

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ПРОИНСУЛИНА И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ КОМПЕНСАЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Зубова А.В.¹, Потеряева О.Н.^{1,2}, Русских Г.С.², Геворгян М.М.³, Поляков Л.М.²

¹ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия, e-mail: Olga_Poteryaeva@mail.ru;

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биохимии». Новосибирск, Россия;

³Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины», Новосибирск, Россия

Одними из причин нарушения углеводного обмена различной степени выраженности является нарушение синтеза инсулина из проинсулина. Целью исследования являлась оценка содержания проинсулина и биохимических показателей углеводно-жирового обмена в зависимости от стадии компенсации сахарного диабета 2 типа. Изучали взаимосвязи между концентрацией проинсулина и уровнями глюкозы, фруктозамина, гликозилированного гемоглобина, показателями липидного обмена в зависимости от стадии компенсации углеводного обмена при сахарном диабете 2 типа. Концентрация проинсулина в стадии декомпенсации положительно коррелировала с уровнем глюкозы, концентрацией триглицеридов, альфа-ХС. Концентрация триглицеридов ЛПВП у больных сахарным диабетом 2 типа была в 3,9 раза выше, чем у здоровых лиц. Возможно, измерение концентрации проинсулина может являться важным диагностическим критерием, который позволяет судить о степени декомпенсированности диабета.

Ключевые слова: проинсулин, углеводы, липиды, сыворотка крови, стадии компенсации диабета 2 типа.

CHANGING THE CONTENT OF PROINSULIN AND BIOCHEMICAL INDICES OF BLOOD DEPENDING ON THE STAGE OF DIABETES MELLITUS TYPE 2

Zubova A.V.¹, Poteryaeva O.N.^{1,2}, Russkikh G.S.², Gevorgyan M.M.³, Polyakov L.M.²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, e-mail: Olga_Poteryaeva@mail.ru;

²Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute of Biochemistry, Novosibirsk, Russia;

³Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute of Experimental and Clinical Medicine», Novosibirsk, Russia

One of the causes of the violation of carbohydrate metabolism of varying severity are the levels of proinsulin. The study aims to assess the content of proinsulin, biochemical indicators of carbohydrate and lipid metabolism, depending on the stage of compensation for type 2 diabetes. We studied the relationship between the concentration of proinsulin and glucose, fructosamine, glycated hemoglobin, lipid metabolism, depending on the stage of compensation of carbohydrate metabolism in type 2 diabetes. The concentration of proinsulin decompensated positively correlated with the level of glucose concentration of triacylglycerols, cholesterol, a-cholesterol. Occupational triglycerides HDL in patients with type 2 diabetes was 3.9 times higher than in healthy individuals. Perhaps measurement of the concentration of proinsulin can be an important diagnostic criterion, which gives an indication of the stage of decompensation diabetes.

Keywords: proinsulin, carbohydrates, lipids, blood serum, the compensation stages type 2 diabetes.

Инсулин вырабатывается β -клетками поджелудочной железы, первоначально синтезируется в виде проинсулина (проИ), состоящего из А-, В- и С-цепей. Небольшая часть проИ (5 %) не накапливается в β -клетках и сразу выделяется в кровь. Биологически он неактивен и не может выполнять функцию основного гормона. Основная часть проИ (95 %) претерпевает дальнейшую метаболическую трансформацию специфическими ферментами в везикулах комплекса Гольджи, которые созревают по мере продвижения к клеточной

мембране. Здесь от проИ отщепляется так называемый С-пептид, в результате образуется физиологически активный инсулин.

Цель исследования: оценить содержание проИ, биохимических показателей углеводно-жирового обмена в зависимости от стадии компенсации сахарного диабета 2 типа (СД 2).

Материалы и методы. Сыворотка крови была получена у больных, обследованных в клинике Научно-исследовательского института экспериментальной и клинической медицины. Диагноз был поставлен в соответствии с критериями Комитета экспертов ВОЗ по сахарному диабету (1999 г.). Контрольную группу составили 25 условно здоровых человек. Исследование проведено в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации (2000 г.). У всех пациентов получено письменное информированное согласие на проведение обследования.

Под наблюдением находились 135 человек, из них 67 мужчин и 68 женщины, в возрасте от 38 до 87 г (средний возраст – 62 ± 1 лет). Диагноз был поставлен на основании анамнеза заболевания, клинической картины и биохимического исследования в соответствии с критериями Комитета экспертов ВОЗ по сахарному диабету. Продолжительность заболевания варьировала от 1 года до 23 лет, в среднем она составила 5,5 лет. Длительность заболевания до 6 лет включительно имели 63 человека. Из 135 больных 70 находились в состоянии декомпенсации.

Для определения концентрации проИ в образцах сыворотки крови ($n=75$) использовали набор иммуноферментного анализа (ИФА) для определения проИ человека (BioVender, Чехия). Концентрацию С-пептида в сыворотке крови определяли иммунорадиометрическим методом («Immunotech», Чехия).

Биохимические показатели крови измеряли на автоанализаторе КОНЕЛАБ (ТермоЛабСистем, США). Определялись концентрация глюкозы, фруктозамина, гликозилированного гемоглобина (HbA1c), триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (α -ХС или ХС-ЛПВП), ТГ-ЛПВП, апопротеинов (апо) А-I и апоВ.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ STATISTICA (ver.6.0). Различия между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента и считали значимыми при $p < 0,05$. Для определения связи между признаками использовались коэффициенты корреляции по методу Спирмена.

Результаты исследования и обсуждение. Содержание основных показателей углеводного обмена в сыворотке крови больных СД 2 представлено в таблице (табл.1). У больных отмечалось изменение основных показателей углеводного обмена: повышение концентрации глюкозы, С-пептида, отношения глюкозы/С-пептиду, фруктозамина. В группе

больных концентрация глюкозы в сыворотке крови натощак в 2 раза превышала ее значения в контрольной группе. Содержание С-пептида у больных было в 2,6 раза выше, чем у здоровых лиц. Фруктозамин – продукт взаимодействия глюкозы с некоторыми плазменными белками, прежде всего с альбумином, его содержание в сыворотке крови было на 20 % выше, чем в контроле. Инсулинчувствительный индекс (отношение глюкозы к С-пептиду) увеличивался в 1,9 раза по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об увеличении содержания глюкозы независимо от нарастания концентрации инсулина/или С-пептида в крови (табл.1).

Таблица 1

Содержание основных показателей углеводного обмена у больных СД 2 типа

Показатели углеводного обмена	Содержание показателей углеводного обмена в группах:		p
	больные СД 2 типа	контрольная группа	
Глюкоза, ммоль/л	8,2 ± 0,4***	4,2 ± 0,4	< 0,001
С-пептид, пмоль/л	888,6 ± 102,6**	344,6 ± 31,8	< 0,01
Глюкоза/С-пептид	19,1 ± 2,9**	10,2 ± 1,4	< 0,01
Фруктозамин, мкмоль/л	307,1 ± 13,4*	246,5 ± 12,0	< 0,05

У больных в сыворотке крови отмечалось нарушение липидного обмена: увеличение концентрации ТГ, индекса атерогенности, апопротеина В, снижение а-ХС, апо А-I крови (табл. 2). Общий ХС и α-ХС в группе больных достоверно не отличались от контроля. Только у 30 % больных общий ХС сыворотки крови был выше нормы, и у 5 % пациентов концентрация ХС-ЛПВП была снижена. Если ХС-ЛПВП достоверно не различался между группами, то концентрация ТГ-ЛПВП у больных была в 3,9 раза выше, чем у здоровых лиц. Подобное изменение в составе липопротеиновых частиц данного класса нарушает выполнение функции, ответственной за удаление ХС из периферических тканей. Содержание основных белков ЛПНП и ЛПВП достоверно отличалось между группами. Концентрация апоВ была выше на 21 %, а апоА-I – ниже на 26 % у больных по сравнению со здоровыми лицами (табл. 2).

Таблица 2

Содержание основных показателей липидного обмена у больных СД 2 типа

Показатели липидного обмена	Содержание показателей липидного обмена в группах:		p
	больные СД 2 типа	контрольная группа	
ТГ, ммоль/л	2,39 ± 0,26	0,90 ± 0,08	< 0,001
ХС, ммоль/л	6,21 ± 0,28	5,47 ± 0,2	-

α -ХС, ммоль/л	1,23 ± 0,06	1,44 ± 0,13	-
α -ТГ, ммоль/л	0,77 ± 0,11	0,1 ± 0,04	<0,001
апоА-I, мг/дл	79 ± 6,5	106 ± 10,1	<0,01
апоВ, мг/дл	102 ± 5,4	84 ± 7,4	<0,01

В сыворотке крови здоровых лиц концентрация проИ находилась на нижней границе нормы и составила 2,56±1,28 пмоль/л. В группе больных значения проИ были выше контрольного уровня в 2 раза. В группе больных значения проИ были выше контрольного уровня в 2 раза (5,033±0,47 пмоль/л).

Больные СД 2 были разделены на три группы в зависимости от стадии компенсации углеводного обмена (табл. 3). Согласно критериям ВОЗ [2] выделяют компенсированный диабет (6,0–6,5 % HbA1c), субкомпенсированный диабет (6,6–7,0 % HbA1c) и декомпенсированный диабет (>7,0 % HbA1c). У больных в стадиях компенсированного и субкомпенсированного диабета была отмечена низкая концентрация проИ (в пределах нормальных значений). В стадии декомпенсации диабета концентрация проИ была выше нормы в 2,8 раза. В этой же группе (группа 3) возрастала концентрация глюкозы в 1,6 раза, фруктозамина – в 1,2 раза по сравнению с первой группой (табл. 3).

Таблица 3

Показатели проинсулина и углеводного обмена у больных в зависимости от стадии компенсации СД 2 типа

Группы больных	HbA1c %	проИ пмоль/л	Глюкоза ммоль/л	Фруктозамин мкмоль/л
1 n=25	6,0±0,08	2,9±0,3	5,8±0,18	260,7±14,24
2 n=10	6,71±0,05	2,51±0,29	7,5±0,26	910,3± 136,5
3 n=40	9,0±0,38	7,0±0,74	10,0±0,6	316,3±18,35
p	1-3<0,05	1-3<0,05	1-3<0,05	1-3<0,05

В стадии декомпенсации возрастала концентрация ТГ на 89 %, общего ХС – на 11,3 % и индекса атерогенности – на 35,2 % (табл. 4). Концентрация проИ в стадии декомпенсации положительно коррелировала с уровнем глюкозы ($r=0,65$; $p<0,01$), концентрацией ТГ ($r=0,61$; $p<0,001$), а-ХС ($r=0,41$; $p<0,001$).

Таблица 4

Содержание основных показателей липидного обмена у больных в зависимости от стадии компенсации СД 2 типа

Группы больных	ТГ ммоль/л	ХС ммоль/л	α -ХС ммоль/л	Коэффициент атерогенности
1	1,66 ± 0,15	5,59 ± 0,33	1,29 ± 0,08	3,49 ± 0,34
2	2,19 ± 0,24	5,57 ± 0,24	0,93 ± 0,07	5,0 ± 0,28

З	3,14± 0,52	6,22 ± 0,3	1,11± 0,07	4,72±0,35
р	1-3< 0,001	-	1-2< 0,001	1-2<0,05

Таким образом, у больных СД 2 отмечалось повышение содержание проИ в сыворотке крови, в стадии декомпенсации его уровень возрастал в 2,7 раза по сравнению с контрольной группой. Повышение концентрации проИ означает снижение активности инсулина в сыворотке крови, приводящее к высокому уровню глюкозы и повышению процентного содержания HbA1c. Ранее была установлена отрицательная корреляция между уровнем гликозилированного гемоглобина и величиной глюкозостимулированной секреции инсулина [4]. Высокий уровень проинсулина был отмечен в работе I.Vauhkonen с соавт. у больных СД 1 [6]. В работе Н.Ю. Лотош с соавт. [1] было показано, что содержание проИ у детей от 3 до 14 лет больных СД 1 не зависело от продолжительности заболевания, половой принадлежности, причем у половины детей (54 %) содержание проИ было в 2–4 раза ниже значения принятого за нижнюю границу нормального интервала, а у 4 % детей содержание проинсулина было в 2 раза выше нормы.

Вероятно, увеличение проинсулина (неактивного инсулина) связано с низкой активностью матриксных металлопротеиназ (ММП) в сыворотке крови больных СД 2 типа. Ранее нами было обнаружено достоверное снижение активности (~50 %) матриксных металлопротеиназ -2,7 (ММП-2,7) в сыворотке крови больных СД 2 типа. В группе больных со значительным снижением активности ММП наблюдалось уменьшение концентрации С-пептида в сыворотке крови, $r=0,8$ [3]. Предполагается, что ММП участвуют в деградации прогормона (молекулярная масса равна 11,5 кDa) и отщеплении С-пептида от прогормона с образованием молекулы инсулина (6 кDa) [6].

Таким образом, измерение концентрации проинсулина может являться важным диагностическим критерием, который позволяет судить о степени декомпенсации диабета.

Список литературы

1. Лотош Н.Ю., Селищева А.А., Надоров С.А., Бадыштов Б.А., Волков И.Э., Савельев С.В. Уровень проинсулина в крови детей, больных сахарным диабетом 1 типа разной продолжительности // Биомедицинская химия. – 2013. – № 5. – С.563-569.
2. Мисникова И.В. Значение индивидуальных целевых показателей HbA1c для оценки гликемического контроля у больных СД 2 / И.В. Мисникова, А.В. Древаль и др. // Сахарный диабет. – 2014. – № 2. – С.4-9.
3. Потеряева О.Н. Анализ активности матриксных металлопротеиназ и α -1 протеиназного ингибитора в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2 типа / О.Н. Потеряева, Г.С.

Русских, Л.Е. Панин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 152, № 11. – С. 509-510.

4. Шаройко В.В. Метаболические и сигнальные пути, контролирующие секрецию инсулина β - клетками островков Лангерганса поджелудочной железы, и их роль в норме и при сахарном диабете: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – СПб., 2011. – 33 с.

5. Furukawa H., Carroll L.J., Swift H.H., Steiner D.F. Long-term elevation of free fatty acids leads to delayed processing of proinsulin and prohormone convertases 2 and 3 in the pancreatic beta-cell line MIN6 // Diabetes. 1999. Vol. 48. No. 7. P. 1395–1401.

6. Vauhkonen I., Niskanen L., Knip M., Mykkänen L.M., Haffner S., Uusitupa M., Laakso M., Eur. J. Subtle hyperproinsulinaemia characterises the defective insulin secretory capacity in offspring of glutamic acid decarboxylase antibody-positive patients with latent autoimmune diabetes mellitus in adults. Endocrinol. 2005. Vol. 153. P. 265–273.

Рецензенты:

Усынин И.Ф., д.б.н., заведующий лабораторией механизмов межклеточных взаимодействий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт биохимии», г. Новосибирск;

Ким Л.Б., д.м.н., доцент, руководитель группы биохимии соединительных тканей Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины», г. Новосибирск.