვრა სისხლის იმავე ნიმუშებში ბიოქიმიური მეთოდით. თითოეულ პაციენტს განესაზღვრა ანთროპომეტრიული პარამეტრები, სხეულის მასის ინდექსი (სმი), სისტოლური და დიასტოლური არტერიული წნევის მაჩვენებლები. მიღებული შედეგები სტატისტიკურად დამუშავდა კომპიუტერული პროგრამა SPSS23.0-ის მეშვეობით. მრავლობითი წრფივი რეგრესიის მოდელით შესწავლილ იქნა გამოსავალზე ერთობლივი ზეგავლენის მქონე სარწმუნო ფაქტორები (ცვლადები). I ეტაპზე გამოსავლის როლში შეირჩა **იმზფ-1**, II ეტაპზე კი - **იმზფშ-3**.

კვლევის შედეგები. **იმზფ-1-ის** მნიშვნელობაზე ერთობლივ ზეგავლენის მქონე ფაქტორებად გამომუქავდნენ: სქესი, ჩივილი - მეტეორიზმი/გაზები/ბოყინი, ჩივილი - დიარეა/ფაღარათი, სმი, წელის გარემოწერილობა, HOMA-IR, სისტოლური არტერიული წნევა. **იმზფშ-3-ის** მნიშვნელობაზე ერთობლივ ზეგავლენის მქონე ფაქტორებად გამომუქავდნენ: სქესი, ჩივილი - მეტეორიზმი/გაზები/ბოყინი, HOMA-S, HOMA-IR, კრეატინინი.

დასკვნა. კრკ-ს მქონე პაციენტების სისხლში **იმზფ-ისა** და **იმზფშ-3-ის** კონცენტრაციებზე ერთობლივი ზეგავლენის მქონე ფაქტორებად უნდა განვიხილოთ პაციენტის სქესი, მს-ის მახასიათებლები - **ირ**, სიმსუქნე, არტერიული ჰიპერტენზია. თავის მხრივ, ინსულინის მიმართ მგრძნობელობა და **იმზფ-1-ის** შემაკავშირებელი პროტეინის დონე უარყოფით კორელაციურ კავშირშია კრკ-ის განვითარებასთან. აქედან გამომდინარე, გადამწყვეტი მნიშვნელობა ენიჭება ამ მოდიფიცირებადი რისკ-ფაქტორების მოხსნას, პირველ რიგში ცხოვრების წესის ცვლილებით, რომელიც დიდი ნაბიჯი იქნება კრკ-ის პრევენციის საქმეში.

