



Peptyd C jako czynnik ryzyka rozwoju cukrzycy typu 1 u krewnych I stopnia osób chorych na cukrzycę autoimmunologiczną

The C-peptide as a risk factor of development of type 1 diabetes in the first degree relatives of the autoimmune diabetic patients

Katarzyna Siewko, Małgorzata Szlachowska, Anna Popławska-Kita, Piotr Szpak, Agnieszka Nikołać, Maria Górka

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego, Białystok

Streszczenie

Wstęp: Osoby z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 1, do których zalicza się krewnych I stopnia, mogą posiadać we krwi charakterystyczne dla cukrzycy autoimmunologicznej markery immunologiczne i/lub metaboliczne, i/lub genetyczne. Ich obecność zwiększa ryzyko rozwoju klinicznych objawów choroby.

Celem niniejszej pracy była ocena wielkości stężenia peptydu C w zależności od występowania markerów immunologicznych (anty-GAD, IAA i anti-IA2) oraz przydatności tego parametru w ocenie ryzyka rozwoju cukrzycy typu 1 w grupie krewnych I stopnia osób chorych na cukrzycę autoimmunologiczną.

Materiał i metody: Badania przeprowadzono u 90 krewnych I stopnia, w wieku 13–65 lat (śr. wieku 33,1 ± 15,48 roku) i ze średnim BMI 24,6 ± 4,95 kg/m² (17–38 kg/m²). Stężenie peptydu C na czczo oznaczono metodą ELISA, a miana anty-GAD i IAA oraz anti-IA2 metodą RIA.

Wyniki: U żadnej osoby nie zaobserwowano obniżonych stężeń peptydu C na czczo, natomiast u 22 badanych (24,44%) odnotowano podwyższone jego wartości (> 2,9 ng/ml). Spośród nich, u 7 krewnych (31,8%) wykazano obecność przynajmniej jednego przeciwciała. Zaobserwowano też dodatnią korelację pomiędzy stężeniem peptydu C i IAA ($r = 0,282$; $p < 0,002$). U żadnej osoby badanej nie rozwinęła się pełnoobjawowa cukrzyca typu 1.

Wnioski: Wzrost stężenia peptydu C na czczo może świadczyć o kompensacyjnym wzroście czynności wydzielniczej komórek β trzustki w badanej grupie krewnych I stopnia i pośrednio może dowodzić istnienia insulinooporności u tych osób. Obecność podwyższonego stężenia peptydu C oraz dodatniego miana przeciwciał IAA, przy braku klinicznych objawów cukrzycy typu 1, wydaje się stanowić czynnik prognostyczny mogący opóźnić ujawnienie się klinicznych objawów choroby. (*Endokrynol Pol 2009; 60 (5): 357–362*)

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, krewni I stopnia chorych na cukrzycę typu 1, peptyd C, przeciwciała przeciwko antygenom wysp trzustkowych

Abstract

Introduction: People with a high risk of development of type 1 diabetes, like first degree relatives, have characteristics for diabetes immunological/or metabolic/or genetic markers. Presence of these markers in the blood increase the risk of development of clinically symptoms of the disease.

The aim of the study was to evaluate the fasting level of the C-peptide, depending on immunological markers presence (anti-GAD, IAA and anti-IA2 antibodies) and usefulness of this parameter in the risk assessment of development of type 1 diabetes in the first degree relatives of autoimmune diabetic patients.

Material and methods: The study was carried out in the group of 90 relatives in age from 13 to 65 (an average of age 33.1 ± 15.48 years old) and an average BMI 24.6 ± 4.95 kg/m² (17–38 kg/m²). The fasting level of C-peptide was marked by ELISA method, anti-GAD, IAA, anti-IA2 antibodies titres by RIA method.

Results: Lowered level of the C-peptide secretion was not observed in our study. In 22 persons (24.44%) increased of the fasting C-peptide secretion was assessed (> 2.9 ng/ml). Within this group, 7 relatives (31.8%) was positive titre of at least one of antibodies. We observed the positive correlation between C-peptide secretion and IAA ($r = 0.282$; $p < 0.002$). Until present moment no clinical symptoms of diabetes were observed in none of the persons.

Conclusions: The increase of fasting level of C-peptide can indicate compensatory increase of β cell secretion. It can indirectly prove the presence of insulin resistance in this group of people. The presence of higher level of C-peptide and positive IAA titre with no clinical symptoms of type 1 diabetes, seems to be the prognostic factor to retard of clinical symptoms of diabetes.

(*Pol J Endocrinol 2009; 60 (5): 357–362*)

Key words: type 1 of diabetes, first degree relatives of diabetic patients, C-peptide, antibodies against pancreatic antigens



Dr n. med. Katarzyna Siewko, Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, ul. M.C. Skłodowskiej 24 A, 15-276 Białystok, tel.: 085 746 83 12, e-mail: katarzynasiewko@go2.pl

Wstęp

Cukrzyca typu 1 powstaje w wyniku autoimmunologicznej destrukcji komórek β wysp trzustkowych, co w konsekwencji prowadzi do znacznego obniżenia sekrecji insuliny. Moment ujawnienia się choroby poprzedza wieloletni okres bezobjawowy. W tym czasie w surowicy krwi pojawiają się markery immunologiczne skierowane przeciwko antygenom wysp trzustkowych, a powolnej destrukcji komórek β towarzyszy zmiana sekrecji hormonów: insuliny i peptydu C [1]. Wskutek utraty 80–90% masy tych komórek i zmniejszenia wydzielania insuliny endogennej niemożliwe staje się utrzymanie homeostazy węglowodanowej, czego konsekwencją stanowi ujawnienie się klinicznych objawów choroby [2]. Miarą wielkości zachowanej sekrecji komórek β jest ocena markerów metabolicznych, do których należy między innymi ocena stężenia peptydu C.

Krewni I stopnia chorych na cukrzycę typu 1 należą do grupy o zwiększonym ryzyku wystąpienia choroby [3]. Postępowanie prewencyjne, mające na celu zahamowanie procesu autoimmunologicznej destrukcji komórek β , wydaje się możliwe właśnie w okresie przedklinicznym. Określenie wielkości miana przeciwciał przeciwko antygenom trzustkowym, stanowiących wskaźniki autoimmunologicznego uszkodzenia komórek β , oraz ocena stopnia resztkowej sekrecji insuliny stanowią cenne wskaźniki prognostyczne rozwoju cukrzycy, szczególnie u osób z grupy zwiększonego ryzyka.

Wyniki badań ostatnich lat zwracają również uwagę na rolę insulinooporności u chorych na cukrzycę typu 1 [4, 5]. Można spekulować, że w przedklinicznym okresie, w odpowiedzi na wzrost insulinooporności, ma miejsce faza o kompensacyjnym wzroście sekrecji endogennej insuliny, w celu utrzymania normoglikemii.

Celem pracy była ocena stężenia peptydu C w zależności od występowania markerów immunologicz-

nych (przeciwciał przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego [anty-GAD], przeciwciał przeciwinsulinowych [IAA] i przeciwciał przeciwko fosfatazie tyrozyny białkowej [anty-IA2]), z uwzględnieniem wieku, płci i wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) oraz przydatności tego parametru w ocenie ryzyka rozwoju cukrzycy autoimmunologicznej w grupie krewnych I stopnia osób chorych na cukrzycę typu 1.

Materiał i metody

Badanie przeprowadzono w grupie 90 krewnych I stopnia (rodzicie, rodzeństwo, potomstwo) chorych na cukrzycę typu 1. Badaniem objęto 33 kobiety, 27 mężczyzn i 30 dzieci (do 16. rz.). Średnia wieku badanych wynosiła $27,1 \pm 15,48$ roku (13–65 lat), a średnie BMI — $24,6 \pm 4,95$ kg/m² (17–38 kg/m²) (tab. I).

Grupę kontrolną stanowiło 30 zdrowych ochotników, w tym 16 kobiet i 14 mężczyzn, bez obciążenia rodzinnego cukrzycą typu 1 oraz innymi chorobami o podłożu autoimmunologicznym, nie stosujących żadnej farmakoterapii. Średnia wieku wynosiła $32,9 \pm 13,7$ roku (18–60 lat), a średnie BMI — $22,8 \pm 2,3$ kg/m² (18–26,3 kg/m²) (tab. I).

U wszystkich osób z grupy badanej i kontrolnej przeprowadzono badania podmiotowe i przedmiotowe z uwzględnieniem pomiaru wzrostu, masy ciała oraz oceną BMI.

Następnie u wszystkich osób wykonano doustny test obciążenia glukozą w celu wykluczenia zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz pobrano krew na oznaczenie stężenia peptydu C oraz wielkości miana przeciwciał anty-GAD, IAA i anty-IA2 w surowicy krwi.

Wskaźnik masy ciała obliczano ze wzoru: masa ciała (kg)/wzrost (m)². Za prawidłową masę ciała uznawano BMI w przedziale 20–25 kg/m², nadwagę w przedziale 26–30 kg/m², a otyłość powyżej 30 kg/m².

Glukozę w osoczu krwi żyłnej, w teście doustnego obciążenia glukozą, oznaczano przy użyciu gotowego

Tabela I. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej z uwzględnieniem płci i wieku

Table I. Characteristic of study group and control group with taking into consideration sex and age

Grupa badana	Liczba badanych	Wiek (lata)	Średnia wieku (lata)	BMI [kg/m ²]	Średnie BMI [kg/m ²]
Kobiety	33	18–60	$35,3 \pm 14,8$	16,7–38	$24,3 \pm 4,6$
Mężczyźni	27	18–65	$32,7 \pm 14,0$	18–32	$24,6 \pm 3,9$
Dzieci	30	13–16	$13,0 \pm 12,2$	17–23	$19,77 \pm 2,7$
Dziewczynki	11	13–16	$13,7 \pm 2,45$	17–18,7	$17,02 \pm 2,7$
Chłopcy	19	13–16	$13,2 \pm 2,06$	17,8–23	$18,2 \pm 2,6$
Grupa kontrolna					
Kobiety	16	18–60	$33,6 \pm 14,2$	18–25,4	$22,2 \pm 2,4$
Mężczyźni	14	18–60	$32,1 \pm 13,7$	20–26,3	$22,8 \pm 2,0$

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

zestawu wykorzystującego metodę enzymatyczną z dehydrogenazą glukozy. Zgodnie z kryteriami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) cukrzycę rozpoznawano po 2-krotnym stwierdzeniu glikemii na czczo większej lub równej 7,0 mmol/l (126 mg/dl), glikemii przygodnej większej lub równej 11,1 (200 mg/dl) lub na podstawie doustnego testu obciążenia glukozą: przy glikemii na czczo większej lub równej 7,0 mmol/l (126 mg/dl) i po 2 godzinach większej lub równej 11,1 mmol/l (200 mg/dl).

Oznaczenia stężenia peptydu C w surowicy krwi na czczo dokonano za pomocą metody immunoenzymatycznej (ELISA, czułość testu — 94%, specyficzność testu — 100%), natomiast miana przeciwciał anty-GAD, anty-IA2 i IAA oznaczono metodą radioimmunologiczną (RIA, czułość testu — 95%, specyficzność — 97%).

Opracowanie statystyczne wyników przeprowadzono, stosując program komputerowy STATISTICA 5.0. W przypadku normalnego rozkładu wyniki przedstawiano za pomocą średnich \pm SD, a do porównania średnich zastosowano test *t*-Studenta dla prób niepowiązanych. W przypadku parametrów mających rozkład niesymetryczny wyniki przedstawiano, wykorzystując mediany, C_{25} i C_{75} , a do porównania poziomu parametrów między grupami niepowiązanymi test nieparametryczny Mann-Whitneya. Zależności pomiędzy badanymi parametrami badano, stosując analizę współczynnika korelacji Pearsona. We wszystkich przypadkach za istotne statystycznie przyjęto wartości mniejsze niż 0,05.

Wyniki

U 90 badanych krewnych I stopnia osób chorych na cukrzycę typu 1 oraz 30 osób z grupy kontrolnej wykazano prawidłowe średnie stężenie glikemii na czczo, nieróżniące się istotnie pomiędzy grupami oraz prawidłowy test obciążenia glukozą.

Oceniając stężenie peptydu C na czczo, u żadnej osoby z grupy badanej nie stwierdzono jego obniżonych stężeń ($< 0,53$ ng/ml), natomiast u 22 osób (24,44%), zaobserwowano jego podwyższone wartości ($> 2,9$ ng/ml), w tym u 15 osób dorosłych i siedmiorga dzieci. Wśród tych osób było 13 kobiet, w tym 4 dziewczynki w wieku 15–16 lat oraz 9 mężczyzn, w tym 3 chłopców w przedziale wiekowym 13–16 lat.

Analizując różnice pomiędzy grupami, wykazano istotnie wyższe stężenia peptydu C w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną ($2,54$ ng/ml $\pm 1,31$ v. $1,31$ ng/ml $\pm 0,39$; $p < 0,0001$) (tab. II). Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w jego stężeniu w zależności od płci.

Oceniając obecność przeciwciał, u 28 osób (31,11%) spośród całej badanej grupy wykazano dodatnie miana

Tabela II. Średnie stężenia badanych parametrów w grupie badanej i kontrolnej

Table II. Mean concentrations of researched parameters in study and control group

	Grupa badana (n = 90) Średnia \pm SD Mediana (min.–maks.) C_{25} – C_{75}		Grupa kontrolna (n = 30) Średnia \pm SD Mediana (min.–maks.) C_{25} – C_{75}
Peptyd C [ng/ml]	2,54 \pm 1,31 2,3 (0,2–7,0) 1,6–3,0	$p < 0,0001$	1,31 \pm 0,39 1,35 (0,56–2,6) 1,1–1,5
Anty-GAD [j./ml]	5,99 \pm 28,69 0,8 (0,6–218,7) 0,7–0,8	$p < 0,0398$	0,72 \pm 0,07 0,7 (0,6–0,9) 0,7–0,8
IAA (%)	6,92 \pm 1,42 6,8 (4,4–13,2) 5,9–7,5	$p < 0,0001$	4,38 \pm 0,76 4,45 (3,1–5,6) 3,8–5,0
anty-IA2 [j./ml]	0,64 \pm 0,06 0,6 (0,6–0,9) 0,6–0,7		0,64 \pm 0,049 0,6 (0,6–0,7) 0,6–0,7

SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe

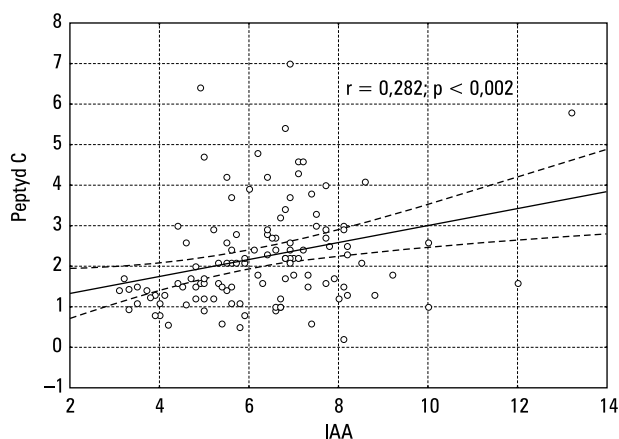
Tabela III. Częstość występowania przeciwciał w badanej grupie

Table III. Occurrence rate of antibodies in study group

	Grupa badana (n = 90)		
	IAA	Anty-GAD	Anty-IA2
N	20	10	2
Odsetek	22,22	11,11	2,22

na przynajmniej jednego z przeciwciał. U 10 badanych anty-GAD, u 20 osób IAA oraz u 2 osób anty-IA2 (tab. III). Obecność dodatniego miana tylko jednego przeciwciała stwierdzono u 25 osób: u 7 anty-GAD, u 17 IAA i u jednej osoby anty-IA2. Dwa przeciwciała były obecne u 2 badanych: u obu anty-GAD z IAA. Współwystępowanie 3 przeciwciał anty-GAD z IAA i anty-IA2 obserwowano u jednego krewnego I stopnia. W grupie kontrolnej nie stwierdzono obecności podwyższonych mian żadnego z przeciwciał.

Przeprowadzając analizę różnic wielkości mian przeciwciał wykazano istotnie wyższe miana anty-GAD ($5,99$ j./ml $\pm 28,69$ v. $0,72$ j./ml $\pm 0,07$; $p < 0,0398$) oraz IAA ($6,92\% \pm 1,42$ v. $4,38\% \pm 0,76$; $p < 0,0001$) w grupie badanej w porównaniu z kontrolną. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic w średnich mianach anty-IA2 pomiędzy grupą badaną i kontrolną (tab. II). Również ocena zależności wieku i płci nie wy-



Rycina 1. Korelacja pomiędzy stężeniem peptydu C a IAA
Figure 1. Correlation between C-peptide level and IAA titre

kazała znaczących różnic w wielkości mian poszczególnych przeciwciał.

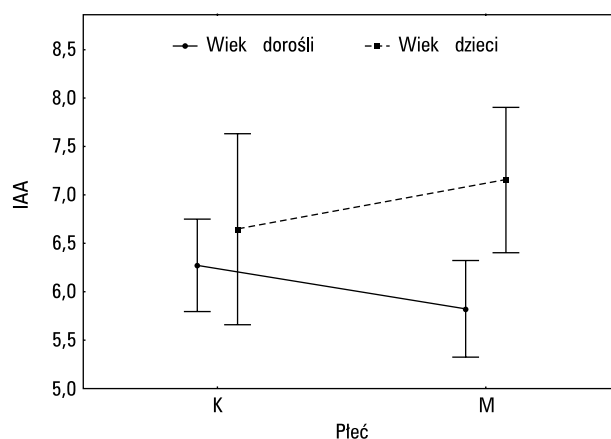
Następnie grupę badaną z podwyższonym mianem przynajmniej jednego przeciwciała analizowano w zależności od płci i wieku, nie stwierdzając istnienia korelacji pomiędzy mianami poszczególnych przeciwciał.

Oceniając wpływ obecności wykładników reakcji humoralnej na stężenie peptydu C, przeanalizowano obecność poszczególnych rodzajów przeciwciał w grupie osób z podwyższonym stężeniem tego hormonu w surowicy krwi. U 7 osób (31,8%) ze stężeniem peptydu C powyżej 2,9 ng/ml wykazano podwyższone miano przynajmniej jednego z przeciwciał. U 5 osób hormon ten współwystępował z jednym z przeciwciał: u 3 z anti-GAD, a u 2 z IAA. U jednej osoby z dwoma przeciwciałami: anti-GAD i IAA oraz u jednej osoby z trzema: z anti-GAD, IAA i anti-IA2.

Kolejną analizą była ocena zachowania się stężenia peptydu C względem przeciwciał. Wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem tego hormonu a aktywnością IAA ($r = 0,282$; $p < 0,002$), przy braku istotnych korelacji z innymi markerami immunologicznymi (ryc. 1).

W grupie 90 krewnych I stopnia u 26 osób (28,88%) stwierdzono podwyższony BMI: 20 osób miało nadwagę, a 6 BMI powyżej 30 kg/m². Analizując wartości BMI pomiędzy grupami, wykazano nieznacznie wyższe jego wartości w grupie badanej w porównaniu z kontrolną, jednak nieistotne statystycznie. Analiza płci nie wykazała również znaczących różnic pomiędzy grupą mężczyzn i kobiet. Natomiast w grupie kontrolnej nie wykazano wartości BMI powyżej 25 kg/m².

Następnie oceniono zależność pomiędzy stężeniem peptydu C a wartością wskaźnika BMI. Siedmiu osobom z BMI powyżej 25 kg/m² towarzyszyło podwyższone stężenie peptydu C w surowicy krwi, nie wykazując jednak istotności statystycznej. Natomiast pozostałych



Rycina 2. Analiza zależności stężenia IAA od wieku i płci
Figure 2. Analysis of dependence of IAA titre from age and sex

15 krewnych I stopnia z peptydem C powyżej 2,9 ng/ml należało do grupy ze wskaźnikiem masy ciała poniżej 25 kg/m² i również u tych osób nie zaobserwowano istotności statystycznej pomiędzy badanymi parametrami. Nie stwierdzono także istnienia korelacji pomiędzy BMI a ocenianymi wskaźnikami immunologicznymi.

Kolejną analizą było określenie zależności pomiędzy wartościami glikemii na czczo a stężeniem peptydu C, nie obserwując istotności statystycznej, jak również korelacji pomiędzy badanymi parametrami.

Następnym etapem była analiza markerów immunologicznych i metabolicznych z jednoczesnym porównaniem zależności wieku i płci. Zaobserwowano istotne różnice wybranych parametrów u dzieci płci męskiej w porównaniu z pozostałymi osobami z badanej grupy. U chłopców istotnie wyższe było miano przeciwciał anti-GAD oraz IAA (ryc. 2), jednocześnie wyższe było również stężenie peptydu C.

Dyskusja

W pracy przeanalizowano stężenie peptydu C w zależności do obecności markerów odpowiedzi humoralnej oraz wybranych cech klinicznych cukrzycy u krewnych I stopnia osób chorych na cukrzycę typu 1.

W 1967 roku Steiner i wsp. po raz pierwszy opisali rozszczepianie się cząsteczki proinsuliny na 2 cząsteczki: dwułańcuchową insulinę i jednołańcuchowy polipeptyd łączący (*connecting peptide*), zwany peptydem C [6]. Bezpośrednio po odkryciu peptydu C rozpoczęto intensywne badania nad jego strukturą, metabolizmem i aktywnością biologiczną [7–10].

Ocena stężenia tego hormonu, jako markera metabolicznego, była przyczyną wielu kontrowersji, wydaje się jednak stanowić ważny czynnik prognostyczny ryzyka rozwoju cukrzycy typu 1 [1, 11].

Z jednej strony postępujący proces destrukcji komórek β prowadzi do upośledzenia sekrecji insuliny, a co za tym idzie również do obniżenia stężenia peptydu C w surowicy krwi. Uważa się, że w miarę postępu choroby, stężenie tego hormonu ulega stopniowemu obniżaniu [12]. Jak wynika z piśmiennictwa, stężenie peptydu C u osób z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 1 jest wyraźnie zróżnicowane [13, 14]. U około 30% z rozpoznaną cukrzycą typu 1 [15], a według innych danych nawet u 55%, stężenie peptydu C mieści się w granicach normy, co nie zabezpiecza jednak przed hiperglikemią [16]. Bonfanti i wsp. wykazali przejściowy wzrost wydzielania tego hormonu w pierwszym półroczu po ujawnieniu się cukrzycy typu 1 [17]. Autorzy niniejszej pracy nie zaobserwowali u żadnej osoby zarówno z grupy badanej, jak i grupy kontrolnej, obniżonych stężeń peptydu C w surowicy krwi. Natomiast u 22 krewnych I stopnia (24,44%) stwierdzili podwyższone jego wartości. Teoretycznie, podwyższonym stężeniom peptydu C powinny towarzyszyć niskie wartości glikemii, jednak u wszystkich badanych stwierdzono prawidłowe stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej. Biorąc pod uwagę brak klinicznych objawów cukrzycy wśród badanych i prawidłowe wartości glikemii, podwyższone stężenia peptydu C prawdopodobnie można traktować jako czynnik opóźniający wystąpienie klinicznych cech jawnej cukrzycy.

Ponadto, jak podaje piśmiennictwo, istnieje związek pomiędzy stężeniem tego hormonu i wiekiem [18, 19]. Według wielu autorów, niższe stężenia peptydu C, a także szybsze obniżanie się jego wartości, były obserwowane u dzieci chorych na cukrzycę. Interesującego spostrzeżenia dokonali Bonfanti i wsp., którzy zaobserwowali wyższe stężenia peptydu C u pacjentów, u których kliniczne objawy cukrzycy typu 1 wystąpiły po okresie dojrzewania, w porównaniu z chorymi będącymi jeszcze przed okresem dojrzewania [20]. Wykazali oni również znacząco niższe stężenia peptydu C u chorych na cukrzycę typu 1 zdiagnozowaną przed 5. rokiem życia [17]. Wynikać to może z mniejszej całkowitej ilości komórek β u dzieci, gorszej zdolności ich regeneracji, jak również wskazywać może na udział insulinooporności w kształtowaniu się zależności pomiędzy stężeniem tego hormonu a wiekiem zachorowania na cukrzycę typu 1 (niższą insulinoopornością u młodszych osób i/lub większą insulinoopornością u osób starszych). W badaniu przeprowadzonym przez autorów niniejszej pracy 22 osoby z podwyższonym stężeniem peptydu C to osoby powyżej 18. roku życia, co również może tłumaczyć uzyskanie wyższych średnich stężeń tego hormonu w surowicy krwi. W badaniach kilku autorów wykazano zależność pomiędzy wielkością sekrecji peptydu C a płcią. Zaobserwowano znamienne wyższe stężenia w grupie kobiet w porów-

naniu z grupą mężczyzn. Różnice w insulinosekrecji w obu tych grupach związane były najprawdopodobniej z odmiennym statusem hormonalnym oraz różną wrażliwością tkanek na insulinę [21, 22]. Z jednej strony potwierdzenie tej tezy autorzy niniejszej pracy znaleźli również w swoich badaniach, obserwując większy odsetek kobiet z podwyższonymi stężeniami peptydu C, nie były to jednak wyniki istotne statystycznie. Z drugiej strony, analiza wieloczynnikowa wykazała istotnie wyższe stężenia tego hormonu u chłopców. Istnieją również doniesienia, w których nie wykazano związku między stężeniem tego hormonu a płcią [23].

Analizując czynniki wpływające na stężenie peptydu C, nie można pominąć oceny parametrów immunologicznych. Obecność podwyższonego miana przeciwciał uznaje się bowiem za ważny wykładnik procesu autoimmunologicznego prowadzącego do niszczenia komórek β wysp trzustkowych. Doniesienia w piśmiennictwie na temat związku pomiędzy obecnością przeciwciał a stężeniem peptydu C są również niejednoznaczne. Badania Komulainena i wsp. [24], Petersena i wsp. [25] oraz Decocheza i wsp. [26] potwierdziły istnienie zależności pomiędzy obecnością przeciwciał a zmniejszeniem stężenia peptydu C. Natomiast badania przeprowadzone przez Batstra i wsp. [27] oraz Sabbah i wsp. sugerują brak wpływu obecności immunoglobulin na stężenie tego hormonu [28]. W obserwacji przeprowadzonej przez autorów niniejszej pracy 7 krewnych (31,8%) z podwyższonym stężeniem peptydu C powyżej 2,9 ng/ml miało podwyższone miano przynajmniej jednego z przeciwciał. U 5 z nich podwyższonemu stężeniu peptydu C towarzyszyła obecność jednego z przeciwciał, u jednej osoby dwóch przeciwciał oraz u jednej trzech. Autorzy niniejszej pracy nie wykazali jednak różnic w stężeniu tego hormonu w zależności od liczby obecnych autoprzeciwciał. Podobne wyniki opisali Ludvigsson i wsp. [29]. Jednocześnie, autorzy tego artykułu stwierdzili dodatnią korelację pomiędzy stężeniem peptydu C i przeciwciałami przeciwinulinowymi. Natomiast Sabbah i wsp. zaobserwowali wyższe stężenia peptydu C w momencie rozpoznania cukrzycy u dzieci bez przeciwciał, w porównaniu z chorymi posiadającymi co najmniej trzy przeciwciała [28].

Niewątpliwie istnieje zależność między liczbą wykrytych przeciwciał, ich mianem oraz wiekiem badanej osoby a ujawnieniem się klinicznej postaci choroby [30]. Obserwowany w badaniu przeprowadzonym przez autorów niniejszej pracy starszy wiek krewnych (śr. wieku $33,1 \pm 15,48$ roku) wraz z podwyższonymi stężeniami peptydu C, pomimo obecności parametrów immunologicznych predysponujących do rozwoju cukrzycy typu 1, wydaje się stanowić korzystny czynnik prognostyczny, być może opóźniający ujawnienie się

klinicznych objawów choroby. Można też wnioskować, że przewlekła, tocząca się skrycie w okresie *prediabetes* autoimmunologiczna reakcja przeciw wyspowa, doprowadzająca w efekcie do wystąpienia objawów klinicznych cukrzycy typu 1, nie ulega wygaszeniu po tym okresie, lecz jej wpływ na poziom zachowanej insulinosekrecji w pełni ujawnia się dopiero w dalszym przebiegu choroby. Różny przedział wiekowy badanych nie pozwala w pełni na porównanie wyników i wymaga dalszej obserwacji tej grupy osób. Ustalenie tych zależności możliwe będzie po przeprowadzeniu dalszych prospektywnych badań w tej grupie osób.

Wnioski

1. Wzrost stężenia peptydu C na czczo u zdrowych krewnych I stopnia chorych na cukrzycę typu 1 może świadczyć o kompensacyjnym wzroście czynności wydzielniczej komórek β trzustki u tych osób.
2. Obecność podwyższonego stężenia peptydu C oraz dodatniego miana przeciwciał IAA, przy braku klinicznych objawów cukrzycy typu 1, prawdopodobnie stanowi czynnik prognostyczny, mogący opóźnić ujawnienie się klinicznych objawów choroby.

Piśmiennictwo

1. Knip M, Vahasalo P, Karjalainen J i wsp. Natural history of preclinical IDDM in high risk siblings. *Diabetologia* 1994; 37: 388–393.
2. Green A. The EURODIAB studies on childhood diabetes 1988–1999. *Diabetologia* 2001; 44 (supl. 3): B1–B2.
3. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001; 358: 221–229.
4. Schatz D, Cuthbertson D, Atkinson M i wsp. Preservation of C-peptide secretion in subjects at high risk of developing type 1 diabetes mellitus — a new surrogate measure of non-progression? *Pediatric Diabetes* 2004; 5: 72–79.
5. Zmysłowska A, Szadkowska A, Andrzejewski W. i wsp. Uwarunkowania stężenia peptydu C w pierwszym roku klinicznie jawnej cukrzycy typu 1 u dzieci. *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego* 2004; 10: 103–111.
6. Steiner DF, Oyer PE. The biosynthesis of insulin and probable precursor of insulin by a human islet cell adenoma. *Proc Nat Acad Sci* 1967; 57: 73–80.
7. Steiner DF. On the role of the proinsulin C-peptide. *Diabetes* 1978; 27 (supl. 1): 145–148.
8. Polonsky K, Jaspán J, Pugh W. i wsp. Metabolism of C-peptide in the dog in vivo demonstration of the absence of hepatic extraction. *J Clin Invest* 1983; 72: 1114–1123.
9. Nordquist L., Johansson M. proinsulin C-peptide: friend or foe in the development of diabetes-associated complications? *Vascular Health and Risk Management* 2008; 4: 1283–1288.
10. Hills CE, Brunskill NJ. Cellular and physiological effects of C-peptide. *Clin Sci* 2009; 116: 565–574.
11. Panero F, Novelli G, Zucco Ch i wsp. Fasting plasma C-peptide and micro- and macrovascular complications in a large clinic-based cohort of type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009; 32: 301–305.
12. Sosenko J, Palmer J, Rafkin-Mervis L i wsp. Glucose and C-peptide changes in the perionset period of type 1 diabetes in the diabetes prevention trial-type 1. *Diabetes Care* 2008; 31: 2188–2192.
13. Sosenko J, Palmer JP, Greenbaum CJ i wsp. Patterns of metabolic progression to type 1. Diabetes in the diabetes prevention trial-type 1. *Diabetes Care* 2006; 29: 643–649.
14. Marnier B, Agner T, Binder C i wsp. Increased reduction in fasting C-peptide is associated with islet cell antibodies in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1985; 24: 875–878.
15. Bodalski J, Zmysłowska A, Andrzejewski W i wsp. Stężenie peptydu C a remisja kliniczna w pierwszym roku trwania klinicznie jawnej cukrzycy typu 1 u dzieci. *Przeegl Pediatr* 2003; 33: 149–152.
16. Tom C, Lanbdin-Olsson M, Lemmark A i wsp. Combinations of beta cell specific autoantibodies at diagnosis of diabetes in young adults reflects different courses of beta cell damage. *Autoimmunity* 2001; 33: 115–118.
17. Bonfanti R, Bazzigaluppi E, Calori G i wsp. Parameters associated with residual insulin secretion during first year of diabetes in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diab Med* 1998; 15: 844–846.
18. Petrone A, Galgani A, Spoletini M i wsp. Residual insulin secretion at diagnosis of type 1 diabetes is independently associated with both, age of onset and HLA genotype. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21: 271–275.
19. Sherry NA, Tsai EB, Herold KC. Natural History of beta-cell function in type 1 diabetes. *Diabetes* 2005; 54 (supl. 2): S32–S39.
20. Bonfanti R, Boggetti E, Meschi F i wsp. Residual beta-cell function and spontaneous clinical remission in type 1 diabetes mellitus: the role of puberty. *Acta Diabetol* 1998; 35: 91–95.
21. Schiffrin A, Suissa S, Poussier PH i wsp. Prospective study of predictors of beta-cell survival in type 1 diabetes. *Diabetes* 1988; 37: 920–924.
22. Lindholm E, Hallengren B, Agardh CD. Gender differences in GAD antibody-positive diabetes mellitus in relation to age at onset, C-peptide and other endocrine autoimmune diseases. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20: 158–164.
23. Ortqvist E, Falomi A, Scheynius A i wsp. Age governs genderdependent islet cell autoreactivity and predicts the clinical course in childhood IDDM. *Acta Pediatr* 1997; 86: 1166–1171.
24. Komulainen J, Knip M, Lounamaa R i wsp. Poor beta-cell function after the clinical manifestation of type 1 diabetes in children initially positive for islet cell specific autoantibodies. The Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabet Med* 1997; 14: 532–537.
25. Petersen JS, Dyrberg T, Karisen AE i wsp. Glutamic acid decarboxylase (GAD 65) autoantibodies in prediction of beta-cell function and remission in recent-onset IDDM after cyclosporin treatment. The Canadian-European Randomized Control Trial Group. *Diabetes* 1994; 43: 1291–1297.
26. Decochez K, Keymeulen B, Somers G i wsp. The Belgian Diabetes Registry. Use of an islet cell antibody assay to identify type 1 diabetic patients with rapid decrease in C-peptide levels after clinical onset. *Diabetes Care* 2000; 23: 1072–1077.
27. Batstra MR, Pina M, Quan J i wsp. Fluctuations in GAD65 antibodies after clinical diagnosis of IDDM in young children. *Diabetes Care* 1997; 20: 642–644.
28. Sabbah E, Savola K, Kulmala P i wsp. Diabetes-associated autoantibodies in relation to clinical characteristics and natural course in children with newly diagnosed type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999; 84: 1534–1540.
29. Ludvigsson J, Hellstrom S. Autoantibodies in relation to residual insulin secretion in children with IDDM. *S Diabetes Res Clin Pract* 1997; 35: 81–87.
30. Bonifacio E, Genovese S, Braghi S i wsp. Islet autoantibody markers in IDDM: risk assessment strategies yielding high sensitivity. *Diabetologia* 1995; 38: 816–821.