

DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-2-115-125

**Ассоциации С-пептида с кардиометаболическими показателями у женщин 25–44 лет с разными метаболическими фенотипами****С.В. Мустафина, В.И. Алфёрова, Л.В. Щербакова, Е.В. Каштанова, Д.В. Денисова**

*Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»  
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

**Аннотация**

Развитие атеросклеротических заболеваний патогенетически связано с нарастанием инсулинрезистентности, косвенным маркером которой является С-пептид. Кроме того, данные литературы свидетельствуют о собственных проатерогенных эффектах С-пептида. В последние годы все большее распространение получает концепция выделения метаболически здорового (МЗФ) и нездорового фенотипа (МНЗФ) при разной массе тела. Считается, что их ключевое различие заключается в более выраженной при МНЗФ инсулинрезистентности, однако нет четких данных об ассоциации С-пептида с МЗФ или МНЗФ. Цель исследования – изучить ассоциации уровня С-пептида с разными метаболическими фенотипами у женщин 25–44 лет. **Материал и методы.** Исследование проведено на основе репрезентативной выборки лиц в возрасте 25–44 лет ( $n = 1513$ , из них 840 женщин). В анализ вошли показатели 655 женщин. Определение МЗФ и МНЗФ проведено с использованием критериев IDF, 2005 для диагностики метаболического синдрома. В группах, разделенных по величине индекса массы тела (ИМТ), выполнены антропометрические измерения, биохимическое и гормональное исследование крови. Уровень С-пептида определяли методом мультиплексного анализа. **Результаты.** Содержание С-пептида в обследуемой выборке составило 0,9 [0,5; 1,3] нг/мл (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]), при МЗФ – 0,8 [0,5; 1,1] нг/мл, при МНЗФ – 1,3 [0,7; 1,8] нг/мл,  $p < 0,0001$ . При повышении ИМТ концентрация С-пептида возрастала как при МЗФ (с 0,8 [0,4; 1,1] до 1,2 [0,8; 1,7] нг/мл,  $p_{\text{тренда}} < 0,0001$ ), так и при МНЗФ (с 0,8 [0,2; 1,2] до 1,5 [0,9; 2,1] нг/мл,  $p_{\text{тренда}} = 0,006$ ). Частота МНЗФ в 4-м квартиле С-пептида в 2,7 раза выше, чем в 1-м квартиле ( $p < 0,0001$ ), а частота МЗФ – в 1,6 раза ниже ( $p = 0,001$ ). Содержание С-пептида коррелировало с антропометрическими показателями, концентрацией глюкозы, липидов, активностью трансаминаз, фильтрационной способностью почек. Уровень С-пептида более 1,33 у молодых женщин свидетельствует о высокой вероятности наличия МНЗФ при максимальной чувствительности и специфичности (Se = 49,3 %, Sp = 85,9 %). **Заключение.** У женщин с МНЗФ содержание С-пептида на 38,5 % больше, чем при МЗФ. Частота МНЗФ в 4-м квартиле С-пептида в 3,2 раза выше, чем в 1-м квартиле. Уровень С-пептида более 1,33 нг/мл ассоциирован с наличием МНЗФ.

**Ключевые слова:** С-пептид, инсулинрезистентность, сахарный диабет, ожирение, молодые женщины, метаболические фенотипы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа проведена в рамках бюджетной темы, рег. № 122031700094-5 «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению».

**Автор для переписки:** Алфёрова В.И., e-mail: lady.alfyorova2009@yandex.ru

**Для цитирования:** Мустафина С.В., Алфёрова В.И., Щербакова Л.В., Каштанова Е.В., Денисова Д.В. Ассоциации С-пептида с кардиометаболическими показателями у женщин 25–44 лет с разными метаболическими фенотипами. *Атеросклероз*, 2023; 19 (2): 115–125. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-115-125

## Associations of C-peptide with cardiometabolic parameters in women aged 25–44 years with different metabolic phenotypes

S.V. Mustafina, V.I. Alferova, L.V. Shcherbakova, E.V. Kashtanova, D.V. Denisova

Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences  
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia

### Abstract

The development of atherosclerotic diseases is pathogenetically associated with an increase in insulin resistance, an indirect marker of which is the C-peptide. In addition, literature data indicate the intrinsic proatherogenic effects of C-peptide. In recent years, the concept of separating metabolically healthy (MHP) and unhealthy phenotype (MUHP) at different body weights has become increasingly widespread. It is believed that the key difference between MHP and MUHP is the more pronounced insulin resistance in the latter, but there are no clear data on the association of C-peptide with MHP or MUHP. Aim of the study was to investigate the association of C-peptide level with different metabolic phenotypes in women aged 25–44 years. **Material and methods.** The study was conducted on the basis of a representative sample of women aged 25–44 years ( $n = 1513$ , of which 840 women). The analysis included indicators of 655 women. The definition of MHP and MUHP carried out using the IDF criteria, 2005 for the diagnosis of metabolic syndrome. Anthropometric measurements, biochemical and hormonal blood tests have been carried out in groups divided by the body mass index (BMI). The level of C-peptide was determined by the method of multiplex analysis. **Results.** C-peptide content in the examined sample was 0.9 [0.5; 1.3] ng/ml (Me [Q1; Q3]), with MHP – 0.8 [0.5; 1.1] ng/ml, with MUHP – 1.3 [0.7; 1.8] ng/ml,  $p < 0.0001$ . With an increase in BMI, the median of C-peptide increased both in MHP (from 0.8 [0.4; 1.1] to 1.2 [0.8; 1.7] ng/mL,  $p_{\text{trend}} < 0.0001$ ) and with MUHP (from 0.8 [0.2; 1.2] to 1.5 [0.9; 2.1] ng/mL,  $p_{\text{trend}} = 0.006$ ). The frequency of MUHP in the 4th quartile of the C-peptide is 2.7 times higher than in the 1st quartile ( $p < 0.0001$ ), and the frequency of MHP – 1.6 times lower ( $p = 0.001$ ). C-peptide content correlated with anthropometric parameters, glucose, lipid concentration, transaminase activity, kidney filtration capacity. A C-peptide level of more than 1.33 in young women indicates a high probability of having MUHP with maximum sensitivity and specificity (Se = 49.3 %, Sp = 85.9 %). **Conclusions.** In women with MUHP, C-peptide content is 38.5 % higher than in women with MHP. The frequency of MUHP in the 4th quartile of the C-peptide is 3.2 times higher than in the 1st quartile. The level of C-peptide above 1.33 ng/ml is associated with the presence of MUHP.

**Keywords:** C-peptide, insulin resistance, diabetes mellitus, obesity, young women, metabolic phenotypes.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The work carried out within the framework of the budgetary theme of research work Reg. No. 122031700094-5 “Epidemiological monitoring of the health status of the population and the study of genetic and molecular biological mechanisms for the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment”.

**Correspondence:** Alferova V.I., e-mail: lady.alfyorova2009@yandex.ru

**Citation:** Mustafina S.V., Alferova V.I., Shcherbakova L.V., Kashtanova E.V., Denisova D.V. Associations of C-peptide with cardiometabolic parameters in women aged 25–44 years with different metabolic phenotypes. *Atherosclerоз*, 2023; 19 (2): 115–125. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-115-125

### Введение

Как известно, развитие атеросклеротических заболеваний патогенетически связано с нарастающим инсулинрезистентности (ИР) – неспособностью тканей и органов-мишеней инсулина отвечать на стимуляцию физиологическими уровнями гормона, в связи с чем для обеспечения адекватного углеводного обмена в кровь выде-

ляется больше инсулина, чем требуется здоровому человеку (гиперинсулинемия) [1]. С-пептид образуется на конечном этапе биосинтеза инсулина, когда в аппарате Гольджи  $\beta$ -клеток поджелудочной железы крупная молекула-предшественник проинсулин подвергается протеолитическому расщеплению с образованием инсулина и небольшого пептидного остатка – собственно С-пептида [2]. В кровь инсулин и С-пептид вы-

деляются в эквимольном соотношении, однако благодаря различным периодам полувыведения (инсулин – около 3 минут, С-пептид – около 30 минут) молекула С-пептида является более стабильной, что делает его удобным косвенным маркером секреции инсулина и, соответственно, гиперинсулинемии [3].

Долгое время С-пептид рассматривался исключительно как биологически неактивный побочный продукт биосинтеза инсулина, однако ряд исследований последних лет показал, что С-пептид является самостоятельной гормональной единицей с широким спектром уникальных эффектов [4]. Были открыты рецепторы С-пептида и специфические внутриклеточные сигнальные пути, посредством которых реализуются его эффекты [3]. Активное изучение С-пептида позволило сделать вывод о том, что повышение его концентрации ассоциировано с развитием атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5, 6].

Традиционно ведущим фактором, способствующим возникновению и прогрессированию ИР и ССЗ, считалось ожирение [1, 7]. Однако в последние годы доказано, что в некоторых случаях лица с нормальной массой тела имеют более высокий риск развития ССЗ, чем пациенты с ожирением. Это привело к выделению метаболически здорового (МЗФ) и нездорового (МНЗФ) фенотипов сначала при ожирении [8], а затем и при других значениях индекса массы тела (ИМТ) [9].

Анализ биохимических и молекулярных различий МЗФ и МНЗФ показал, что МНЗФ характеризуется абдоминальным типом распределения жировой ткани и наличием в ней низкоинтенсивного воспаления, которое способствует более выраженным проявлениям ИР, тогда как при МЗФ преобладает подкожная жировая масса, а ИР либо выражена значительно слабее, либо вовсе отсутствует [10]. Однако на сегодняшний день недостаточно изучена связь С-пептида как самостоятельного гормона с разными метаболическими фенотипами. Вместе с тем существуют данные, что женщины более подвержены воздействию агрессивных средовых и генетических факторов риска ССЗ, чем мужчины, кроме того, некоторые факторы уникальны для женщин и начинают оказывать свое негативное влияние уже в молодом возрасте (например, прием оральных контрацептивов) [11]. Таким образом, изучение ассоциаций С-пептида с метаболическими фенотипами у молодых женщин является актуальной проблемой.

Цель исследования – изучить ассоциации уровня С-пептида с разными метаболическими фенотипами у женщин 25–44 лет.

## Материал и методы

Исследование осуществлено на базе Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН) с 2013 по 2017 г. Критерии включения в анализ: женский пол, возраст 25–44 лет, наличие подписанного добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения из анализа: беременность и лактация на момент проведения исследования, отказ от забора венозной крови для проведения гормонального и биохимического исследования.

Исследование проведено на основе репрезентативной выборки женщин в возрасте 25–44 лет, обследованных в рамках бюджетной темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» (Пер. № 122031700094-5). Для построения выборки использовалась база Территориального фонда обязательного медицинского страхования по Октябрьскому району г. Новосибирска (типичный район города по его административным, социальным, этническим характеристикам). С помощью генератора случайных чисел была сформирована репрезентативная выборка в объеме 2500 человек.

Дизайн исследования – одномоментное популяционное. Всего обследовано 1513 человек, из них 840 женщин. После исключения участниц, не соответствующих критериям отбора, итоговую выборку составили 655 женщин, показатели которых были включены в анализ. Участницы были разделены на группы по ИМТ, который оценивался по критериям ВОЗ, 1997: ИМТ < 25,0 кг/м<sup>2</sup> – нормальная масса тела, ИМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup> – избыточная масса тела, ИМТ ≥ 30,0 кг/м<sup>2</sup> – ожирение. В каждой группе изучались МЗФ и МНЗФ.

В рамках обследования всем участницам проводились антропометрические измерения (вес и рост с последующим расчетом ИМТ, окружность талии (ОТ)). Рост определяли в положении стоя, без обуви и верхней одежды, на стандартном ростомере (погрешность измерения ±0,5 см), массу тела – в положении стоя, без обуви и верхней одежды, на стандартных медицинских рычажных весах, прошедших метро-

логическую поверку (погрешность измерения  $\pm 0,1$  кг). ОТ измеряли при помощи гибкой сантиметровой ленты на середине расстояния между краем нижнего ребра и верхним краем гребня подвздошной кости (погрешность измерения  $\pm 1$  см). Артериальное давление (АД) определяли трехкратно с помощью автоматического тонометра Omron M5-I (Япония), в протокол заносили среднее значение. Для проведения биохимического и гормонального исследования выполняли забор венозной крови из локтевой вены утром натощак, через 12 часов после последнего приема пищи. Пробирки с кровью центрифугировали, после чего сыворотку замораживали и хранили в низкотемпературной камере ( $-70$  °C). Определяли содержание С-пептида, а также биохимические показатели (концентрация глюкозы плазмы натощак (ГПН), общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ), общего билирубина, прямого билирубина, креатинина, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

Уровень С-пептида измеряли с помощью мультиплексного анализа с использованием панелей Human Metabolic Hormone V3 (MILLIPLEX) на проточном флуориметре MAGPIX (Luminex, США), содержание ОХС, ХС ЛПВП, ТГ, ГПН, креатинина, активность АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ – на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab с использованием стандартных наборов Thermo Fisher Scientific (США). Концентрацию ХС ЛПНП вычисляли по формуле Фривальда:  $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС ЛПВП})$ , ГПН – по формуле:  $\text{ГПН (ммоль/л)} = -0,137 + 1,047 \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)}$ . СКФ рассчитывали по формуле, предложенной Сотрудничеством по эпидемиологии хронической болезни почек (СКД-ЕРІ), 2009 [12]. Активность АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ определяли с помощью кинетического метода, рекомендованного Международной федерацией клинической химии (IFCC), содержание общего билирубина – методом конечной точки с солью *n*-нитробензолдиазония, прямого билирубина – методом конечной точки с диазотированной сульфаниловой кислотой. Основные характеристики выборки представлены в табл. 1.

Для оценки метаболического здоровья и диагностики метаболического синдрома (МС) применялся набор критериев Международной федерации диабета (IDF), 2005 [13]:  $\text{ОТ} \geq 80$  см

Таблица 1

Основные характеристики изучаемой выборки,  $n = 655$ 

Table 1

Main characteristics of the study sample,  $n = 655$ 

Показатель / Parameter	$M \pm SD$ ; Me [25; 75]
Возраст, лет / Age, years	$36,3 \pm 5,4$
Масса тела, кг / Body weight, kg	$64,2 [56,3; 73,9]$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg/m <sup>2</sup>	$25,0 \pm 5,7$
ОТ, см / WC, cm	$79,8 \pm 12,9$
ОБ, см / HC, cm	$101,6 \pm 11,3$
САД, мм рт. ст. / SBP, mm Hg	$114,4 \pm 14,2$
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mm Hg	$74,8 \pm 10,5$
ОХС, ммоль/л / TC, mmol/l	$4,9 [4,3; 5,5]$
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l	$0,8 [0,6; 1,2]$
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/l	$1,4 \pm 0,3$
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/l	$3,0 \pm 0,8$
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	$5,5 [5,2; 5,9]$
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, umol/l	$71,1 \pm 8,9$
СКФ, мл/мин/1,7м <sup>2</sup> / GFR, ml/min/1.7m <sup>2</sup>	$95,9 \pm 13,0$
АЛТ, Ед/л / ALT, U/L	$4,0 [4,0; 6,0]$
АСТ, Ед/л / AST, U/L	$10,0 [7,0; 13,0]$
ГГТП, Ед/л / GGT, U/L	$21,0 [16,0; 30,0]$
ЩФ, Ед/л / ALP, U/L	$130,0 [107,0; 161,0]$
Общий билирубин, мкмоль/л / Total bilirubin, umol/l	$6,3 [4,4; 8,7]$
Прямой билирубин, мкмоль/л / Direct bilirubin, umol/l	$1,6 [1,0; 2,4]$
С-пептид, нг/мл / C-peptide, ng/ml	$0,9 [0,5; 1,3]$

при наличии двух и более дополнительных критериев ( $\text{ТГ} \geq 1,7$  ммоль/л (гипертриглицеридемия – гиперТГ),  $\text{ХС ЛПВП} < 1,3$  ммоль/л (гипохолестеринемия ЛПВП – гипоХС ЛПВП),  $\text{АД} \geq 130/85$  мм рт. ст.,  $\text{ГПН} \geq 5,6$  ммоль/л). Фенотип женщин без МС анализировался в качестве метаболически здорового, а с МС – метаболически нездорового.

Статистическая обработка полученных данных включала в себя создание и автоматизированную проверку базы данных, статистический анализ. Распределение изучаемых переменных оценивалось при помощи теста Колмогорова – Смирнова. Переменные с правильным распределением представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $SD$  – стандартное отклонение. В настоящем исследовании такими переменными являлись САД,

ДАД, ИМТ, содержание ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, креатинина, возраст, СКФ, ОТ, ОБ, индекс ОТ/ОБ. Переменные распределением, отличным от нормального, представлены медианой (Me), нижним (Q1) и верхним (Q3) квартилем (Me [Q1; Q3]). В данной работе таковыми являлись уровень С-пептида, ОХС, ТГ, ГПН, общего билирубина, прямого билирубина, активность АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ.

Исследуемые показатели представлены в квартилях С-пептида. Непараметрический критерий Манна – Уитни применялся для сравнения двух независимых групп по количественным признакам с распределением, отличным от нормального. Для анализа чувствительности и специфичности диагностического теста проведен ROC-анализ с определением площади под ROC-кривой (AUC) – показателя, используемого для получения численного значения клинической значимости теста, где значения AUC 0,9–1,0 рассматриваются как отличное качество модели, 0,8–0,9 – очень хорошее, 0,7–0,8 – хорошее, 0,6–0,7 – удовлетворительное, 0,5–0,6 – неудовлетворительное. Связь между различными признаками в исследуемой выборке определялась с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН.

### Результаты

В анализируемой выборке женщин 25–44 лет содержание С-пептида составило 0,9 [0,5; 1,3] нг/мл. При анализе возрастных групп (25–34 лет и 35–44 лет) выявлено, что женщины старшего возраста имели более высокий уровень С-пептида (0,9 [0,5; 1,4] и 0,8 [0,4; 1,1] нг/мл соответственно,  $p = 0,001$ ), а также антропометрических показателей (масса тела: 66,2 [58,6; 76,7] и 61,0 [54,5; 70,5] кг,  $p < 0,0001$ ; ОТ:  $82,1 \pm 13,1$  и  $76,5 \pm 11,8$  см,  $p < 0,0001$ ; ОБ:  $103,1 \pm 11,2$  и  $99,5 \pm 11,3$  см,  $p < 0,0001$ ), АД (систолическое (САД):  $116,3 \pm 15,7$  и  $111,8 \pm 11,2$  мм рт. ст.,  $p < 0,0001$ ; диастолическое (ДАД):  $76,4 \pm 11,3$  и  $72,6 \pm 8,9$  мм рт. ст.,  $p < 0,0001$ ), липидов крови (ОХС: 5,0 [4,4; 5,7] и 4,7 [4,1; 5,3] ммоль/л,  $p < 0,0001$ ; ТГ: 0,9 [0,6; 1,2] и 0,8 [0,5; 1,1] ммоль/л,  $p < 0,0001$ , ХС ЛПНП:  $3,2 \pm 0,8$  и  $2,9 \pm 0,8$  ммоль/л,  $p < 0,0001$ ), ГПН (5,6 [5,2; 5,9] и 5,4 [5,1; 5,8] ммоль/л,  $p < 0,0001$ ), активность ГГТП ( $23,0 [17,0; 32,0]$  и  $20,0 [16,0; 27,0]$  Ед/л,  $p = 0,046$ ) и более низкую СКФ ( $92,8 \pm 12,1$  и  $100,5 \pm 13,0$ ,  $p < 0,0001$ ).

По мере увеличения ИМТ отмечено повышение содержания С-пептида (от 0,8 [0,4; 1,1] нг/мл при нормальной массе тела до 0,9 [0,6; 1,4] нг/мл при избыточной массе тела и до 1,5 [0,9; 1,9] нг/мл, ( $p < 0,0001$ ) при ожирении). Для анализа ассоциаций С-пептида с метаболическими фенотипами сформированы подвыборки женщин с МЗФ и МНЗФ, их основные характеристики представлены в табл. 2. Выявлено, что женщины с МНЗФ были старше и имели более высокие антропометрические показатели, АД, концентрацию ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, ГПН, С-пептида, активность АЛТ, ГГТП, ЩФ и более низкое содержание ХС ЛПВП, общего и прямого билирубина (см. табл. 2).

При оценке трендов уровня С-пептида у женщин с МЗФ и МНЗФ при разном ИМТ выявлено, что он повышался по мере увеличения ИМТ как в группе с МЗФ (с 0,8 [0,4; 1,1] нг/мл при нормальной массе тела до 0,9 [0,6; 1,2] нг/мл при избыточной массе тела и до 1,2 [0,8; 1,7] нг/мл при ожирении,  $p_{\text{тренда}} < 0,0001$ ), так и в группе с МНЗФ (с 0,8 [0,2; 1,2] нг/мл до 1,0 [0,6; 1,7] нг/мл и до 1,5 [0,9; 2,1] нг/мл соответственно,  $p_{\text{тренда}} = 0,006$ ).

Для анализа изменений клинко-лабораторных показателей у женщин 25–44 лет по мере увеличения концентрации С-пептида сформированы его квартили (табл. 3). Установлено, что женщины в верхнем квартиле С-пептида были старше, имели более высокие антропометрические показатели и АД, а также содержание ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ГПН, креатинина, прямого билирубина, активность АЛТ, ГГТП, ЩФ, и более низкий уровень ХС ЛПВП и СКФ, чем участницы в первом квартиле С-пептида. При оценке трендов клинко-лабораторных показателей обнаружено, что по мере повышения концентрации С-пептида в обследуемой выборке увеличивались возраст, антропометрические показатели, САД и ДАД, содержание ОХС, ТГ, ГПН, креатинина, общего и прямого билирубина, активность АЛТ, ГГТП, ЩФ, снижался уровень ХС ЛПВП и СКФ (см. табл. 3).

Частота МЗФ в четвертом квартиле ниже в 1,6 раза, чем в первом (соответственно 17,1 и 26,9 %,  $p = 0,001$ ), а распространенность МНЗФ в 2,7 раза выше (соответственно 50,0 и 18,7 %,  $p < 0,0001$ ). При нормальной массе тела частота МЗФ в первом квартиле С-пептида в 2 раза выше, чем в четвертом ( $p < 0,0001$ ); при избыточной массе тела и при ожирении частота МНЗФ в четвертом квартиле выше, чем в первом, соответственно в 2,4 и 4,2 раза, при этом у женщин с избыточной массой тела в верхнем квартиле С-пептида МНЗФ встречался в 2 раза чаще, чем с МЗФ (рис. 1).

Таблица 2

## Клинико-лабораторные характеристики женщин 25–44 лет с МЗФ и МНЗФ

Table 2

## Clinical and laboratory characteristics of women 25–44 years old with a metabolically healthy and metabolically unhealthy phenotype

Показатель / Parameters	M ± σ; Me [25; 75]		p
	МЗФ (n = 509)	МНЗФ (n = 146)	
Возраст, годы / Age, years	35,8 ± 5,5	38,1 ± 4,8	<0,0001
Масса тела, кг / Body weight, kg	60,8 [54,8; 69,0]	81,0 [71,1; 93,2]	<0,0001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg/m <sup>2</sup>	23,2 ± 4,1	31,1 ± 6,3	<0,0001
ОТ, см / WC, cm	75,5 ± 9,5	94,7 ± 11,9	<0,0001
ОБ, см / HC, cm	98,3 ± 8,9	113,1 ± 11,6	<0,0001
ОТ/ОБ / WC/HC	0,77 ± 0,05	0,84 ± 0,05	<0,0001
САД, мм рт. ст. / SBP, mm Hg	110,9 ± 10,6	126,7 ± 18,0	<0,0001
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mm Hg	72,4 ± 8,5	83,5 ± 12,0	<0,0001
ОХС, ммоль/л / TC, mmol/l	4,8 [4,2; 5,4]	5,1 [4,4; 5,9]	<0,0001
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l	0,8 [0,6; 1,1]	1,1 [0,9; 1,8]	<0,0001
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/l	1,5 ± 0,3	1,1 ± 0,2	<0,0001
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/l	3,0 ± 0,8	3,3 ± 0,8	<0,0001
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	5,4 [5,1; 5,7]	5,9 [5,6; 6,2]	<0,0001
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, umol/l	71,4 ± 9,1	70,3 ± 8,5	0,146
СКФ, мл/мин/1,7м <sup>2</sup> / GFR, ml/min/1.7m <sup>2</sup>	95,9 ± 13,3	95,9 ± 12,3	0,918
АЛТ, Ед/л / ALT, U/L	4,0 [4,0; 6,0]	5,0 [4,0; 8,8]	0,022
АСТ, Ед/л / AST, U/L	10,0 [7,0; 13,0]	10,0 [7,0; 13,0]	0,927
ГГТП, Ед/л / GGT, U/L	19,5 [16,0; 26,0]	30,0 [23,0; 37,8]	<0,0001
ЩФ, Ед/л / ALP, U/L	125,0 [103,0; 149,0]	154,5 [128,3; 178,8]	<0,0001
Общий билирубин, мкмоль/л / Total bilirubin, umol/l	6,4 [4,7; 9,1]	5,2 [4,0; 7,4]	0,003
Прямой билирубин, мкмоль/л / Direct bilirubin, umol/l	1,6 [1,1; 2,4]	1,3 [0,9; 1,9]	0,038
С-пептид, нг/мл / C-peptide, ng/ml	0,8 [0,5; 1,1]	1,3 [0,7; 1,8]	<0,0001

Далее проведена оценка корреляционных связей С-пептида с изучаемыми клинико-лабораторными показателями. Получены статистически значимые положительные корреляционные связи между содержанием С-пептида и возрастом, всеми антропометрическими показателями, САД, ДАД, а также концентрацией ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ГПН, креатинина, общего и прямого билирубина, активностью АЛТ, ГГТП, ЩФ и отрицательные – с уровнем ХС ЛПВП и СКФ (рис. 2).

Поскольку женщины с МЗФ и МНЗФ в анализируемой выборке отличались друг от друга по содержанию С-пептида (см. табл. 2), а также ввиду того, что в настоящее время отсутствуют нормативные показатели С-пептида при различных метаболических фенотипах, нами была построена ROC-кривая с целью определения отрезной точки С-пептида, способной распознавать МНЗФ у молодых женщин (рис. 3). Пороговое значение концентрации С-пептида для распознавания МНЗФ у молодых женщин составило 1,33 нг/мл при максимальной чув-

ствительности и специфичности (Se = 49,3 %, Sp = 85,9 %). Данная модель показала удовлетворительное качество распознавания МНЗФ у женщин 25–44 лет (AUC = 0,669, SE = 0,031, p < 0,0001).

## Обсуждение

По полученным нами данным, у женщин 25–44 лет с МНЗФ содержание С-пептида больше, чем у участниц с МЗФ. Женщины с ожирением демонстрировали максимальный уровень С-пептида, с нормальной массой тела – минимальный. По мере повышения ИМТ у женщин с МЗФ и МНЗФ концентрация С-пептида также увеличивалась.

В исследовании О. Hjelmgren et al. выявлено, что в выборке из 326 женщин в возрасте 64 лет уровень С-пептида повышается от группы МЗФ при нормальном весе (МЗФНВ) к группе МЗФ с ожирением (МЗФО) (соответственно 174 ± 67 и 259 ± 101 нмоль/л, p < 0,001) и далее к группе МНЗФ с ожирением (МНЗФО)

## Клинико-лабораторные характеристики женщин 25–44 лет в квартилях С-пептида

## Clinical and laboratory characteristics of women aged 25–44 in C-peptide quartiles

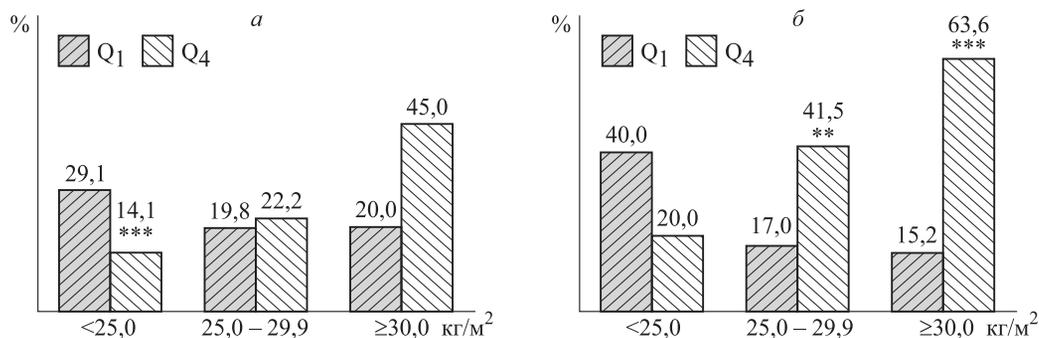
Показатель / Parameters	Квартили С-пептида / C-peptide quartiles				$P_{Q1/Q4}$	$P_{\text{тренда}} / P_{\text{trends}}$
	Q <sub>1</sub>	Q <sub>2</sub>	Q <sub>3</sub>	Q <sub>4</sub>		
	0,3 [0,2; 0,5]	0,7 [0,6; 0,7]	0,9 [0,8; 1,0]	1,5 [1,3; 1,9]		
Возраст, лет / Age, years	35,9 ± 5,6	36,0 ± 5,5	36,0 ± 5,7	37,7 ± 5,2	<b>0,009</b>	<b>0,024</b>
Масса тела, кг / Body weight, kg	61,1 [55,2; 68,4]	60,9 [54,0; 70,0]	64,0 [56,9; 71,0]	73,3 [64,2; 87,8]	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
ОТ, см / WC, cm	77,1 ± 10,7	75,8 ± 10,0	77,6 ± 10,4	88,9 ± 15,0	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
ОБ, см / HC, cm	99,2 ± 9,6	98,6 ± 8,7	100,7 ± 9,8	108,7 ± 13,4	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
ОТ/ОБ / WC/HC	0,78 ± 0,06	0,77 ± 0,05	0,77 ± 0,06	0,82 ± 0,07	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg/m <sup>2</sup>	23,6 ± 4,4	23,3 ± 3,9	24,3 ± 4,9	28,8 ± 7,2	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
САД, мм рт. ст. / SBP, mm Hg	113,5 ± 14,6	111,6 ± 11,6	113,1 ± 12,5	121,4 ± 17,1	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mm Hg	73,9 ± 10,4	72,5 ± 8,9	74,5 ± 9,7	80,3 ± 11,7	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
ОХС, ммоль/л / TC, mmol/l	4,8 [4,2; 5,5]	4,8 [4,0; 5,9]	4,9 [4,2; 5,4]	5,0 [4,5; 5,7]	<b>0,009</b>	<b>0,036</b>
ТГ, ммоль/л / TG, , mmol/l	0,8 [0,6; 1,2]	0,8 [0,5; 1,1]	0,8 [0,6; 1,0]	1,1 [0,8; 1,6]	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/l	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,3	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,3	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/l	3,0 ± 0,8	3,1 ± 1,1	3,0 ± 0,8	3,2 ± 0,8	<b>0,013</b>	0,095
ГПН, ммоль/л / Glucose, mmol/l	5,4 [5,0; 5,8]	5,5 [5,1; 5,9]	5,6 [5,2; 5,8]	5,7 [5,4; 6,1]	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
СКФ, мл/мин/1,7м <sup>2</sup> / GFR, ml/min/1.7m <sup>2</sup>	99,1 ± 13,5	96,2 ± 13,2	94,0 ± 14,0	94,3 ± 12,1	<b>0,002</b>	<b>0,006</b>
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, umol/l	69,6 ± 10,2	70,9 ± 8,5	72,8 ± 9,5	71,5 ± 8,2	<b>0,029</b>	0,017
АЛТ, Ед/л / ALT, U/L	4,0 [4,0; 5,0]	5,0 [4,0; 7,0]	4,0 [4,0; 6,0]	6,0 [4,0; 8,0]	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
АСТ, Ед/л / AST, U/L	10,0 [7,0; 13,0]	11,0 [8,0; 14,0]	10,0 [7,0; 13,0]	11,0 [8,0; 14,0]	0,069	0,323
ГГТП, Ед/л / GGT, U/L	20,0 [16,0; 28,0]	21,0 [16,0; 26,0]	19,0 [16,0; 23,3]	28,0 [20,0; 34,5]	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
ЩФ, Ед/л / ALP, U/L	124,0 [103,0; 145,0]	129,0 [110,0; 154,0]	125,0 [94,8; 153,3]	154,0 [121,8; 176,5]	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Об. билирубин, мкмоль/л / Total bilirubin, umol/l	5,3 [3,9; 6,8]	7,5 [4,8; 10,3]	7,7 [5,1; 10,0]	6,3 [4,2; 8,5]	0,118	<b>0,001</b>
Пр. билирубин, мкмоль/л / Direct bilirubin, umol/l	1,3 [0,8; 2,0]	1,8 [1,1; 2,9]	1,9 [1,1; 2,6]	1,7 [1,1; 2,4]	<b>0,008</b>	<b>0,003</b>

( $p_{\text{МЗФНВ/МНЗФО}} < 0,001$ ,  $p_{\text{МЗФО/МНЗФО}} < 0,001$ ),  $p_{\text{тренда}} < 0,001$  [14]. Как сообщали Л.С. Литвинова с соавт., у лиц с МЗФНВ уровень С-пептида в 2 раза ниже, чем у участников с МНЗФО (соответственно 0,6 [0,5; 0,8] и 1,3 [1,1; 2,1] нг/мл,  $p < 0,010$ ) [15]. Таким образом, постепенное увеличение концентрации С-пептида от МЗФНВ к МЗФО и далее к МНЗФ является отражением нарастания ИР в данных группах.

Нами установлено повышение антропометрических показателей, САД, ДАД, содержания ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ГПН, креатинина, прямого билирубина, активности АЛТ, ГГТП, ЩФ и снижение концентрации ХС ЛПВП и СКФ у женщин 25–44 лет по мере увеличения уровня С-пептида. Z. Chen et al. сообщали, что прове-

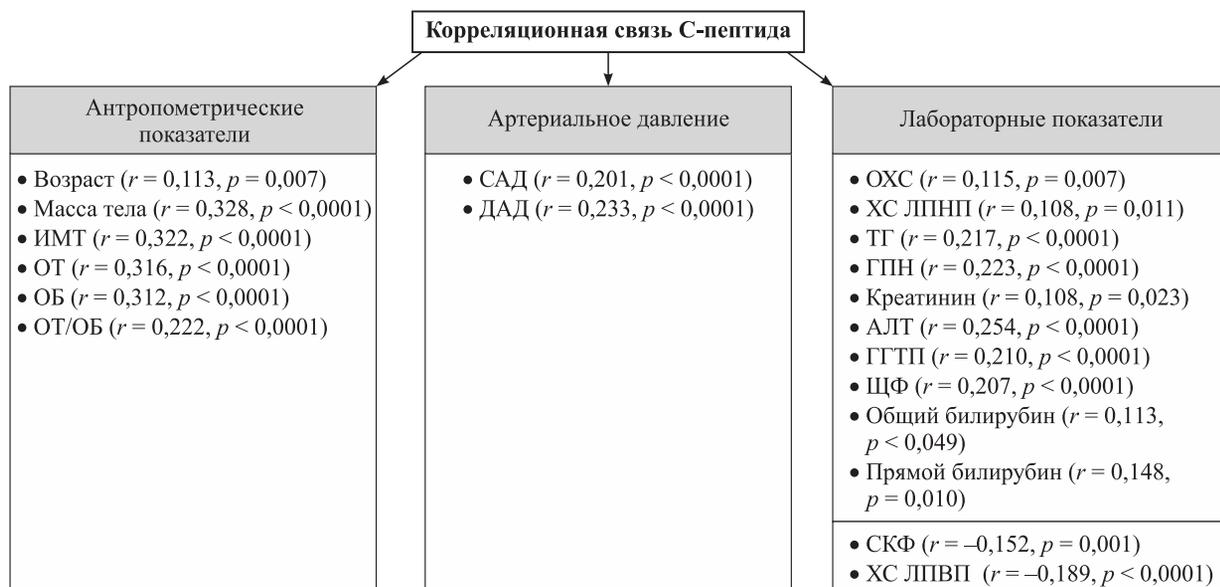
денный в ходе Национального обследования здоровья и питания США (NHANES III,  $n = 3752$ , 52,7 % женщин, возраст  $60,2 \pm 13,1$  года) анализ антропометрических и лабораторных характеристик в квартилях С-пептида показал повышение возраста (с  $58,4 \pm 13,3$  до  $61,4 \pm 12,8$  года,  $p < 0,001$ ), ИМТ (с  $24,0 \pm 4,2$  до  $31,2 \pm 6,1$  кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ), САД (с  $127,6 \pm 19,8$  до  $136,2 \pm 18,3$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ), содержания ОХС (с 5,3 до 5,5 ммоль/л<sup>1</sup>,  $p < 0,001$ ), ТГ

<sup>1</sup> В настоящем исследовании осуществлен перевод показателей ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП из мг/дл в ммоль/л по формуле: ОХС / ХС ЛПВП / ХС ЛПНП (ммоль/л) = ОХС / ХС ЛПВП / ХС ЛПНП (мг/дл) / 38,7 [18].



**Рис. 1.** Частота МЗФ (а) и МНЗФ (б) у женщин 25–44 лет в первом и четвертом квартилях С-пептида. Обозначены статистически значимые отличия от величины соответствующего показателя первого квартиля: \*\* – при  $p < 0,01$ , \*\*\* – при  $p < 0,0001$

**Fig. 1.** Frequency of metabolically healthy (a) and metabolically unhealthy phenotype (b) in women aged 25–44 in the first and fourth quartiles of the C-peptide



**Рис. 2.** Корреляционная связь между содержанием С-пептида и кардиометаболическими показателями у женщин 25–44 лет

**Fig. 2.** Correlation between C-peptide and cardiometabolic parameters in women aged 25–44

(с 1,0 до 1,9 ммоль/л<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ), ХС ЛПНП (с 3,3 до 3,5 ммоль/л,  $p < 0,001$ ), креатинина (с  $92,8 \pm 15,9$  до  $104,3 \pm 48,6$  мкмоль/л<sup>3</sup>,  $p < 0,001$ ), ГПН (с 5,0 до 6,0 ммоль/л<sup>4</sup>,  $p < 0,001$ ), актив-

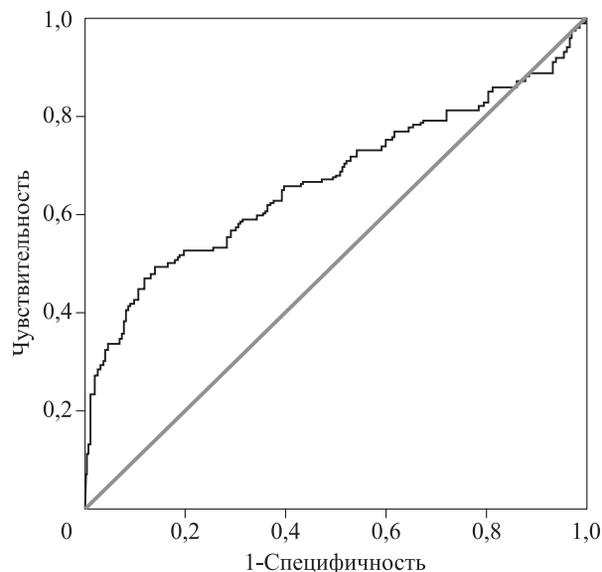
ности АСТ (с  $21,7 \pm 13,8$  до  $24,6 \pm 18,7$  Ед/л,  $p < 0,001$ ), АЛТ (с  $13,6 \pm 9,9$  до  $21,7 \pm 17,8$  Ед/л,  $p < 0,001$ ) и снижение концентрации ХС ЛПВП (с 1,5 до 1,1 ммоль/л,  $p < 0,001$ ) [16]. Таким образом, наши данные о влиянии С-пептида на кардиометаболические показатели согласуются с данными мировой литературы.

Согласно результатам настоящего исследования частота МНЗФ в 4-м квартиле С-пептида в 2,7 раза выше, чем в 1-м квартиле ( $p < 0,0001$ ), а частота МЗФ – в 1,6 раза ниже ( $p = 0,001$ ). В мировой и отечественной литературе мы не обнаружили исследований с подобным дизайном, однако существуют данные об увели-

<sup>2</sup> В настоящем исследовании осуществлен перевод показателей ТГ из мг/дл в ммоль/л по формуле: ТГ (ммоль/л) = ТГ (мг/дл) / 88,5 [18].

<sup>3</sup> В настоящем исследовании осуществлен перевод показателей креатинина из мг/дл в мкмоль/л по формуле: креатинин (мкмоль/л) = креатинин (мг/дл) × 88,4 [17].

<sup>4</sup> В настоящем исследовании осуществлен перевод показателей ГПН из мг/дл в ммоль/л по формуле: ГПН (ммоль/л) = ГПН (мг/дл) / 18,02 [18].



**Рис. 3.** ROC-кривая: связь МНЗФ и содержания С-пептида у женщин 25–44 лет

**Fig. 3.** ROC-curve: association of metabolically unhealthy phenotype and C-peptide content in women aged 25–44

чении ИМТ по мере повышения содержания С-пептида. Так, V. Kron et al. заявили, что в выборке из 3186 человек в возрасте от 15 до 78 лет ИМТ увеличился с  $28,3 \pm 5,2$  кг/м<sup>2</sup> в 1-м квартиле С-пептида до  $37,4 \pm 6,3$  кг/м<sup>2</sup> в 4-м квартиле,  $p < 0,001$  [17]. В сочетании с представленными выше данными о более низком уровне С-пептида у лиц с МЗФ по сравнению с МНЗФ полученные нами результаты выглядят закономерно.

По результатам корреляционного анализа в выборке женщин 25–44 лет содержание С-пептида положительно связано с возрастом, всеми антропометрическими показателями, САД, ДАД, а также концентрацией ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ГПН, креатинина, общего и прямого билирубина, активностью АЛТ, ГГТП, ЩФ ( $p < 0,05$ ), отрицательно — с уровнем ХС ЛПВП и СКФ. M. Elba Gonzalez-Mejia et al. сообщали о положительной корреляции содержания С-пептида с ОТ ( $r = 0,488$ ,  $p < 0,01$ ), индексом ОТ/ОБ ( $r = 0,265$ ,  $p < 0,01$ ), ИМТ ( $r = 0,496$ ,  $p < 0,01$ ), САД ( $r = 0,234$ ,  $p < 0,01$ ), ДАД ( $r = 0,237$ ,  $p < 0,01$ ), концентрацией ГПН ( $r = 0,371$ ,  $p < 0,01$ ), ТГ ( $r = 0,251$ ,  $p < 0,01$ ) и отрицательной — с уровнем ХС ЛПВП ( $r = -0,211$ ,  $p < 0,01$ ) в выборке из 270 человек (57,8 % — женщины, возраст  $47,0 \pm 0,9$  года) [19]. A. Abdullah et al. установили наличие корреляционной связи содержания С-пептида с ОТ ( $r = 0,360$ ,  $p = 0,020$ ) и концентраци-

ей ХС ЛПВП ( $r = -0,360$ ,  $p = 0,010$ ) в группе молодых арабских женщин ( $n = 80$ , возраст  $21,0 \pm 2,4$  года) [20].

Для изучения клинической значимости связи МНЗФ с уровнем С-пептида у молодых женщин нами проанализирована площадь под ROC-кривой (AUC). Получена модель удовлетворительного качества распознавания МНЗФ у женщин 25–44 лет: AUC = 0,669, SE = 0,031,  $p < 0,0001$ . Уровень С-пептида, способный распознавать наличие метаболически нездорового фенотипа у женщин 25–44 лет, составил 1,33 нг/мл при максимальной чувствительности и специфичности (Se = 49,3 %, Sp = 85,9 %). В упомянутом выше исследовании M. Elba Gonzalez-Mejia et al. также показано, С-пептид способен распознавать наличие МНЗФ у женщин: AUC = 0,780 (хорошее качество),  $p < 0,0001$ , пороговая точка для распознавания МНЗФ составила 2,4 мг/дл (Se = 67,7 %, Sp = 75,8 %) [19].

Исследования С-пептида как самостоятельного гормона свидетельствуют о том, что повышение его концентрации ассоциировано с развитием ИР, МС, ССЗ [22.]. Кроме того, по данным литературы С-пептид является лучшим предиктором смерти от сердечно-сосудистых причин у лиц без сахарного диабета 2 типа, чем инсулин и производные от него индексы ИР [20]. Связь между высоким уровнем С-пептида и повышенным риском сердечно-сосудистой смерти, по всей видимости, отражает связь между ИР и атеросклерозом. Это подтверждают данные N. Patel et al. о том, что в верхнем квартиле С-пептида большинство смертей вызвано макрососудистыми заболеваниями (ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, цереброваскулярной болезнью) [20].

В контексте темы нашего исследования любопытны данные T. Wang et al. о том, что у пациентов без ожирения при высокой ИР риск развития ССЗ повышается на 77 % (отношение шансов 1,77, 95%-й доверительный интервал 1,26–2,46), тогда как у участников с сахарным диабетом 2 типа без ожирения — на 70 % (отношение шансов 1,70, 95%-й доверительный интервал 1,43–2,02) [23]. При этом J. Qin et al. представили метаанализ ( $n = 2588$ ), согласно которому низкий уровень С-пептида способствует усугублению гипохС-ЛПВП и значительно увеличивает частоту ишемической болезни сердца и цереброваскулярной болезни у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [24]. Судя по всему, характер влияния С-пептида на метаболические процессы определяется не только его концентрацией, но и уровнем некоторых других веществ (инсулина, глюкозы, липидов и т.д.).

### Заключение

C-пептид является самостоятельным гормоном, а не только маркером секреции инсулина. Повышение концентрации C-пептида, по данным литературы, способствуют пролиферации гладкомышечных клеток в стенке сосуда, инфильтрации сосудистой стенки макрофагами, лимфоцитами и моноцитами, которые окисляют ХС ЛПНП и трансформируются в пенистые клетки. Содержание C-пептида коррелируется с уровнем проатерогенных факторов риска, включая ХС ЛПНП и ТГ.

В обследованной нами выборке содержание C-пептида у женщин с МЗФ составило 0,8 [0,5; 1,1] нг/мл, увеличивается с возрастом и по мере повышения ИМТ в обеих изучаемых группах. У женщин с МНЗФ концентрация C-пептида равняется 1,3 [0,7; 1,8] нг/мл, что на 38,5 % выше, чем при МЗФ. Частота МНЗФ в четвертом квартиле C-пептида в 3,2 раза выше, чем в первом квартиле. Уровень C-пептида ассоциирован со всеми клинико-лабораторными показателями, изученными в данном исследовании. Пороговое значение C-пептида для распознавания МНЗФ у молодых женщин составило 1,33 нг/мл (Se = 49,3 %, Sp = 85,9 %).

### Список литературы

- Lee S.H., Park S.Y., Choi C.S. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab. J.*, 2022; 46 (1): 15–37. doi: 10.4093/dmj.2021.0280
- Vejrazkova D., Vankova M., Lukasova P., Vcelak J., Bendlova B. Insights into the physiology of C-peptide. *Physiol. Res.*, 2020; 69 (2): 237–243. doi: 10.33549/physiolres.934519
- Wahren J. C-peptide and the pathophysiology of microvascular complications of diabetes. *J. Intern. Med.*, 2017; 281 (1): 3–6. doi: 10.1111/joim.12541
- Hills C.E., Brunskill N.J. Intracellular signalling by C-peptide. *Exp. Diabetes Res.*, 2008; 2008: 635158. doi: 10.1155/2008/635158
- Harnishsingh B., Rama B. Is C-peptide a predictor of severity of coronary artery disease in metabolic syndrome? An observational study. *Indian Heart J.*, 2018; 70 (3): 105–109. doi: 10.1016/j.ihj.2018.07.005
- Alves M.T., Ortiz M.M.O., Dos Reis G.V.O.P., Dusse L.M.S., Carvalho M.D.G., Fernandes A.P., Gomes K.B. The dual effect of C-peptide on cellular activation and atherosclerosis: Protective or not? *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2019; 35 (1): e3071. doi: 10.1002/dmrr.3071
- Мустафина С.В., Винтер Д.А., Рымар О.Д., Щербакова Л.В., Гафаров В.В., Панов Д.О., Громова Е.А., Гафарова А.В., Веревкин Е.Г., Никитенко Т.И., Вобак М., Малутина С.К. Фенотипы ожирения и риск развития инфаркта миокарда по данным проспективного когортного исследования. *Рос. кардиол. журн.*, 2019; (6): 109–114. [Mustafina S.V., Vinter D.A., Rymar O.D., Scherbakova L.V., Gafarov V.V., Panov D.O., Gromova E.A., Gafarova A.V., Verevkin E.G., Nikitenko T.I., Bobak M., Maluyutina S.K. Obesity phenotypes and the risk of myocardial infarction: a prospective cohort study. *Rus. J. Cardiol.*, 2019; (6): 109–114. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-109-114>
- Козупеева Д.А., Мустафина С.В. Метаболически здоровое ожирение и атеросклероз-ассоциированные заболевания. *Атеросклероз*, 2016; 12 (2): 42–47. [Kozupееva D.A., Mustafina S.V. Metabolically healthy obesity and atherosclerosis related diseases (scientific review). *Atherosclerosis*, 2016; 12 (2): 42–47. (In Russ.)].
- Phillips C.M. Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants, and implications. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2017; 1391 (1): 85–100. doi: 10.1111/nyas.13230
- Бородкина Д.А., Груздева О.В., Квиткова Л.В., Барбараш О.Л. Можно ли назвать висцеральное ожирение ключевым фактором парадокса ожирения? *Пробл. эндокринологии*, 2016; 62 (6): 33–39. [Borodkina D.A., Gruzdeva O.V., Kvitkova L.V., Barbarash O.L. Is visceral obesity the cause of obesity paradox? *Problems of Endocrinology*. 2016; 62 (6): 33–39. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/probl201662633-39>
- Цыганкова О.В., Николаев К.Ю., Федорова Е.Л., Бондарева З.Г., Рагино Ю.И., Платонов Д.Ю., Пустоветова М.Г. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Взгляд на женщину. *Атеросклероз*, 2014; 10 (1): 44–55. [Tsygankova O.V., Nikolaev K.Yu., Fedorova E.L., Bondareva Z.G., Ragino Yu.I., Platonov D.Yu., Pustovetova M.G. Risk factors of cardiovascular diseases. look at the woman. *Atherosclerosis*, 2014; 10 (1): 44–55. (In Russ.)].
- Levin A., Stevens P.E. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: Behind the scenes, need for guidance and a framework for moving forward. *Kidney Int.*, 2014; 85: 49–61. doi: 10.1038/ki.2013.444
- Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.*, 2006; 23 (5): 469–480. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x
- Hjelmgren O., Gummesson A., Bergström G., Schmidt C. Beta-Cell Function, Self-rated Health, and Lifestyle Habits in 64-Year-Old Swedish Women with Metabolically Healthy Obesity Phenotype. *J. Obes Metab. Syndr.*, 2020; 29 (1): 39–46. doi: 10.7570/jomes19078
- Литвинова Л.С., Василенко М.А., Затолокин П.А., Аксенова Н.Н., Фаттахов Н.С., Вайсбейн И.З., Миронюк Н.И., Кириенкова Е.В. Роль адипокинов в регуляции метаболических процессов при коррекции ожирения. *Сахарный диабет*, 2014; 17 (3): 51–59. [Litvinova L.S., Vasilenko M.A., Zatolokin P.A., Aksenova N.N., Fattakhov N.S., Vaysbeyn I.Z., Mironyuk N.I., Kirienkova E.V. Adipokines in metabolic processes regulating during obesity treatment. *Diabetes mellitus*, 2014; 17 (3): 51–59. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/DM2014351-59>
- Chen Z., He J., Ma Q., Xiao M. Association Between C-Peptide Level and Subclinical Myocardial Injury.

- Front Endocrinol. (Lausanne)*, 2021; 12: 680501. doi: 10.3389/fendo.2021.680501
17. Kron V., Verner M., Smetana P., Janoutova J., Janout V., Martinik K. Alterations of glycaemia, insulin resistance and body mass index within the C-peptide optimal range in non-diabetic patients. *J. Appl. Biomed.*, 2020; 18 (4): 136–142. doi: 10.32725/jab.2020.018
  18. Князев Ю.А., Беспалова В.А. Международная система единиц СИ (SI) и коэффициенты пересчета (основные лабораторные показатели в эндокринологии). *Пробл. эндокринологии*, 2000; 46 (3): 45–48. [Knyazev Yu.A., Bepalova V.A. International System of Units SI and conversion factors (main laboratory indicators in endocrinology). *Problems of Endocrinology*, 2000; 46 (3): 45–48. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/probl11853>
  19. Gonzalez-Mejia M.E., Porchia L.M., Torres-Rasgado E., Ruiz-Vivanco G., Pulido-Pérez P., Báez-Duarte B.G., Pérez-Fuentes R. C-Peptide Is a Sensitive Indicator for the Diagnosis of Metabolic Syndrome in Subjects from Central Mexico. *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, 2016; 14 (4): 210–216. doi: 10.1089/met.2015.0067
  20. Abdullah A., Hasan H., Raigangar V., Bani-Issa W. C-Peptide versus insulin: relationships with risk biomarkers of cardiovascular disease in metabolic syndrome in young arab females. *Int. J. Endocrinol.*, 2012; 2012: 420792. doi: 10.1155/2012/420792
  21. Mahmoodi M.R., Najafipour H. Association of C-peptide and lipoprotein(a) as two predictors with cardiometabolic biomarkers in patients with type 2 diabetes in KERCADR population-based study. *PLoS One*, 2022; 17 (5): e0268927. doi: 10.1371/journal.pone.0268927
  22. Patel N., Taveira T.H., Choudhary G., Whitlatch H., Wu W.C. Fasting serum C-peptide levels predict cardiovascular and overall death in nondiabetic adults. *J. Am. Heart Assoc.*, 2012; 1 (6): e003152. doi: 10.1161/JAHA.112.003152
  23. Wang T., Li M., Zeng T., Hu R., Xu Y., Xu M., Zhao Z., Chen Y., Wang S., Lin H., Yu X., Chen G., Su Q., Mu Y., Chen L., Tang X., Yan L., Qin G., Wan Q., Gao Z., Wang G., Shen F., Luo Z., Qin Y., Chen L., Huo Y., Li Q., Ye Z., Zhang Y., Liu C., Wang Y., Wu S., Yang T., Deng H., Zhao J., Shi L., Ning G., Bi Y., Wang W., Lu J. Association between insulin resistance and cardiovascular disease risk varies according to glucose tolerance status: a nationwide prospective cohort study. *Diabetes Care*, 2022; 45 (8): 1863–1872. doi: 10.2337/dc22-0202
  24. Qin J., Sun R., Ding D. Effects of serum C-Peptide level on blood lipid and cardiovascular and cerebrovascular injury in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Contrast Media Mol. Imaging*, 2022; 2022: 6314435. doi: 10.1155/2022/6314435

#### Сведения об авторах:

**Светлана Владимировна Мустафина**, д-р мед. наук, Новосибирск, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4716-876X>, eLibrary SPIN: 8395-1395, e-mail: [svetlana3548@gmail.com](mailto:svetlana3548@gmail.com)

**Влада Игоревна Алфёрова**, аспирант, Новосибирск, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1645-5523>, eLibrary SPIN: 1129-0599, e-mail: [lady.alfyorova2009@yandex.ru](mailto:lady.alfyorova2009@yandex.ru)

**Лилия Валерьевна Щербакова**, Новосибирск, Россия, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9270-9188>, eLibrary SPIN: 5849-7040, e-mail: [9584792@mail.ru](mailto:9584792@mail.ru)

**Елена Владимировна Каштанова**, д-р мед. наук, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-2268-4186, eLibrary SPIN: 3580-2051, e-mail: [elekastanova@yandex.ru](mailto:elekastanova@yandex.ru)

**Диана Вахтанговна Денисова**, д-р мед. наук, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-2470-2133, eLibrary SPIN: 9829-7692, e-mail: [denisovadiana@gmail.com](mailto:denisovadiana@gmail.com)

#### Information about the authors:

**Svetlana V. Mustafina**, doctor of medical sciences, Novosibirsk, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4716-876X>, eLibrary SPIN: 8395-1395, e-mail: [svetlana3548@gmail.com](mailto:svetlana3548@gmail.com)

**Vlada I. Alferova**, MD, postgraduate student, Novosibirsk, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1645-5523>, eLibrary SPIN: 1129-0599, e-mail: [lady.alfyorova2009@yandex.ru](mailto:lady.alfyorova2009@yandex.ru)

**Liliya V. Shcherbakova**, MD, Novosibirsk, Russia, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9270-9188>, eLibrary SPIN: 5849-7040, e-mail: [9584792@mail.ru](mailto:9584792@mail.ru)

**Elena V. Kashtanova**, doctor of medical sciences, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-2268-4186, eLibrary SPIN: 3580-2051, e-mail: [elekastanova@yandex.ru](mailto:elekastanova@yandex.ru)

**Diana V. Denisova**, doctor of medical sciences, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-2470-2133, eLibrary SPIN: 9829-7692, e-mail: [denisovadiana@gmail.com](mailto:denisovadiana@gmail.com)

Статья поступила 12.04.2023

После доработки 22.04.2023

Принята к печати 09.05.2023

Received 12.04.2023

Revision received 22.04.2023

Accepted 09.05.2023

