ГиперС-пептидемия при метаболическом синдроме

Е.Н. Терехова, И.В. Терещенко

ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Росздрава»
(ректор – проф. И.П. Корюкина)

В настоящее время окончательно пересмотрено мнение, что С-пептид является лишь побочным продуктом синтеза инсулина и не играет физиологической роли в организме, а по его уровню косвенно судят об инсулинсекретирующей способности β-клеток поджелудочной железы. Появляется все больше публикаций о метаболической активности С-пептида [3, 7, 8], его роли в становлении атеросклероза [2, 9], регуляции сосудистого тонуса [4], влиянии на функцию эндотелия через механизм высвобождения оксида азота [5], связь с ИБС [5], артериальной гипертонией (АГ) [6] и сердечно-сосудистыми осложнениями [3]. Общепризнано нефропротекторное действие С-пептида [12, 13]. Начато использование заместительной терапии С-пептидом наряду с инсулином при сахарном диабете 1 типа (СД 1) [10, 14]. Воздействие избытка С-пептида изучено значительно меньше, чем его дефицита. Нами была поставлена цель – оценить значимость уровня С-пептида в формировании основных клинико-патогенетических проявлений метаболического синдрома (МС).

Материалы и методы исследования

Обследовано 90 больных МС (25 женщин, 65 мужчин) в возрасте 22–74 лет. Диагноз МС ставился в соответствии с критериями IDF, 2005) [1]. Группу сравнения составили 10 практически здоровых лиц без ожирения и АГ.

В антропометрические параметры исследования входили масса тела, рост, окружность талии, бедер (ОТ, ОБ), а также расчет индекса массы тела (ИМТ кг/м^2) и индекс ОТ/ОБ.

Лабораторные методы исследования включали определение утром натощак после 14-часового ночного голодания уровня С-пептида (нг/мл; п=100) и инсулина (мМЕ/мл; п=53) иммуноферментным методом наборами «БиоХимМак» (г. Москва), гликемии, уровня общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), АЛТ, АСТ. Содержание ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда и соавт. Оценивали индекс атерогенности (ИА). Об инсулинорезистентности (ИР) судили по критерию HOMA-IR. Наличие ИР подтверждалось при HOMA-IR более 2,77. Выявляли СД 2, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), нарушение гликемии натощак (НГН). Изучали состояние гемостаза, в том числе спонтанную агрегацию тромбоцитов (САТ).

УЗИ и электро-физиологические исследования. Проводили Эхо-КГ на аппарате «Сономед 315» в М-модальном и двухмерном режиме в стандартных эхокардиографических позициях по методике Teicholz. Использовали наиболее распространенные ЭХО-КГ-критерии гипертрофии миокарда левого желудочка у обследованных больных: ТЗСЛЖ, ТМЖП, ММЛЖ, ММЛЖ/рост. Регистрировали ЭКГ. По показаниям проводили суточное мониторирование ЭКГ.

Дизайн исследования представлен на рис. 1. Оценивали эффективность проводимой метаболической и гипотензивной терапии, ее переносимость, изменение клинических симптомов и лабораторных показателей во время стационарного лечения. Выборочно отдаленные (клинические, лабораторные и гормональные) результаты лечения прослежены в динамике через 6–12 мес.

Статистический анализ результатов исследования. Материал, полученный в результате исследований, математически обработан с помощью пакетов статистических программ Microsoft Excel 2000, Statistica 6.0. При нормальном распределении изучаемые количественные признаки оценивались параметрическими методами и представлены показателями: M±m. Рассчитывали средние величины (M), их стандартные ошибки (m). Для установления взаимосвязей признаков использовали корреляционный анализ с помощью критерия Пирсона, вычисляли коэффициент корреляции (ρ). Достоверность различий оценивали по Т-критерию Стьюдента. Различия считались достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

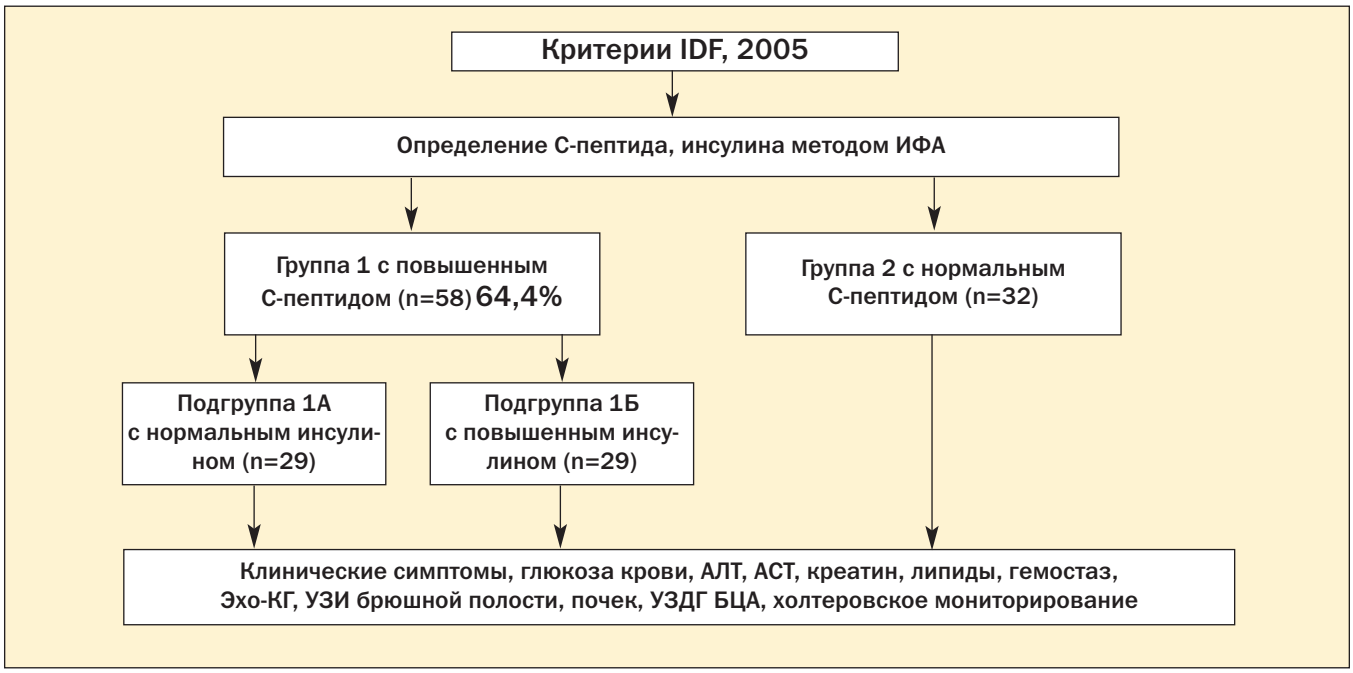

Рис. 1. Дизайн исследования больных

Результаты и обсуждение

На рис. 2 представлена частота гиперС-пептидемии и гиперинсулинемии у обследованных больных. Повышение уровня инсулина встретилось, как и следовало ожидать, только у больных 1-й группы. Известно, инсулин – быстро разрушающийся гормон, который метаболизируется преимущественно в печени. В отличие от инсулина, С-пептид выводится почками в неизмененном виде, его период полусуществования значительно длительнее, чем инсулина; печень не участвует в его метаболизме. Самым распространенным признаком МС в обеих группах оказалась АГ (табл. 1). Несколько реже встречалось абдоминальное ожирение. В 9 случаях при нормальном ИМТ индекс ОТ/ОБ оказался >1. Следует подчеркнуть, что абдоминальное ожирение (АО) наблюдалось достоверно чаще у больных с повышенным уровнем С-пептида. В группе с гиперС-пептидемией, в том числе в подгруппах 1А и 1Б, ОТ и ОБ были достоверно выше, чем у больных с нормальным уровнем С-пептида (табл. 2). Распространенность АО достигала 100% при сочетании гиперС-пептидемии с гиперинсулинемией. С-пептид и инсулин положительно коррелировали с ИМТ: ρ+0,8 и ρ+0,5; p<0,01. Связь С-пептида с ИМТ оказалась более тесной. Из вышесказанного следует, что АО – важный признак МС – не только обусловлен гиперинсулинемией, но в значительной мере и гиперС-пептидемией. Подтверждением, что избыток С-пептида способствует возникновению ожирения, служат и экспериментальные данные L. Rebsomen и соавт. [11], которые при введении С-пептида экспериментальным животным наблюдали у них развитие ожирения.

Дислипидемия выявлялась одинаково часто при повышенном и нормальном уровне С-пептида (см. табл. 1). Из табл. 2 видно, что у больных МС атерогенность плазмы, проявлявшаяся повышением ХС, ЛПНП, ТГ, ИА была достоверно выше, чем в группе сравнения. Показатели ТГ и ИА были существенно выше в группе 1, чем в группе 2 (табл. 2). Установлено, что гипертриглицеридемия зарегистрирована в 3 раза чаще у больных с повышенным С-пептидом, чем с нормальным (см. табл. 3). Учитывая, что

Таблица 1

Частота признаков МС в 1-й и 2-й группах

Признак	Больные МС (n=90)		Группа 1 (n=58)		Группа 2 (n=32)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Абдоминальное ожирение	72	80±4,2	51	87,9±4,3*	21	65,6±8,3
АГ	81	90±3,2	53	91,4±3,7	28	87,5±5,8
СД2	41	45,5±5,2	26	44,8±6,5	15	46,8±8,8
НТГ, НГН	25	27,0±4,7	19	32,7±6,1	6	18,7±6,9
HOMA-IR	50	73,5±5,3	38	88,4±3,9*	12	48,0±8,8
Дислипидемия	75	83,3±3,9	48	82,7±4,9	27	84,3±6,4
Нарушения гемостаза	20	38,4±8,2	14	46,6±9,1	6	27,2±9,5

Примечание: * p<0,05 – достоверность отличий в группах 1 и 2.

Таблица 2

Сравнительная характеристика основных признаков МС и дислипидемии в зависимости от уровня С-п и инсулина

Показатель	Группа сравнения	Группа 1 n=58	Группа 1А n=29	Группа 1Б n=14	Группа 2 n=32
С-пептид, нг/мл	1,8±0,2°	5,9±0,29*	5,48±0,29 •	7,79±0,69#"	2,4±0,12^
Инсулин, мМе/мл	10,6±1,6°	26,9±3,0*	15,97±1,25 •	49,59±4,89#"	11,6±1,4
Глюкоза ммоль/л	4,88±1,1°	7,19±0,38	7,04±0,47	6,92±0,85	6,95±0,43^
HOMA-IR	2,34±0,4°	8,42±1,1	5,03±0,5 •	15,43±2,36#"	3,45±0,4^
ИМТ, кг/м²	24,5±0,7°	34,26±0,5*	33,7±0,77	37,25±1,35#	32,24±0,7^
ОТ, см	81,6±2,3°	112,1±1,35*	110,17±2,17 •	118,14±2,19#"	104±2,13^
ОБ,см	87,2±2,2°	112,36±1*	110,24±1,52 •	116,71±1,89#"	104,9±1,7^
САД в 1-й день	-	157,6±2,97	160,86±4,13	156,0±6,4	151,8±4,63
ДАД в 1-й день	-	98,1±1,39	97,6±1,65	99,64±3,48	94,37±2,92
САД через 15–20 дней лечения	-	129,8±1,53	133,3±2,48 •	128,2±2,6	123,9±2,1
ДАД через 15–20 дней лечения	-	83,6±1,08	85,0±1,55 •	83,9±2,43	79,53±1,1
ММЛЖ, г	-	421,7±27*	400,2±40,44	402,35±62,2	343,7±26,0
ММЛЖ/рост г/м	-	245,9±16,1*	235,5±23,6	232, 34±37,5	202,4±15,2
ХС, ммоль/л	4,45±0,2°	6,08±0,18	6,2±0,29	5,9±0,36	5,8±0,2^
ТГ, ммоль/л	1,3±0,26°	2,9±0,2*	3,3±0,42 •	2,44±0,28	2,3±0,2^
ЛПВП, ммоль/л	1,32±0,1	1,37±0,04	1,2±0,1	1,09±0,19	1,4±0,08
ЛПНП, ммоль/л	2,5±0,27°	3,6±0,16	3,54±0,22	3,52±0,43	3,4±0,2^
ИА	2,74±0,5°	3,8±0,23*	3,9±0,3 •	3,7±0,61	3,5±0,37^

Примечание: *p<0,05 – достоверность отличий в группах 1 и 2; °p<0,05 – в группах сравнения и 1; •p<0,05 – в группах 1А и 2; ^p<0,05 – в группах сравнения и 2; #p<0,05 – в группах 1А и 1 Б; "p<0,05 – в группах 1Б и 2

АО является одним из основных факторов риска развития и прогрессирования ИБС, атеросклероза, проверены корреляционные связи антропометрических показателей и липидного спектра: ИМТ и ХС (ρ+0,7, p<0,05), ИМТ и ЛПНП (ρ+0,65, p<0,05), ИМТ и ТГ (ρ+0,8, p<0,05).

У обследованных больных МС в 38,5% случаев были обнаружены нарушения различных звеньев гемостаза. В группах с повышенным и нормальным уровнем С-пептида нарушения в коагулограмме встретились одинаково часто (37,5% и 38,8% соответственно). Изменения гемостаза проявлялись преимущественно активацией САТ – у 36,8% обследованных больных. Ее значения варьировали от 2,0 до 30%, в среднем 14,5±7,8%. Увеличение частоты активации САТ выявлялось в 2 раза чаще при сочетании гиперС-пептидемии с гиперинсулинемией. Обнаружены положительные корреляции инсулина и С-пептида со САТ, причем с С-пептидом она была более тесной: ρ+0,5 и ρ+0,8, p=0,004 соответственно.

Интересно отметить, что повышение HOMA-IR почти в 2 раза чаще встречалось в группе с гиперС-пептидемией и было в 3 раза значительнее при одновременной гиперинсулинемии. Нарушения углеводного обмена – СД 2, НТГ, НГН – выявлялись одинаково часто при повышенном и нормальном уровне С-пептида.

Давность АГ у обследованных больных составила 8,5±0,8 лет и колебалась от 0,5 до 40 лет. Существовала достоверная корреляция давности ожирения и АГ: ρ+0,6, p<0,01. По степени, стадиям, категориям риска АГ группы 1 и 2 были сопоставимы. На рис. 3 представлены графики снижения АД при монотерапии эналаприлом и комбинированной гипотензивной терапии. Важно отметить, что половина больных обеих групп нуждалась в комбинированном использовании гипотензивных средств с учетом отсутствия эффекта от монотерапии и наличия сопутствующей патологии. В результате проведенного наблюдения оказалось, что САД было существенно выше у больных группы 1, чем группы 2, а целевой уровень АД ⩽130/80 мм рт. ст. был достигнут достоверно чаще в группе с нормальным С-пептидом, чем с повышенным: у 22 чел. (78,6%) группы 2 и 29 чел. (54,7% группы 1 (p<0,05).

ТЗСЛЖ, ТМЖП были существенно выше при гиперС-пептидемии, соответственно 0,91±0,02 и

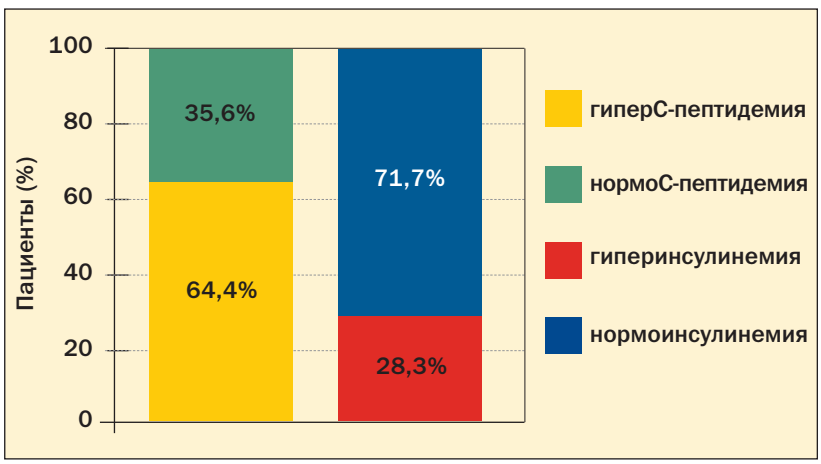

Рис. 2. Частота ГиперС-пептидемии и гиперинсулинемии у обследованных больных

Таблица 3

Частота нарушений липидограммы в группах больных с нормальным и повышенным С-пептидом

Показатели	Группа 1		Группа 2	
	Абс.	%	Абс.	%
ХС	43	74,0±5,7	24	75,0±5,7
Снижение ЛПВП	10	21,7±6,0	6	24,0±8,5
Повышение ЛПНП	30	66,6±7,0	14	60,8±10,1
Повышение ТГ	36	75,0±6,25*	15	25,0±8,6
Повышение ИА	24	52,2±7,2	7	31,8±9,9

Примечание: * p< 0,01 – достоверность отличий в группах 1 и 2.

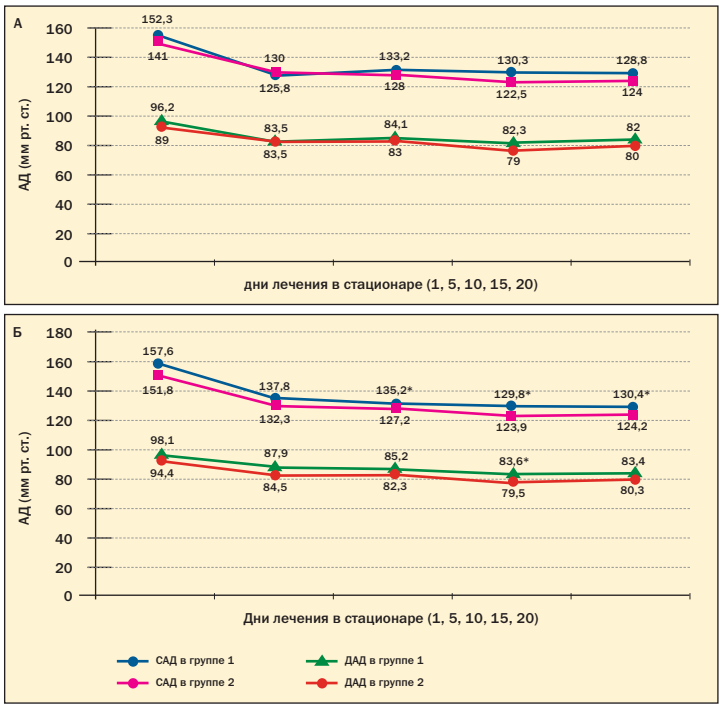

Рис. 3. Динамика САД и ДАД в группах 1 и 2 на фоне:
А. Монотерапии эналаприлом;
Б. Комбинированной гипотензивной терапии различными классами препаратов

0,93±0,03 в группе сравнения, 1,4±0,04 и 1,4±0,05 в группе 1, 1,2±0,06 и 1,3±0,08 в группе 2. Из табл. 2 видно, что ММЛЖ и ММЛЖ/рост также были достоверно выше у больных с повышенным С-пептидом, причем превалировала концентрическая гипертрофия – у 23 чел. (85,2%). В группе 2 (рис. 4) преобладал эксцентрический тип гипертрофии левого желудочка – у 7 чел. (58,3%). Выявлена положительная сильная корреляция между уровнем С-пептида крови и относительной толщиной стенки (ОТС) левого желудочка (ρ+0,9, Р=0,001). ОТС левого желудочка оказалась достоверно выше в группе 1, чем в группе 2 (0,54±0,02 и 0,45±0,03, р=0,02). При гиперС-пептидемии возникали более частые нарушения ритма сердца в связи с характерными особенностями ремоделирования миокарда левого желудочка (концентрическая и эксцентрическая гипертрофии), при которых 10-летняя вероятность сердечно-сосудистых осложнений наиболее высока. Так, в группе 1 нарушения ритма сердца (пароксизмальные тахикардии, фибрилляции предсердий, экстрасистолии) и проводимости зарегистрированы у 62%, в группе 2 – 34,4% (р<0,01), атеросклероз различной локализации (по клиническим, рентгенологическим, сонографическим данным) в группе 1 – 43%, в группе 2 – 21,8% (р<0,01). Важно подчеркнуть, что распределение типов геометрии левого желудочка, нарушения ритма сердца (44,8% и 64,3%), атеросклероз различной локализации (48,3% и 35,7%) не зависели от уровня инсулина в подгруппах 1А и 1Б.

Сложность оценки функции почек у больных МС заключалась в многофакторном воздействии на них гипергликемии, АГ, ожирения, дислипидемии, нарушений гемостаза, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности. При изучении взаимосвязей микроальбуминурии и С-пептида установлена достоверная сильная отрицательная корреляция: ρ–0,73, р=0,001, что свидетельствует о нефропротективном действии С-пептида. Величина скорости клубочковой фильтрации (СКФ) не отличалась в группах с повышенным и нормальным С-пептидом (123,6±4,7 мл/мин и 117,6±7,7 мл/мин соответственно). У больных МС обнаружено повышение СКФ – 33 чел. (56,8%) в группе 1 и 16 чел. (50%) в группе 2. Нормальная СКФ была у 20 чел. (34,5%) в группе 1 и у 13 чел. (40,6%) в группе 2. Установлено, что в группе 1 по мере увеличения С-пептида повышалась и СКФ. Так, при повышенной СКФ С-пептид был 6,4±0,45 нг/мл, при нормальной – 5,07±0,3 нг/мл (р=0,03), при пониженной СКФ 5,7±0,85 нг/мл. В группе 2 достоверных различий показателей С-пептида в зависимости от СКФ не выявлено. У обследованных больных МС не были зафиксированы признаки нефропатии.

В 43 случаях (47%) было выявлено повышение в крови печеночных трансаминаз в 1,5–2 раза, преимущественно за счет АЛТ. Вирусная, алкогольная и лекарственная природа гиперферментемии у больных была исключена. В группе с повышенным С-пептидом увеличение трансаминаз зарегистрировано достоверно чаще – у 33 чел. (56,9%), чем при нормальном С-пептиде – у 10 чел. (31,2%), р<0,05. Степень повышения трансаминаз также была выше в группе 1, чем в группе 2: АЛТ 53,4±4,8 ед. и 38,6±3,45 ед. (р=0,04); АСТ 40,1±3,9 ед и

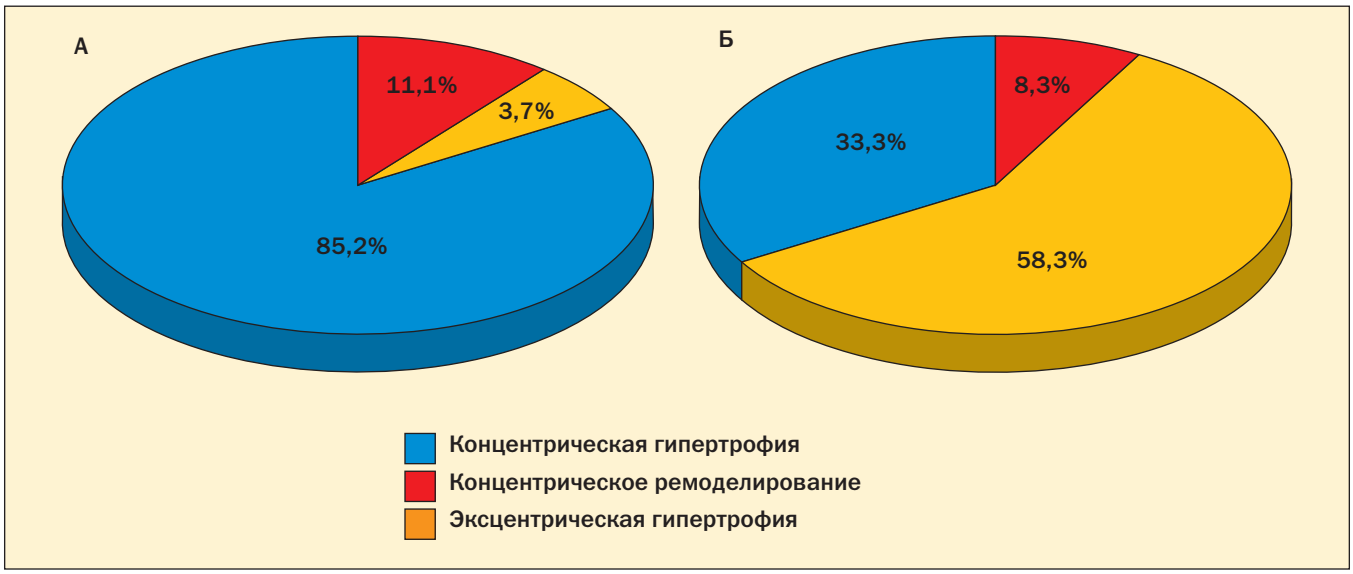

Рис. 4. Типы гипертрофии левого желудочка у больных МС:
А – в группе 1; Б – в группе 2

29,3±2,4 ед. (p<0,05). Очевидно, гиперС-пептидемия способствовала более частому поражению печени, в том числе опосредованно через механизм нарушения метаболизма жирных кислот при абдоминальном ожирении.

Таким образом, проведенные исследования еще раз доказывают, что С-пептид является биологически активным веществом в организме, а гиперС-пептидемия вызывает и усугубляет обменные нарушения при МС. Важная задача в лечении больных МС – добиваться нормализации не только инсулинемии, но и С-пептидемии, что пока не разработано.

Выводы

1. С-пептид является информативным признаком МС. ГиперС-пептидемия у больных МС встречается в ~2,5 раза чаще, чем гиперинсулинемия. У больных с нормальным уровнем инсулина крови гиперС-пептидемия наблюдается в 55% случаев.

2. ГиперС-пептидемия играет важную роль в патогенезе МС: способствует развитию абдоминального ожирения, усугубляет атерогенную дислипидемию (гипертриглицеридемию, повышение ИА), нарушения гемостаза, снижает эффективность лечения АГ, способствует более частому развитию концентрической гипертрофии миокарда и тяжелым нарушениям ритма сердца.

Литература

1. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты /Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко.-М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2006.- 456 с.
2. Araki A., Hosoi T., Orimo H., et al. Association of plasma homocysteine with serum interleukin-6 and C-peptide levels in patients with type 2 diabetes, //Metabolism. 2005; 54(6):809-14.
3. Chakrabarti S., Khan Z.A., Cukiernik M., et al. C-peptide and retinal microangiopathy in diabetes. //Exp.Diabesity Res. 2004; 5(1):91-6.
4. Fernqvist-Forbes E. Johanson B., Eriksson M. Effects of C-peptide on forearm blood flow and brachial artery dilatation in patients with type 1 diabetes mellitus. //Acta Physiol. Scand.-2001; 172(3): 159-65.
5. Haupt E., Benecke A, Haupt A., et al. The KID Study VI: diabetic com-plications and associated diseases in younger type 2 diabetics still per-forming a profession. Prevalence and correlation with duration of dia-betic state, BMI and C-peptide. //Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.-1999; 107(7): 435-41.
6. Jelenc M., Zemva A., Marn-Pernat, et al. Are insulin metabolism and night-time blood pressure related to left ventricular hypertrophy? //Int. J. Cardiol.1998; 63(3):261-65.
7. Lindenblatt N., Braun B., Menger M.,et al. C-peptide exerts antithrom-botic effects that are repressed by insulin in normal and diabetic mice. //Diabetologia.-2006; 49(4): 792-800.
8. Marques R.G., Fontaine M.J., Rogers J. C-peptide: much more than a byproduct of insulin biosynthesis. //Pancreas.- 2004; 29(3): 231-38.
9. Marx N., Walcher D., Raichle C., et al. C-peptide colocalizes with macrophages in early arteriosclerotic lesions of diabetic subjects and in-duces monocyte chemotaxis in vitro. // Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.- 2004; 24(3): 540-45.
10. Polska E., Kolodjaschna J., Berisha F., et al. C-peptide does not affect ocular blood flow in patients with type 1 diabetes. //Diabetes Care.- 2006; 29(9): 2034-8.
11. Rebsomen L., Pitel S., Boubred F., et al. C-peptide replacement im-proves weight gain and renal function in diabetes rats. //Diabetes Me-tab.- 2006; 32(3): 223-8.
12. Tsimaratos M., Roger F., Chabardes D., et al. C-peptide stimulates Na+, K+ -ATPase activity via PKC alpha in rat medullary thick ascending limb. //Diabetologia.- 2003; 46(1): 124-31.
13. Wahren J. Ernst-Friedrich-Pfeiffer Memorial Lecture. New aspects of C-peptide physiology. //Horm. Metab. Res.-1998.- 30(1): 2-5.
14. Wahren J., Ekberg K., Samnegard B., et al. C-peptide: a new potential in the treatment of diabetic nephropathy. //Curr. Diab. Rep.-2001.-1(3): 261-66.