

СОДЕРЖАНИЕ ПРОИНСУЛИНА И ГЛИКОЗИЛИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ КОМПЕНСАЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

[*А. В. Зубова¹, О. Н. Потеряева^{1,2}, Г. С. Русских², М. М. Геворгян³*](#)

¹ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России (г. Новосибирск)

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биохимии» (г. Новосибирск)

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической
медицины» (г. Новосибирск)

Одними из причин нарушения углеводного обмена различной степени выраженности являются уровни проинсулина и гликозилированного гемоглобина. Целью исследования являлось определение концентраций проинсулина, гликозилированного гемоглобина, С-пептида и других показателей углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа. Изучали взаимосвязи между концентрацией проинсулина и уровнями глюкозы, фруктозамина, гликозилированного гемоглобина в зависимости от стадии компенсации углеводного обмена при сахарном диабете 2 типа. У больных в стадии декомпенсированного диабета наблюдали повышение концентрации проинсулина, глюкозы, фруктозамина по сравнению с аналогичными показателями больных в стадии компенсированного диабета. Можно сделать предположение, что измерение концентрации проинсулина может являться важным диагностическим критерием, который позволяет судить о степени декомпенсированности диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, проинсулин, гликозилированный гемоглобин.

Зубова Анна Владимировна — старший преподаватель, аспирант кафедры медицинской химии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: Annaf07@list.ru

Потеряева Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской химии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии ФГБНУ «НИИ биохимии», e-mail: Olga_Poteryaeva@mail.ru

Русских Галина Сергеевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории медицинской биотехнологии ФГБНУ «НИИ биохимии», e-mail:

Геворгян Маргарита Маиловна — кандидат биологических наук, заведующий клинико-биохимической лабораторией ФГБНУ «НИИ экспериментальной и клинической медицины», e-mail: Annaf07@list.ru

Введение. В настоящее время, учитывая тенденцию к непрерывному росту числа больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа), особое внимание уделяется достижению целей контроля углеводного обмена как фактору, определяющему риск развития микро- и макрососудистых осложнений [1, 2]. Одними из причин нарушения углеводного обмена различной степени выраженности являются уровни проинсулина (ПИ) и гликозилированного гемоглобина (HbA1c). С декабря 2013 года в России осуществляется индивидуальный подход в выборе тактики лечения больных СД по уровню HbA1c [1].

Материалы и методы. Сыворотка крови была получена у больных СД 2 типа, которые проходили лечение в клинике Научного центра клинической и экспериментальной медицины СО РАМН. Диагноз был поставлен на основании анамнеза заболевания, клинической картины и биохимического исследования в соответствии с критериями Комитета экспертов ВОЗ по СД (1999). Исследование проведено в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации (2000). У всех пациентов получено письменное информированное согласие на проведение обследования. Контрольную группу составили 16 условно здоровых человек.

Под наблюдением находились 75 больных, из них 32 мужчины и 43 женщины в возрасте от 38 до 87 лет (средний возраст — 62 ± 1 год). Продолжительность заболевания варьировала от 1 года до 23 лет, в среднем она составила 5,5 лет. Длительность заболевания до 6 лет включительно имели 29 больных. При первом обследовании в состоянии декомпенсации находилось 40 человек.

Для определения концентрации ПИ в образцах сыворотки крови использовали наборы иммуноферментного анализа (ИФА) для определения интактного ПИ человека (BioVender, Чехия). ИФА проводился «сэндвич»-методом, описанным нами ранее [3].

Концентрацию С-пептида в сыворотке крови определяли иммунорадиометрическим методом («Immunotech», Чехия). Биохимические показатели крови (глюкоза, HbA1c) измеряли на автоанализаторе КОНЕЛАБ (ТермоЛабСистем, США).

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 $P < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Содержание основных показателей углеводного обмена в сыворотке крови больных СД 2 типа представлено в 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 варьировала от 4,6 до 18,2 ммоль/л и в среднем в 2 раза превышала ее значения у контрольных лиц. Содержание С-пептида колебалось от 328,2 до 2736,0 пмоль/л, среднее значение у больных в 2,6 раза выше контрольных лиц (табл. 1). У 85 % больных концентрация С-пептида превышала нормальные значения. Концентрация С-пептида в сыворотке крови

в норме менее 0,4 или 1,2 нг/мл [4]. Индекс глюкозы/С-пептиду имел минимальное значение равное 4,9 и максимальное — 44,0, что в 1,8 раза выше, чем в контрольной группе (табл. 1). Фруктозамин представляет собой продукт взаимодействия глюкозы с некоторыми плазменными белками, прежде всего с альбумином. В норме в сыворотке крови фруктозамин содержится от 205 до 285 мкмоль/л. Содержание фруктозамина у больных изменялось от 204,0 до 461,4 мкмоль/л (табл. 1). Содержание фруктозамина в сыворотке крови было на 20 % выше, чем в контрольной группе лиц.

Таблица 1

Содержание основных показателей углеводного обмена у больных СД 2 типа

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

Примечание: * — $P < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ** — $P < 0,01$ по сравнению с контрольной группой; *** $P < 0,001$ по сравнению с контрольной группой

Инсулинчувствительный индекс представляет собой отношение глюкозы (ммоль/л) к инсулину (нмоль/л) в сыворотке крови натощак [5]. Поскольку в данной работе был измерен С-пептид, поэтому инсулинчувствительный индекс был найден как отношение глюкозы к С-пептиду. Нами было обнаружено увеличение индекса в 1,9 раза по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об увеличении содержания глюкозы независимо от нарастания концентрации инсулина в крови (табл. 1).

В сыворотке крови здоровых лиц концентрация ПИ находилась на нижней границе нормы и составила $2,56 \pm 1,28$ пмоль/л. В группе больных значения ПИ были выше контрольного уровня в 2 раза ($5,033 \pm 0,47$ пмоль/л). Среди пациентов были выделены 2 основные группы. Первая группа отличалась высоким содержанием ПИ, концентрация ПИ превышала норму в 3 раза ($7,889 \pm 0,696$ пмоль/л); вторая группа — с низким содержанием ПИ (в пределах нормы, $2,253 \pm 0,09$ пмоль/л). Биологическая активность ПИ составляет менее 5 % биологической активности инсулина. Отсюда следует, что большая часть активного центра инсулина в молекуле предшественника замаскирована. Некоторая часть ПИ секретируется вместе с инсулином, а в определенных ситуациях (опухоль из островковых клеток) он высвобождается в больших количествах, чем в норме. Около 15 % ПИ поступает в общую циркуляцию в интактной форме. У большинства пациентов с инсулиномами отмечается повышение концентрации инсулина, С-пептида и ПИ, но в редких случаях может наблюдаться только повышение уровня ПИ [4].

Больные СД 2 типа были разделены на 3 группы в зависимости от стадии компенсации углеводного обмена (табл. 2). Согласно критериям ВОЗ [1] 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 сохранялась низкая концентрация ПИ (в пределах нормальных значений). В стадии декомпенсированного диабета концентрация ПИ была выше нормы в 2,8 раза. В этой же группе (группа III) возрастала концентрация глюкозы

в 1,6 раза, фруктозамина — в 1,2 раза по сравнению с группой I (табл. 2).

Таблица 2

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

Группы больных	HbA1c, %	ПИ, пмоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Фруктозамин, мкмоль/л	С-пептид, пмоль/л
I n = 25	6,0 ± 0,08*	2,9 ± 0,3*	5,8 ± 0,18*	260,7 ± 14,24*	890,25 ± 128,5*
II n = 10	6,71 ± 0,05	2,51 ± 0,29	7,5 ± 0,26	249 ± 12	910,3 ± 136,5
III n = 40	9,0 ± 0,38*	7,0 ± 0,74*	10,0 ± 0,6*	316,3 ± 18,35*	1217,0 ± 193,45*

Примечание: * — отличия показателей III группы от соответствующих показателей I группы достоверно при $P < 0,05$

Повышение концентрации ПИ означает снижение активности инсулина в сыворотке крови, приводящее к высокому уровню глюкозы и повышению процентного содержания HbA1c. Установлена отрицательная корреляция между уровнем HbA1c и величиной глюкозостимулированной секреции инсулина [6]. Ранее нами было обнаружено достоверное снижение активности (~50 %) матриксных металлопротеиназ — ММП-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, $r = 0,8$ [7]. Мы предполагаем, что снижение активности ММП-2,7 может приводить к снижению протеолитического процесса — отщеплению С-пептида от ПИ, которое происходит в сыворотке крови. В недавних работах было показано, что ММП способствуют деградации инсулина [8]. Низкая протеолитическая активность ММП также отмечалась в артериальной стенке сосудов [9], в культуре кератиноцитов, полученных из раневых экстрактов [5] больных СД. Известно, что уменьшение активности ММП способствует увеличению отложения коллагена и других белков внеклеточного матрикса, что ведет к диабетическим сосудистым осложнениям [10].

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

Список литературы

1. Значение индивидуальных целевых показателей HbA1c для оценки гликемического контроля у больных СД 2 / И. В. Мисникова [и др.] // Сахарный диабет. — 2014. — № 2. — С. 4-9.
2. Вельков В. В. Память о сахаре крови : гликозилированный гемоглобин / В. В. Вельков. — Пушино : ОНТИ ПНЦ РАН, 2006. — 42 с.
3. Иммуноферментный анализ проинсулина в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2 типа [Электронный ресурс] / А. В. Зубова [и др.] // Медицина и образование в Сибири : сетевое научное издание. — 2015. — № 1. — Режим доступа : (http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1656). — Дата обращения : 20.05.2015.
4. Дедов И. И. Эндокринология : учебник для вузов / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. Ф. Фадеев. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 432 с.
5. Hyperglycaemic conditions decrease cultured keratinocyte mobility : implications for

- impaired wound healing in patients with diabetes / C. C. Lan [et al.] // Br. J. Dermatol. — 2008. — Vol. 159 (5). — P. 103-115.
6. 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 / В. В. Шаройко. — СПб. : СПбГУ, 2011. — 33 с.
 7. 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 // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2011. — Т. 152, № 11. — С. 509-510.
 8. Naduk-Kik J. The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of diabetes mellitus and progression of diabetes retinopathy / J. Naduk-Kik, E. Hrabec // Postery Hig. Med. Dosw. — 2008. — Vol. 3 (62). — P. 442-450.
 9. Evidence for a Matrix Metalloproteinase Induction/Activation System in Arterial Vasculature and Decreased Synthesis and Activity in Diabetes / V. Portik-Dobos [et al.]// Diabetes. — 2002. — Vol. 51 (10). — P. 3063-3068.
 10. Exercise-induced regulation of matrix metalloproteinases in the skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes / S. Celena [et al.] // Diabetes & Vascular Disease Research. — 2014. — Vol. 11 (5). — P. 324-334.

CONTENT OF PRO-INSULIN AND GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN DEPENDING ON THE STAGE OF DIABETES MELLITUS COMPENSATIONS

[*A. V. Zubova¹, O. N. Poteryaeva^{1,2}, S. G. Russkikh², M. M. Gevorgyan³*](#)

¹*SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health» (Novosibirsk)*

²*FSBE «SRI of biological chemistry» SB RAMS (Novosibirsk)*

³*FSBE «Scientific center of clinical and experimental medicine» SB RAMS (Novosibirsk)*

One of reasons of carbohydrate metabolism dysfunction of various degree of expression are levels of pro-insulin and glycosylated hemoglobin. A research objective was determination of concentration of pro-insulin, glycosylated hemoglobin, S-peptide and other indicators of carbohydrate metabolism at patients with 2 type diabetes mellitus. Interrelations between concentration of pro-insulin and levels of glucose, fructosamine, glycosylated hemoglobin depending on a stage of compensation of carbohydrate metabolism at diabetes mellitus 2 types were studied. Patients with stage of decompensation diabetes had rising of concentration of pro-insulin, glucose, fructosamine in comparison with similar indicators of patients in a stage of the compensated Diabetum. It is assumed that that measurement of concentration of pro-insulin can be important diagnostic criterion that allows to view Diabetum decompensation degree.

Keywords: 2 type diabetes mellitus, pro-insulin, glycosylated hemoglobin.

About authors:

Zubova Anna Vladimirovna — senior teacher, post-graduate student of medical chemistry chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: Annaf07@list.ru

Poteryaeva Olga Nikolaevna — doctor of medical science, professor of medical chemistry chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», senior research associate of laboratory of molecular biology at FSBE «SRI of biological chemistry» SB RAMS, e-mail: olga_poteryaeva@mail.ru

Russkikh Galina Sergeevna — candidate of biological science, senior research associate of medical biotechnological laboratory at FSBE «SRI of biological chemistry» SB RAMS, e-mail: Russkikh_g@soramn.ru

Gevorgyan Margarita Mailovna — candidate of biological science, head of clinical biochemical laboratory at FSBE «Scientific center of clinical and experimental medicine» SB RAMS, e-mail: Olga_Poteryaeva@mail.ru

List of the Literature:

1. Value of individual target indicators of HbA1c for an assessment of glycemic control at patients with DM 2 / I. V. Misnikova [etc.] // Diabetes mellitus. — 2014. — N 2. — P. 4-9.
2. Velkov V. V. Memory of blood sugar: glycosylated hemoglobin / V. V. Velkov. — Pushchino: OSTI PSC of RAM, 2006. — 42 P.
3. Enzyme immunoassay of pro-insulin in blood serum of patients with diabetes mellitus 2 types [electron resource] / A. V. Zubova [etc.] // Medicine and education in Siberia: online scientific publication. — 2015. — N 1. — Access mode: (http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1656). — Access date: 20. 05.2015.
4. Dedov. I. I. Endocrinology: textbook for higher education institutions / I. I. Dedov, G. A. Melnichenko, V. F. Fadeyev. — M.: GEOTAR-media, 2007. — 432.
5. Hyperglycaemic conditions decrease cultured keratinocyte mobility : implications for impaired wound healing in patients with diabetes / C. C. Lan [et al.] // Br. J. Dermatol. — 2008. — Vol. 159 (5). — P. 103-115.
6. Sharoyko V. V. The metabolic and alarm ways controlling insulin secretion β -cells in islets of Langerhans of pancreas and their role in norm and at diabetes mellitus: theses. ... doctor of biological science. / V. V. Sharoyko. — SPb.: SpbSU, 2011. — 33 P.
7. Poteryaeva O. N. Analysis of activity the matrix of metalproteinases and α -1 a proteinase inhibitor in blood serum at patients with diabetes mellitus 2 type / O. N. Poteryaeva, G. S. Russians, L. E. Panin // Bulletin of exper. biology and medicine. — 2011. — V. 152, N 11. — P. 509-510.
8. Naduk-Kik J. The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of diabetes mellitus and progression of diabetes retinopathy / J. Naduk-Kik, E. Hrabec // Postery Hig. Med. Dosw. — 2008. — Vol. 3 (62). — P. 442-450.
9. Evidence for a Matrix Metalloproteinase Induction/Activation System in Arterial Vasculature and Decreased Synthesis and Activity in Diabetes / V. Portik-Dobos [et al.]// Diabetes. — 2002. — Vol. 51 (10). — P. 3063-3068.
10. Exercise-induced regulation of matrix metalloproteinases in the skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes / S. Celena [et al.] // Diabetes & Vascular Disease Research. — 2014. — Vol. 11 (5). — P. 324-334.