



Уровень С-пептида — ранний диагностический маркёр метаболического синдрома и предиктор сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2 типа

БЕЛЯКИН С.А., заслуженный врач РФ, профессор, генерал-майор медицинской службы запаса (zhospital@mail.ru)
СЕРЕБРЕННИКОВ В.Н., кандидат медицинских наук, полковник медицинской службы запаса (vserebrennikov@list.ru)
ШКЛОВСКИЙ Б.Л., кандидат медицинских наук, полковник медицинской службы
ПАЦЕНКО М.Б., кандидат медицинских наук, полковник медицинской службы

3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А.Вишневого, г. Красногорск, Московская область

Изучены взаимосвязи уровня С-пептида с инсулинорезистентностью, компонентами метаболического синдрома и сердечно-сосудистыми заболеваниями у больных сахарным диабетом 2 типа. В исследование включено 98 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, которые по уровню С-пептида были разделены на две группы. В 1-ю группу вошло 54 пациента с повышенным уровнем С-пептида ($\geq 3,25$ нг/мл), во 2-ю — 44 больных с нормальным уровнем С-пептида ($< 3,25$ нг/мл). Показана положительная корреляция уровня С-пептида с ИМТ, уровнем ТГ и коэффициентом ТГ/ЛПВП. Корреляционный анализ позволил также выявить достоверную связь НОМА-2-IR-С-пептид с ИМТ, ТГ и индексом ТГ/ЛПВП. В группе пациентов с повышенным уровнем С-пептида обнаружены практически все (81,9%) компоненты МС, а также высокая частота встречаемости АГ и ИБС (92,6 и 43,3%). Проведенное исследование свидетельствует, что определение уровня С-пептида является предпочтительным методом оценки инсулинорезистентности, диагностики МС и может использоваться у больных сахарным диабетом 2 типа для раннего выявления риска сердечно-сосудистых заболеваний.

К л ю ч е в ы е с л о в а: сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, инсулинорезистентность, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия.

Belyakin S.A., Serebrennikov V.N., Shklovskii B.L., Patsenko M.B. — C-peptide level as an early diagnostic marker of metabolic syndrome and predictor of cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus type 2. Resume. The aim of the present study was to investigate the relationship of C-peptide levels with insulin resistance; components of metabolic syndrome and cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus type 2. The study included 98 patients with diabetes mellitus type 2, who were divided into two groups by the level of C-peptide. The first group consisted of 54 patients with elevated levels of C-peptide; the second group consisted of 44 patients with normal levels of C-peptide. Our study has shown a positive correlation between C-peptide levels and a body mass index (BMI), triglyceride levels and the triglyceride/high-density lipoprotein ratio. Correlation analysis also allowed identifying a statistically significant association of the HOMA-2-IR-C-peptide with a BMI, triglycerides and the triglyceride/high-density lipoprotein ratio. In the group of patients with elevated levels of C-peptide found in practically all components of metabolic syndrome, as well as a high incidence of arterial hypertension and ischemic heart disease. The study shows that the detection of the C-peptide level is preferred in comparison with insulin for assessment of insulin resistance, presence of metabolic syndrome and can be used in type 2 diabetic patients for early detection of cardiovascular risk.

К е y w o r d s: type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, insulin resistance, ischemic heart disease, arterial hypertension.

В настоящее время большое значение придается исследованию сочетания сахарного диабета (СД) 2 типа и метаболического синдрома (МС), что связано с общностью этих двух заболеваний. При обеих болезнях имеют место нарушения углеводного обмена, ожирение, дислипиде-

мия, артериальная гипертензия и в большинстве случаев — инсулинорезистентность, что повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Наличие МС позволяет прогнозировать с большой долей вероятности риск развития у больного СД 2 типа. Ведущие эксперты все



больше склоняются рассматривать сахарный диабет как осложнение, а не компонент метаболического синдрома. Установлено, что каждый год до 15% лиц с МС заболевают СД 2 типа.

В структуре заболеваемости и смертности в контингенте пациентов с СД 2 типа лидирует сердечно-сосудистая патология. Наиболее частой причиной смерти у взрослых больных, страдающих СД, является коронарная болезнь сердца. В основе ускоренного атерогенеза и высокой летальности от ишемической болезни сердца лежит инсулинорезистентность и сопутствующая ей гиперинсулинемия.

Инсулинорезистентность (ИР) является центральным механизмом эволюции как СД 2 типа, так и генерализованного МС в целом. Она тесно связана с гипертонией и дислипидемией — факторами риска, вносящими существенный вклад в развитие ишемической болезни сердца. Гиперинсулинемия рассматривается как косвенный маркер инсулинорезистентности. Инсулин оказывает прямое атерогенное действие: активирует процессы коагуляции, снижает фибринолиз, стимулирует синтез липидов в стенках сосудов, пролиферацию фибробластов. С-пептид, образующийся при протеолитическом расщеплении проинсулина, до недавнего времени считался биологически неактивным полипептидом. Однако многочисленные исследования последних двух десятилетий показали метаболическую активность С-пептида в различных типах клеток и его роль в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений [2, 4].

Цель исследования

Определить наличие взаимосвязи уровня С-пептида с инсулинорезистентностью, наличием компонентов метаболического синдрома и сердечно-сосудистыми заболеваниями у больных сахарным диабетом 2 типа.

Материал и методы

В период 2006–2013 гг. обследовано 98 пациентов с СД 2 типа, среди которых было 76 (77,5%) мужчин и 22 (22,5%) женщины, их средний возраст составлял

56,5±8,6 года. Диагноз сахарного диабета 2 типа устанавливали в соответствии с критериями ВОЗ (1999), наличие метаболического синдрома подтверждалось в соответствии с критериями Международной диабетической федерации (2005). Все больные находились на таблетированной сахароснижающей терапии. Клиническое обследование больных включало определение *индекса массы тела* (ИМТ) по Кетле, определение *окружности талии* (ОТ), *окружности бедер* (ОБ) и их отношения (ОТ/ОБ). Лабораторное обследование включало определение уровней *иммунореактивного инсулина* (ИРИ), С-пептида, *общего холестерина* (ОХС), *липопротеидов низкой плотности* (ЛПНП), *липопротеидов высокой плотности* (ЛПВП), *липопротеидов очень низкой плотности* (ЛПОНП), *триглицеридов* (ТГ), исследование гликированного гемоглобина. Индекс (коэффициент) атерогенности рассчитывался по формуле ОХС — ЛПВП/ЛПВП, определялся также коэффициент ТГ/ЛПВП. По уровню глюкозы, ИРИ и С-пептида были рассчитаны индексы инсулинорезистентности по формуле НОМА-IR [1]. С помощью компьютерной программы НОМА-2 Calculator проводился расчет индекса НОМА-2-IR-С-пептид по показателям гликемии натощак и С-пептиду [3].

В зависимости от уровня С-пептида (норма 0,81–3,25 нг/мл) пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 54 пациента с повышенным уровнем С-пептида ($\geq 3,25$ нг/мл), во 2-ю — 44 пациента с нормальным его уровнем ($< 3,25$ нг/мл).

Статистическая обработка материала производилась с помощью программного пакета Statistica-10. Данные в тексте и таблицах представлены в виде *Me* (25; 75), где *Me* — медиана; в скобках — 25% и 75% процентиля. Для оценки степени взаимосвязи количественных признаков использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (*rs*). Для сравнения независимых выборок использовался критерий Манна — Уитни (*U*-критерий). За критический уровень значимости *p* при проверке гипотез принят 0,05.



Результаты и обсуждение

Общая характеристика обследованных больных представлена в табл. 1. Между группами больных не было различий по возрасту, длительности сахарного диабета, уровню глюкозы натощак и гликированного гемоглобина. Медиана уровня инсулина была в пределах нормы: в 1-й группе – 11,2 (8,8; 14,5) МЕ/мл, во 2-й группе – 6,8 (4,4; 10,2) МЕ/мл (норма 3–25).

В группе с гипер-С-пептидемией показатели ИМТ, ОТ/ОБ были выше, чем у больных с нормальным уровнем С-пептида: в 1-й группе ИМТ 31,9 (28,7; 35,9) кг/м², ОТ/ОБ=1,0 (0,95; 1,03); во 2-й группе ИМТ 29,4 (26,9; 33,6) кг/м² и ОТ/ОБ=0,97 (0,91; 1,0).

Для диагностики инсулинорезистентности предложен эугликемический

клэмп-тест, но в связи с инвазивностью и методической сложностью он используется только в специальных научных исследованиях и не подходит для широкого клинического применения. Для упрощения диагностики ИР используются расчетные индексы, вычисляемые по концентрации *иммунореактивного инсулина* (ИРИ) и глюкозы натощак. Наиболее популярными являются индекс НОМА (*Homeostatis model assessment* – метод оценки гомеостатической модели), вычисляемый как произведение концентрации глюкозы и инсулина, деленное на 22,5, а также индекс Саго (отношение глюкозы к инсулину) [1]. В исследовании использован также индекс НОМА-2-IR-С-пептид (табл. 2).

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика больных СД 2 типа, Ме (25; 75)

Показатель	Группа 1 (n=54)	Группа 2 (n=44)
Возраст, годы	54,0 (48,0; 61,0)	53,5 (47,5; 63,0)
Длительность диабета, годы	4,0 (1; 9)	4,0 (2,0; 10,5)
ИМТ, кг/м ²	31,9 (28,6; 35,9)	29,4 (26,9; 33,6)
ОТ/ОБ	1,0 (0,95; 1,03)	0,97 (0,91; 1,0)
Глюкоза плазмы, ммоль/л	9,75 (8,6; 11,5)	8,95 (8,2; 12,3)
Глик. гемоглобин HbA1c, %	8,7 (7,9; 9,5)	9,1 (7,3; 9,8)
Инсулин, мМЕ/мл	11,2 (8,8; 14,5)	6,8 (4,4; 10,2)
С-пептид, нг/мл	3,87 (3,34; 4,63)	2,2 (1,76; 2,51)

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей индексов ИР и дислипидемии в зависимости от уровня С-пептида

Показатель	Ме (25; 75)		Манна – Уитни тест
	Группа 1 (n=54)	Группа 2 (n=44)	
НОМА-IR	5,21 (4,06; 6,49)	3,11 (1,78; 4,12)	U=388; Z=5,7; p=0,0012
CARO	0,86 (0,6; 1,25)	1,66 (0,99; 2,55)	U=651; Z= -3,8; p<0,001
НОМА-2-IR	3,5 (3,1; 4,1)	2,1 (1,6; 2,3)	U=8,5; Z=8,42; p<0,001
Триглицериды, ммоль/л	2,5 (2,02; 5,15)	1,94 (1,44; 3,25)	U=838; Z=2,43; p=0,012
Холестерин, ммоль/л	5,77 (4,9; 6,38)	5,88 (4,74; 6,62)	U=1177; Z=0,07; p=0,94
ТГ/ЛПВП	2,38 (1,77; 3,28)	1,81 (1,45; 2,67)	U=397; Z=1,97; p=0,047



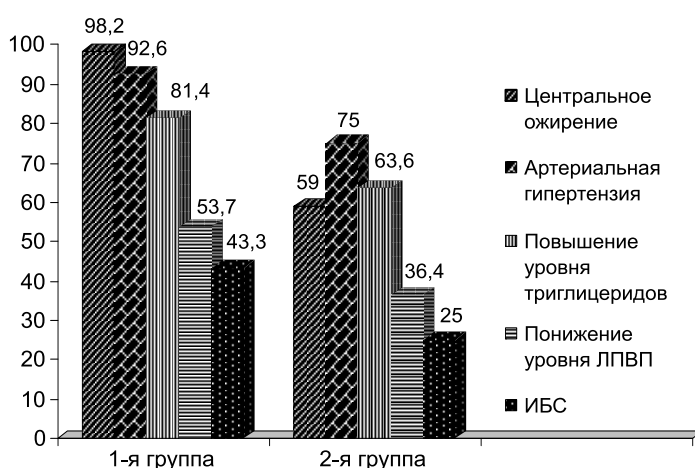
При проведении корреляционного анализа выявлена положительная корреляция уровня С-пептида с ИМТ ($r=0,37$; $p<0,001$), ОТ ($r=0,34$; $p<0,001$), уровнем ТГ ($r=0,37$; $p<0,001$) и коэффициентом ТГ/ЛПВП ($r=0,31$; $p<0,001$).

Корреляционный анализ позволил выявить достоверную связь НОМА-2-IR-С-пептид с ИМТ ($r=0,34$; $p<0,001$), ОТ ($r=0,38$; $p<0,001$), ТГ ($r=0,34$; $p<0,001$) и индексом ТГ/ЛПВП ($r=0,25$; $p<0,01$). Корреляция индекса НОМА-IR с ИМТ, ОТ и ТГ оказалась ниже. Статистически значимая корреляция коэффициента НОМА-2-IR с данными показателями позволяет предположить, что он более точно выявляет наличие ИР, чем НОМА-IR у больных СД 2 типа.

При анализе частоты встречаемости МС и ИБС обследованных больных отмечено, что у больных 1-й группы в 81,9% обнаруживаются практически все компоненты МС. Во 2-й группе их частота составляет 25,7% (см. рисунок).

Самым распространенным признаком МС в обеих группах оказалась *артериальная гипертензия* (АГ). Частота встречаемости АГ и ИБС в 1-й группе выше, чем во 2-й (92,6 и 43,3%, 75 и 25% соответственно).

Таким образом, результаты анализа уровня С-пептида, показателей индексов ИР и атерогенности, компонентов МС у больных СД 2 типа позволяют предположить, что показатель уровня С-пептида и индекс НОМА-2-IR более точно выявля-



Частота встречаемости компонентов МС и ИБС у пациентов в зависимости от уровня С-пептида, %: 1-я группа – повышенный уровень, 2-я группа – нормальный уровень

ют наличие ИР, достоверно коррелируют с числом компонентов МС и указывают на риск сердечно-сосудистых заболеваний.

ВЫВОДЫ

1. Для оценки инсулинорезистентности исследование уровня С-пептида предпочтительнее, чем определение инсулина. Использование индекса (коэффициента) инсулинорезистентности НОМА-2-IR более достоверно отражает это состояние.

2. Повышенный уровень С-пептида чаще сочетается с гипертриглицеридемией, повышенным коэффициентом атерогенности ТГ/ЛПВП и компонентами метаболического синдрома.

3. Исследование уровня С-пептида и компонентов МС может использоваться у больных сахарным диабетом 2 типа для раннего выявления риска сердечно-сосудистых заболеваний и нуждемости в ранних превентивных мерах или активном лечении.

Литература

1. Caro F. Insulin resistance in obese and nonobese man // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1991. – Vol. 73. – P. 691–695.
2. Haban P., Simonsis R., Zidecova E., Ozdin L. Role of fasting serum C-peptide as a predictor of cardiovascular risk associated with the metabolic X-syndrome // Med Sci Monit. – 2002. – Vol. 8 (3). – P. 175–179.

3. Levy J.C., Mattheus D.R., Hermans M.P. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program (Letter) // Diabetes Care. – 1998. – Vol. 21. – P. 2191–2192.

4. Marques R.G., Fontane M.J., Rogers J. C-peptide: much more than a byproduct of insulin bio-synthesis // Pancreas. – 2004. – N 29 (3). – P. 231–238.