

## Poziom C-peptydu a parametry kliniczne u dzieci z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1

## C-peptide level and clinical parameters in children with new onset type 1 diabetes

<sup>1</sup>Leszek Szewczyk, <sup>2</sup>Robert Piekarski, <sup>2</sup>Anna M. Bury

<sup>1</sup>Wydział Nauk o Zdrowiu WSEI w Lublinie <sup>2</sup>Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej UM w Lublinie

<sup>1</sup>Faculty of Health Science in the University of Economics and Innovation in Lublin <sup>2</sup>Department of Pediatric Endocrinology and Diabetology, Medical University in Lublin

### Słowa kluczowe

cukrzyca typu 1, C-peptyd, HbA1c, kwasica, zapotrzebowanie na insulinę.

### Key words

type 1 diabetes, C-peptide, HbA1c, diabetes ketoacidosis, insulin requirement

### Streszczenie

Ostatnie doniesienia wskazują na plejotropowe znaczenie C-peptydu w cukrzycy typu 1. **Materiał i metody.** Badania dotyczą 47 dzieci w wieku 1–16 lat z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1. Oceniano u nich poziom C-peptydu (met. elektrochemiluminescencji) w relacji do wartości HbA1c, pH krwi oraz zapotrzebowania na insulinę po uzyskaniu wyrównania metabolicznego. **Wyniki.** Wszystkie dzieci miały obniżony poziomy C-peptydu ( $M=0,57+0,29$  ng/ml), podwyższone wartości HbA1c ( $M=12,27 + 2,44\%$ ), część (28%) miała pH krwi  $<7,3$  oraz prawie wszystkie wymagały po wyrównaniu stosowania remisyjnych dawek insuliny ( $M= 0,38+0,29$  j/kg). Uzyskano tylko pozytywną korelację pomiędzy poziomami C-peptydu a pH krwi po przyjęciu do kliniki.

### Abstract

The pleiotropic significance of C-peptide in type 1 diabetes have been indicated in recent reports. **Material and methods.** The study involved 47 children aged 1–16 years with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. The C-peptide level was measured in relation to HbA1c, blood pH, and insulin requirement after metabolic control. **Results.** In all children decreased C-peptide level ( $M = 0.57 + 0.29$  ng/ml) and increased HbA1c level was found ( $M = 12.27 + 2.44\%$ ), in some patients (28%) blood pH was  $< 7.3$  and almost all required remission doses of insulin after first 3 weeks of observation ( $M = 0.38 + 0.29$  j/kg). The only positive correlation was found between C-peptide levels and blood pH investigated in first hours after admission to the clinic.

Endokrynol. Ped. 2017.16.4.61.263-268.

© Copyright by PTEIDD 2017

Pediatr. Endocrinol. 2017.16.4.61.263-268.

© Copyright by PTEIDD 2017

### Wstęp

Ogólnie przyjęte jest, że insulina i C-peptyd są uwalniane symultanicznie z komórek beta i zależy to od poziomu glukozy we krwi. Natomiast C-peptyd nie wywiera wprost wpływu na metabolizm glukozy [1–3]. Uważa się jednak, że oznaczenie C-peptydu jest dobrą metodą do oceny funkcji komórek beta i sekrecji endogennej insuliny [4,5].

Poza rolą C-peptydu jako markera funkcji komórek beta w cukrzycy typu 1 diabetologzy zaczęli doszukiwać się dodatkowej roli C-peptydu jako substancji biologicznie czynnej mającej znaczenie plejotropowe [6–8] m.in. w prewencji powikłań naczyniowych, nerkowych [9–11] jak i możliwości stosowania terapeutycznego razem z insuliną [12,13].

Celem naszych badań było prześledzenie poziomów C-peptydu u dzieci z nowo rozpoznaną

**Tabela I.** Wiek i płeć badanych  
**Table I.** The age and gender of examined patients

Grupa badanych	Wiek (w latach)	Płeć		Liczba dzieci	Procent dzieci
		M	K		
A	1–6	6	6	13	28
B	8–10	8	9	17	36
C	11–16	11	6	17	36

cukrzycą typu 1 w relacji do wartości HbA1c, stopnia kwasicy ketonowej oraz zapotrzebowania na insulinę po uzyskaniu wyrównania metabolicznego.

### Materiał i metody

Badania prowadzone w Klinice Endokrynologii i Neurologii Dziecięcej UM w Lublinie w ramach grantu MNiSW dotyczyły 47 dzieci (20 dziewcząt i 27 chłopców) w wieku 1–16 lat z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 (tab. I). W dniu przyjęcia oznaczano u nich, poza oceną ogólnego stanu zdrowia, poziom kwasicy (pH), wartości HbA1c, ketotesty w moczu i inne parametry kliniczne. Po wyrównaniu metabolicznym oznaczano poziom C-peptydu na czczo (metodą elektrochemiluminescencji) i po obciążeniu glukagonem [14,15]. Po wyrównaniu i ustaleniu dawek insuliny oceniano dobowe zapotrzebowanie na insulinę podawaną zewnętrźnie.

### Wyniki badań

Większość (82%) dzieci znajdowała się w stanie średnio ciężkim z glikemiami od 243 do 1103 mg%

(grupa A – średnio 402,91 mg%, grupa B – 412,92 mg%, grupa C – 414,90 mg%) zbliżonymi w badanych grupach wiekowych. U większości (89%) dzieci ketotesty oceniano na +++/++++.

pH krwi przy przyjęciu do kliniki przedstawiało się różnorodnie, wynosząc średnio 7,36±0,13 (tab. II). Obserwowano mniej stanów głębokiej kwasicy u pacjentów w okresie dojrzewania.

Wartości HbA1c w chwili rozpoznania wahały się od 8,55% do 17,67%, średnio – 12,21±2,44, podobnie w trzech badanych grupach wiekowych (grupa A = 11,59±2,59%, grupa B = 12,14±1,46%, grupa C = 12,77±3,05%), świadcząc o zaawansowaniu trwających od paru miesięcy procesów destrukcji komórek beta trzustki.

Potwierdzają ten fakt obniżone istotnie poniżej normy laboratoryjnej (1,1–4,4 ng/ml) poziomy C-peptydu – średnio = 0,57±0,29 ng/ml. (tab. IV). Zwracają uwagę najniższe poziomy C-peptydu, podobnie według Picardiego [15], w najmłodszej grupie wiekowej. Wcześniejsze badania C-peptydu we krwi i w moczu u dzieci zdrowych wskazują na mieszczące się w normie, ale niższe u młodszych dzieci [16–18] oraz wzrastające od okresu dojrzewania poziomy C-peptydu, wyższe u osób z większą aktywnością fizyczną. Podobnie oznaczenie C-peptydu po stymulacji glukagonem, pomimo że wzrastało prawie dwukrotnie, to jednak u wszystkich dzieci poziom C-peptydu osiągał średnio dolne granice normy laboratoryjnej (grupa A – 1,09

**Tabela II.** pH krwi przy przyjęciu  
**Table II.** Blood pH on admission to hospital

Grupa badanych	Zakres pH krwi	M± SD	Dzieci z pH<7,3 L (%)
A	7,18 – 7,59	7,36±0,13	4 (31)
B	7,02 – 7,49	7,35±0,16	6 (35)
C	7,08 – 7,45	7,38±0,19	3 (18)

**Tabela III.** C-peptyd w badanych grupach  
**Table III.** C-peptide level in the evaluated group of patients

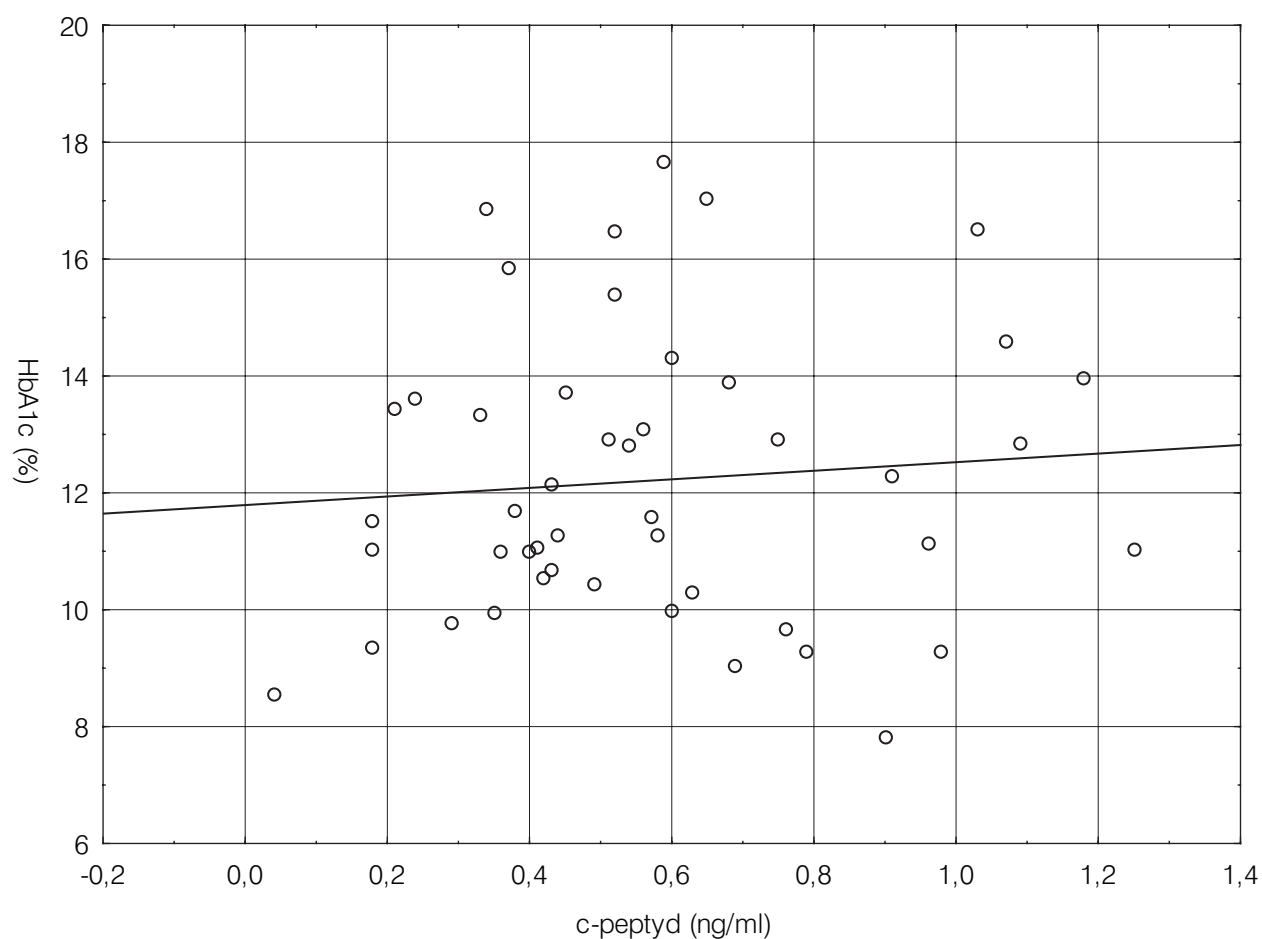
Grupa badanych	Poziom c-peptydu (ng/ml)
A	0,38 ± 0,16
B	0,63 ± 0,30
C	0,66 ± 0,29

**Tabela IV.** Zapotrzebowanie na insulinę j/kg m. c. / db  
**Table IV.** Insulin requirement of examined patients

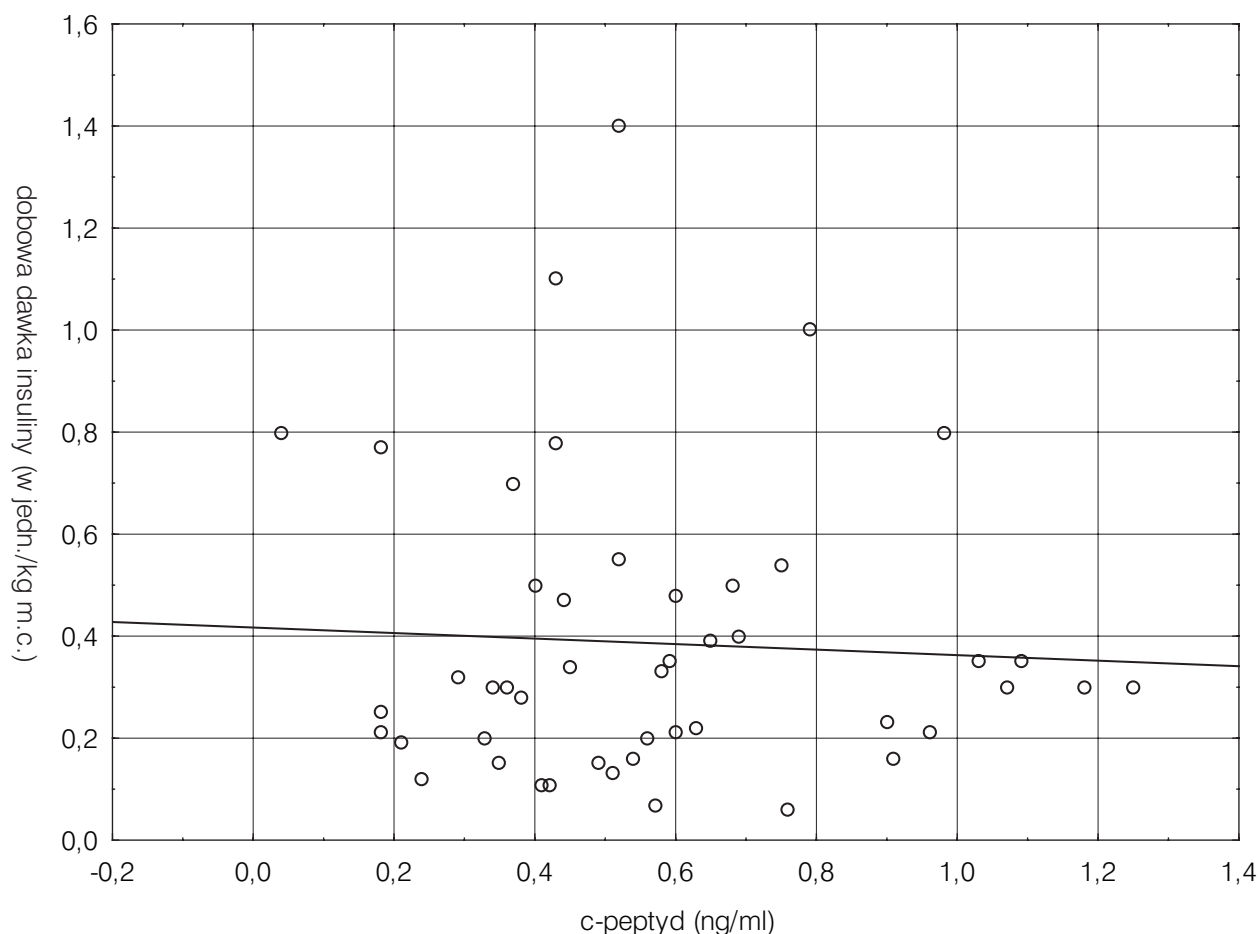
Grupa badanych	Zakres zapotrzebowania na insulinę	M
A	0,11–0,78	0,41
B	0,06–0,54	0,12
C	0,07–1,1	0,48

ng/ml, grupa B – 1,19 ng/ml, grupa C – 1,04 ng/ml), tylko w jednym przypadku uzyskując poziom 1,90 ng/ml. Świadczy to oczywiście o znacznej dysfunkcji komórek beta i niedostatecznej syntezie insuliny.

Próby korelacji poziomu C-peptydu z wartościami HbA1c wypadły negatywnie ( $r = 0,09$ ,  $p = 0,56$ , pomimo że wszystkie dzieci miały obniżone poziomy C-peptydu i równocześnie podwyższone wartości HbA1c (ryc. 1). Natomiast stwierdzono korelacje pomiędzy poziomami C-peptydu a zachowaniem się pH dzieci z cukrzycą typu 1 ( $r = 0,3$ ,  $p = 0,03$ ) (ryc. 2). Te zależności wydają się potwierdzać, że zaawansowanie zaburzeń metabolicznych wypływa ze stopnia niewydolności sekrecyjnej komórek beta. Wartości remisyjne, wynoszące średnio  $0,38 \pm 0,29$  j/kg, osiągnięto po uzyskaniu względnego wyrównania metabolicznego (ok. 2 tyg.) i ustaleniu zapotrzebowania dzieci na insulinę (tab. IV).



**Ryc. 1.** Korelacja poziomu c-peptydu z HbA1c  
**Fig. 1.** The correlation between C-peptide and HbA1c level

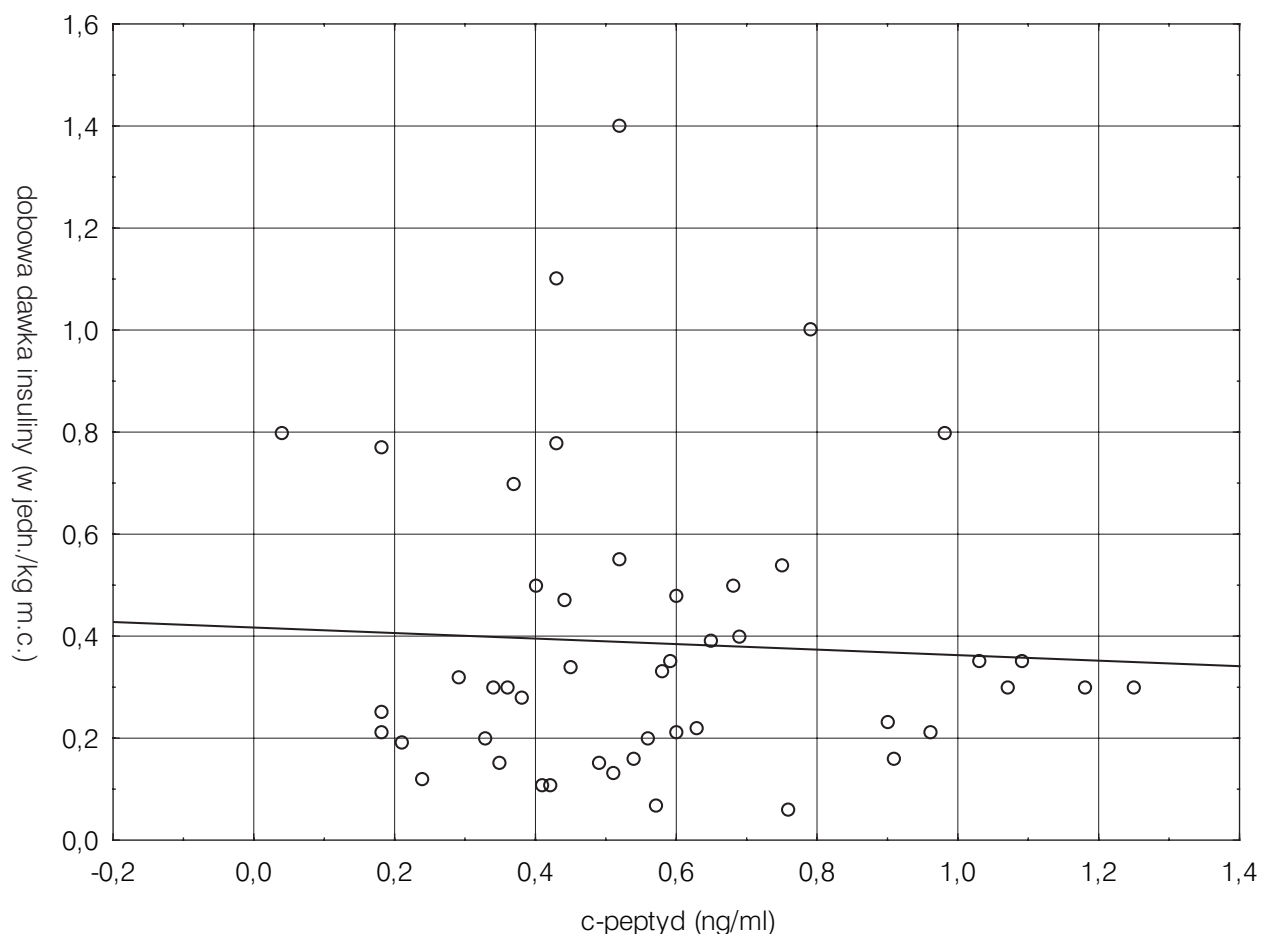


**Ryc. 2.** Korelacja poziomu C-peptydu z pH krwi  
**Fig. 2.** The correlation between C-peptide and blood pH

Próba korelacji poziomu C-peptydu z zapotrzebowaniem na insulinę poszczególnych dzieci nie wykazała istotnych zależności ( $r=0,08$ ,  $p=0,58$ ), być może wynika to z równocześnie niskich poziomów C-peptydu i niskich zapotrzebowań remisyjnych na insulinę, co może sugerować przetrwałość funkcji części komórek beta i pomimo pełnoobjawowej cukrzycy po intensywnej insulinoterapii i wyrównaniu metabolicznym daje szansę na utrzymanie jak najdłużej remisyjnych dawek insuliny. Jednak badania dotyczące poziomu C-peptydu u dzieci z cukrzycą typu 1 w ciągu roku od rozpoznania [2, 19] oraz kolejnych lat [4,5, 20–22] z jednej strony wskazują, że w ciągu roku obniża się aktywność trzustki, zwłaszcza u młodszych dzieci, wyłączając te przyjmujące analogi vit. D (23), a u innych pacjentów utrzymywanie się niskich poziomów C-peptydu w zależności od różnych czynników, tj. BMI, wysiłku fizycznego,

obecności autoprzeciwciał czy zapotrzebowania na insulinę.

Panuje na ogół zgodność, co potwierdzają nasze obserwacje, że najmniej wydolna czynność komórek beta dotyczy najmłodszych dzieci. Łatwiej się u nich wyczerpuje ich aktywność sekrecyjna. Stanowią więc grupę ryzyka pojawiania się późnych powikłań, co wydaje się niepokojące ze względu na wzrastającą grupę małych dzieci, u których jest rozpoznawana cukrzyca typu 1. To też przynajmniej w tej grupie warto monitorować poziomy C-peptydu jako biomarkera powikłań, a także włączyć, jeśli będzie to możliwe do skojarzonej terapii biologiczną aktywnie substancję, jaką jest C-peptyd.



**Ryc. 3.** Korelacja poziomu C-peptydu z dobową dawką insuliny  
**Fig. 3.** The correlation between C-peptide and daily insulin dose

## Wnioski

1. U wszystkich dzieci z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 stwierdza się obniżone poziomy C-peptydu, zwłaszcza w grupie najmłodszych.

2. Obniżony poziom C-peptydu koreluje z tendencjami do kwasicy (pH krwi).

3. Optymizmem napawa fakt, że wdrożenie właściwej insulinoterapii pozwoli na uruchomienie resztkowej produkcji insuliny i C-peptydu i ustalenie remisyjnych dawek insuliny.

## Piśmiennictwo / References

1. Forst T, Rave K., Pluetaner A. et al.: Effect of C-peptide on glucose metabolism in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2002;25, 1096-1097.
2. Ludvigsson J., Carlson A., Deli A. et al: Decline of C-peptide during of the first year after diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2013;100, 203-209.
3. Yosten G.L.C., Kolar G.R.: The physiology of proinsulin C-peptide: unanswered questions and proposed model. *Physiology*, 2015;30, 327-332.
4. Davis A.K., Du Bose S.N., Haller M. et al.: Prevalence of detectable C-peptide according to age at diagnosis and duration of type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2015;38, 476-481.
5. Hwang J.W., Kim M. S., Lee D.Y.: Factors associated with C-peptide levels after diagnosis in children with type 1 diabetes mellitus. *Chonnam. Med. J.*, 2017;53, 216-222.
6. Usarek M., ryła J.: Pleiotropic action of proinsulin C-peptide. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2012;66, 135-145.

7. Ludvigsson J.: C-peptide in diabetes diagnosis and therapy. *Front. Biosci.*, 2013;5, 214-223.
8. Kuhlreiber W.M., Washer S.L., Hsu E. et al.: Low levels of C-peptide have clinical significance for established type 1 diabetes. *Diabet. Med.*, 2015;32, 1346-1353.
9. Brunskill N. J.: C-peptide and diabetic kidney disease. *J. Med. Intern.*, 2017;281, 41-51.
10. Luppi P., Drain P.: C-peptide antioxidant pathways in beta-cells and diabetes. *J. Med. Intern.*, 2017;281, 7-24.
11. Bhatt M. P., Lim Y.C., Ha K.S.: C-peptide replacement therapy as an emerging strategy for preventing diabetic vasculopathy. *Cardiovasc.Res.* 2014, 104, 234-44.
12. Yosten G. L., Maric-Bilkan C., Luppi P., Wahren J.: Physiokological effects and therapeutic potential of proinsulin C-peptide. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2014;307, E955-968.
13. Wahren J., Larsson C.: C-peptide new findings and therapeutic possibilities. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2015;107, 309-319.
14. Leighton E., Sainsbury C.A., Jones G.C.: A practical review of C-peptide testing in diabetes. *Diabetes Ther.*, 2017;8, 475-487.
15. Picardi A., Visalli N., Lauria A. et al.: Metabolic factors affecting residual beta cell function assessed by C-peptide secretion in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Horm. Metab. Res.*, 2006;38, 668-672.
16. Ratzman K.P., Strese J., Kohnert K.D. et al.: Age-dependent relationship of fasting C-peptide concentration and insulin secretion in non-obese subjects with normal glucose tolerance. *Exp. Clin. Endocrinol.*, 1986;88, 57-83.
17. Wallensteen M., Persson B., Dahlquist G.: The urinary C-peptide excretion in normal healthy children. *Acta Paediatr. Scand.*, 1987;76, 82-86.
18. Huus K., Akerman L., Raustorp A., Ludvigsson J.: Physical activity, blood glucose and G-peptide in healthy school-children – a longitudinal study. *Endocrinol. Metab.*, 2016;31, 275-276.
19. Zmysłowska A., Szadkowska A., Andrzejewski W. et al.: Factors affecting C-peptide level during the first year of type 1 diabetes in children. *Endokrynol. Diabetol. Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego*, 2004;10, 103-111.
20. Barker A., Lauria A., Schloot N. et al.: Age-dependent decline of beta-cell function in type 1 diabetes after diagnosis a multicentre longitudinal study. *Diabetes Obes. Metab.*, 2014;16, 262-267.
21. Hao W., Gitelman S., Di Meglio L.A. et al.: Fall in C-peptide during first 4 years from diagnosis of type 1 diabetes: variable relations to age, HbA1c and insulin dose. *Diabetes Care*, 2016;39, 1664-1670.
22. Uno S., Imagawa A., Kozawa J. et al.: Complete loss of insulin secretion capacity in type 1A diabetic patients during long-term follow-up. *J. Diabetes Investig.*, 2017 Oct.;16.
23. Szewczyk L., Piekarski R.: Stopień autoimmunizacji i dysfunkcji komórek beta u dzieci z cukrzycą typu 1 po roku stosowania analogu witaminy D3. *Endokrynol. Pediatr.*, 2010;9, 19-24.