

## Η βασική εκκριτική εφεδρεία του παγκρέατος στην ταυτοποίηση του διαβήτη τύπου 2

**Α.Ν. Δημητσίκογλου**  
**Ε. Ψωμά-Τσίτρου**  
**Λ. Κωνσταντινίδου**  
**Κ. Σαμαρτζίδης**  
**Κ. Γεωργηφένδης**  
**Ν. Δημητσίκογλου**

### Περίληψη

Στη μελέτη ελέγχεται η αξία του προσδιορισμού του C-πεπτιδίου νηστείας του πλάσματος (C-p) στην ταυτοποίηση του διαβήτη τύπου 2 και τη διάκρισή του από άλλους τύπους διαβήτη, καθώς και στον ορθολογικό υπολογισμό των θεραπευτικών απαιτήσεων σε ινσουλίνη. Με μέθοδο χημειοφωταύγειας μετρήθηκε το C-p σε 750 κλινικά τύπου 2 διαβητικούς (ταξινομημένους ανα 250 σε παχύσαρκους, υπέρβαρους και λεπτόσωμους), καθώς και σε 120 διαβητικούς «τύπου 1,5» (LADA) και σε 35 διαβητικούς τύπου 1. Εφ' όσον η διάρκεια του διαβήτη ήταν περίπου ίδια, το C-p στους διαβητικούς τύπου 2 βρέθηκε πολύ υψηλότερο απ' όσον στους «τύπου 1,5» (LADA), και σ' αυτούς πολύ υψηλότερο απ' όσον στους τύπου 1, έτσι ώστε να είναι δυνατή η διακριτή ταυτοποίηση των διαφόρων τύπων, με βάση την τιμή του C-p μόνο. Το C-p βρέθηκε υψηλότερο στους παχύσαρκους και υπέρβαρους τύπου 2 διαβητικούς σε σχέση με τους λεπτόσωμους. Η διάρκεια του διαβήτη ήταν ο κύριος παράγοντας, εκτός από τον τύπο του διαβήτη και το δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index, BMI) του ασθενή, που επηρέαζε την τιμή του C-p, και μάλιστα τόσο, ώστε διαβητικοί τύπου 2 με μεγάλη διάρκεια διαβήτη να προσομοιάζουν τους διαβητικούς «τύπου 1,5» (LADA), και αυτοί με πολύ μεγάλη διάρκεια διαβήτη να προσομοιάζουν ακόμη και τους διαβητικούς τύπου 1 με μικρή διάρκεια του διαβήτη τους. Βρέθηκαν αρκετοί λεπτόσωμοι ινσουλινοπενικοί διαβητικοί τύπου 2, αλλά ελάχιστοι ινσουλινοπενικοί παχύσαρκοι ή υπέρβαροι. Συμπεραίνουμε ότι ο προσδιορισμός του C-p είναι χρήσιμος στη διακριτή ταυτοποίηση και ταξινόμηση των τύπων του διαβήτη, ειδικά σε οριακές και αμφιλεγόμενες περιπτώσεις, καθώς και στον ορθολογικό υπολογισμό των θεραπευτικών απαιτήσεων σε ινσουλίνη των διαβητικών τύπου 2 (αν, τότε και πόση).

### Εισαγωγή

Παρά το γεγονός ότι ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι γνωστός για περισσότερα από 2000 χρόνια<sup>1</sup>, και η διάκριση σε δυο τύπους του καθιερωμένη εδώ και 65 περίπου χρόνια<sup>3</sup>, ούτε η ταξινόμησή του, ούτε η ονοματολογία των τύπων του – αλλά ούτε και αυτά ακόμη τα διαγνωστικά του κριτήρια – δεν έχουν οριστικοποιηθεί αμετάκλητα μέχρι σήμερα. Η ταξινόμηση του 1979<sup>3</sup> – 1980<sup>4</sup>, σήμερα τελεί υπό αναθεώρηση<sup>5</sup> και η ονοματολογία των θεμελιωδών τύπων του διαβήτη άλλαξε από “νεανικός” και “των

**Διαβητολογικό Ιατρείο και**  
**Βιοχημικό Εργαστήριο**  
**Νοσοκομείου Σερρών**

ενήλικων” σε “ινσουλινεξαρτώμενος” και “μη ινσουλινεξαρτώμενος” και αργότερα σε “τύπος 1” και “τύπος 2”, ενώ πρόσφατα προτείνεται για τον τύπο 1 και η διευκρίνιση “αυτοάνοσος” η “άλλης αιτιολογίας”<sup>5</sup>. Το αυτοάνοσιο όμως στοιχείο δεν περιορίζεται στον τύπο 1 μόνο, αφού διαπιστώνεται και στον “τύπο 1,5” (LADA, Latent Autoimmune Diabetes in Adults, Λανθάνων Αυτοάνοσος Διαβήτης στους Ενήλικες)<sup>6,7</sup>. Διαπιστώνεται ακόμη – και αναγνωρίζεται ως ιδιαίτερη οντότητα όλο και περισσότερο – ότι πολλές περιπτώσεις στους ενήλικες που κατά τα πρώτα λίγα χρόνια της κλινικής τους πορείας μιμούνται το διαβήτη τύπου 2, αποτελούν στην πραγματικότητα διαβήτη τύπου 1 βραδείας εισβολής (slow-onset type 1 diabetes)<sup>8,9</sup>. Οξεία εισβολή με διαβητική κετο-οξέωση (τυπική για τον τύπο 1) σε ενήλικες Αφρικανο-Αμερικανούς του Flatbush (New York), αντίστροφα, ακολουθείται στη συνέχεια από κλινική διαδρομή που είναι συμβατή με τη διάγνωση ήπιου διαβήτη τύπου 2 (διαβήτη Flatbush)<sup>10</sup>, ενώ παράλληλα γνήσιος διαβήτης τύπου 2 διαπιστώνεται σε Μεξικανο-Αμερικανούς έφηβους<sup>11</sup>. Είναι φανερό ότι οι παραπάνω αναθεωρήσεις της ταξινόμησης, καθώς και οι διαρκείς αναγνωρίσεις “μη δυνάμενων” να ταξινομηθούν και αμφιλεγόμενων ή οριακών περιπτώσεων αντανακλούν ελλείψεις και ανεπάρκειες στην κατανόηση της πλήρους αιτιολογίας του διαβήτη, την στήριξη για την ταξινόμηση στην παρατήρηση του φαινότυπου μόνο, καθώς και τη σημειωθείσα εν τω μεταξύ πρόοδος. Ήδη γίνεται δεκτή μία νέα προταθείσα αιτιολογική ταξινόμηση<sup>5</sup> και φαίνεται πολύ πιθανό ότι θ’ ακολουθήσουν και άλλες σε λίγα χρόνια.

Ο ΣΔ εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια, τόσο όσο αφορά τη γενετική προδιάθεση, τη διαθέσιμη ενδογενή παραγωγή ινσουλίνης (ΕΠΙ) και τις λοιπές βιοχημικές ανωμαλίες, την παθογένεση και το ρόλο παραγόντων του περιβάλλοντος, τόσο και όσο αφορά την κλινική εμφάνιση και πορεία, τους βιολογικούς δείκτες και τις θεραπευτικές απαιτήσεις. Φαίνεται λογικό ότι η πλήρης κατάργηση της λειτουργίας των β-κυττάρων σχετίζεται με ΣΔ διαφορετικό από εκείνο της μερικής μόνο έκπτωσης ή της διατήρησής της σχεδόν ακεραίας, ή – ακόμη και – του εξαναγκασμού της σε υπερβολική λειτουργία, και ότι η θεραπευτική αντιμετώπιση στην κάθε περίπτωση πρέπει να είναι διαφορετική. Υπ’ αυτή την έννοια, ο ρόλος της διαθέσιμης ΕΠΙ φαίνεται να είναι κεντρικός. Σήμερα πλέον, τείνει να γίνει κοινή συνείδηση στους διαβητολόγους ότι ο ΣΔ

δεν είναι μία, ούτε καν δύο νόσοι, αλλά ένα ευρύ φάσμα διαταραχών, από την απόλυτη ινσουλινοπενία μέχρι την υπερινσουλιναϊμία<sup>1,5,6</sup> και όλες τις μεταξύ τους ενδιάμεσες διαβαθμίσεις, σ’ όλες τις περιπτώσεις του οποίου η αδυναμία ορθού μεταβολισμού της γλυκόζης αποτελεί το κοινό γνώρισμα.

Οι τύποι και οι υπότυποι του ΣΔ είναι περισσότεροι του ενός, οι διαβαθμίσεις στον καθένα απ’ αυτούς πολύ περισσότερες, και τα προβλήματα ταυτοποίησης και ταξινόμησής του στην καθ’ ημέρα πράξη συχνά και δυσεπίλυτα. Αν και υπάρχει ελάχιστη αμφιβολία για τον τύπο του ΣΔ σ’ ένα παιδί 10 ετών ή σ’ ένα παχύσαρκο 60 ετών, η ταξινόμηση δεν είναι εύκολη σ’ όλες τις περιπτώσεις και ειδικά όσο αυξάνεται η ηλικία εμφάνισής του πέρα από τα 30 έτη, όσο μικρότερος είναι ο δείκτης μάζας του σώματος (Body Mass Index, BMI) και, βέβαια, στις οριακές και αμφιλεγόμενες περιπτώσεις. Το πρόβλημα περιπλέκεται ακόμη περισσότερο τα τελευταία χρόνια με την εμφάνιση διαβήτη τύπου 2 σε όλο και μικρότερη ηλικία<sup>6</sup>, ακόμη και σε έφηβους. Η ανάγκη ταυτοποίησης του τύπου και της διαβάθμισης του διαβήτη ενός εκάστου διαβητικού, επομένως, προβάλλει επιτακτική και το κριτήριο της διαθέσιμης ΕΠΙ σε κάθε μία περίπτωση ενδέχεται ν’ αποδειχθεί πιο σημαντικό για τη διάκριση και διαβάθμιση των περιπτώσεων, απ’ ότι αρχικά θεωρήθηκε. Η εκτίμηση της υπολειμματικής λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος επομένως, μπορεί να αποδειχθεί γενικά χρήσιμη, τόσο για την ταυτοποίηση του τύπου και της διαβάθμισης του διαβήτη του συγκεκριμένου διαβητικού, όσο και για την αξιολόγηση των ποικίλων παραμέτρων που μπορούν να επηρεάζουν τη γλυκαιμική ρύθμιση σε κάθε ένα μεμονωμένο διαβητικό και να υποδεικνύουν τους απαιτούμενους σε κάθε περίπτωση θεραπευτικούς χειρισμούς.

Το αδρανές C-πεπτιδίο (Connecting peptide) παράγεται κατά τον ενζυματικό διαχωρισμό της ινσουλίνης από την προϊνσουλίνη<sup>12-14</sup> και εκκρίνεται από το β-κύτταρο του παγκρέατος στην πυλαία κυκλοφορία παράλληλα και ισομοριακά με την ινσουλίνη<sup>14-16</sup>. Οι τιμές του στο πλάσμα συμβαδίζουν με εκείνες της τελευταίας, τόσο στη βασική (νηστείας), όσο και σε καταστάσεις διέγερσης<sup>14</sup>. Για την εκτίμηση του επίπεδου λειτουργίας των β-κυττάρων, ο προσδιορισμός του C-πεπτιδίου του πλάσματος προσφέρεται περισσότερο από εκείνο της ινσουλίνης διότι το C-πεπτιδίο ελάχιστα μόνο από το ήπαρ και η τυχόν εξωγενώς χορηγούμενη ιν-

σουλίνη δεν εμπλέκεται στον προσδιορισμό του<sup>16-19</sup>. Επιπλέον οι μέθοδοι ανοσοπροσδιορισμού της ινσουλίνης είναι ακατάλληλοι για όσους έχουν αναπτύξει αντισώματα έναντι εξωγενώς χορηγηθείσας ινσουλίνης, ενώ αυτές για το C-πεπτιδίο δεν επηρεάζονται<sup>16-19</sup>.

Τα επίπεδα του διεγερθέντος C-πεπτιδίου του πλάσματος (μετά από ένα standard γεύμα ή ενδοφλέβια χορήγηση γλουκαγόνης) αποτελούν άριστο αντικειμενικό μέτρο του επίπεδου λειτουργίας των β-κυττάρων, αλλά ο προσδιορισμός τους στην καθ' ημέρα πράξη και για τους πολλούς διαβητικούς προσκρούει στις τεχνικές δυσκολίες της διεγερσης. Το βασικό (νηστείας) C-πεπτιδίο, αντίθετα, δεν απαιτεί τους χειρισμούς της διεγερσης και προσδιορίζεται εύκολα.

Στην παρούσα μελέτη γίνεται ο προσδιορισμός του C-πεπτιδίου νηστείας του πλάσματος (C-p) σε διαβητικούς οι οποίοι, με βάση τη μέχρι το χρόνο της μελέτης γνωστή πορεία τους, κρίθηκαν με κλινικά κριτήρια και χωρίς – κατά το δυνατόν – αμφιβολία, ως τύπου 2, και επιχειρείται αναδρομικά η ταυτοποίηση του διαβήτη τύπου 2 με βάση το C-p. Σκοπός της μελέτης είναι ο καθορισμός των ορίων της τιμής του C-p σε διαβητικούς τύπου 2, ώστε να υποβοηθείται η διάκρισή του από τους άλλους τύπους, και η ταξινόμηση του διαβήτη γενικότερα, εκ των προτέρων – με βάση τη διαθέσιμη ΕΠΠ – και όχι εκ των υστέρων (μετά από χρόνια) – με βάση τις θεραπευτικές απαιτήσεις (οι οποίες άλλωστε μπορεί να είναι πολύ αυξημένες, όχι λόγω μειωμένης παγκρεατικής εφεδρείας, αλλά λόγω πτωχής συμμόρφωσης του διαβητικού στο όλο θεραπευτικό πρόγραμμα – διαίτα, σωματική δραστηριότητα, κλπ). Η μελέτη, παράλληλα, συμπληρώνει μία σειρά μελετών στις οποίες προσδιορίζεται το C-p σε ασθενείς με γνωστό τύπο ΣΔ-τύπου 2, τύπου 1 και “τύπου 1,5” (LADA).

Εκτός από την ταυτοποίηση του τύπου του διαβήτη και την ασφαλέστερη, και εκ των προτέρων, ταξινόμηση των διαβητικών με βάση και τις τιμές του C-πεπτιδίου, ένας δεύτερος στόχος των μελετών αυτών είναι ο καθορισμός της παγκρεατικής εφεδρείας – και επομένως και των θεραπευτικών απαιτήσεων σε ινσουλίνη – σε ένα έκαστο διαβητικό, και ειδικά στους διαβητικούς τύπου 2, ώστε να υποδεικνύεται ασφαλέστερα η ακολουθητέα θεραπευτική αγωγή, και ειδικότερα η ανάγκη χορήγησης ή μη ινσουλίνης (ή και ινσουλίνης), πόσης και πότε.

## Ασθενείς και μέθοδοι

### Κριτήρια επιλογής των διαβητικών τύπου 2.

Οι 750 ασθενείς της μελέτης επιλέχθηκαν έτσι ώστε να μη υπάρχει, κατά το δυνατόν, καμία αμφιβολία ότι είναι πράγματι διαβητικοί τύπου 2. Όλοι οι διαβητικοί της μελέτης παρακολουθούνται τακτικά στο διαβητολογικό ιατρείο του νοσοκομείου Σερρών από τη στιγμή της πρώτης αποκάλυψης του διαβήτη τους ή από το 1985 και μετά. Κανένας διαβητικός δε χρειάστηκε (ούτε παροδικά) και δεν πήρε ινσουλίνη κατά τη διάρκεια των πρώτων 10 ετών της (γνωστής) διάρκειας του διαβήτη του (ΔΔ). Μερικοί διαβητικοί με ΔΔ μεγαλύτερη από 10 έτη παίρνουν και ινσουλίνη (ή μόνο ινσουλίνη), αλλά σ' όλους αυτούς προηγήθηκαν 10 ή περισσότερα έτη ικανοποιητικής ρύθμισης με δίαιτα μόνο ή δίαιτα και υπογλυκαιμικά από το στόμα. Για τους ασθενείς με διάρκεια διαβήτη μέχρι το χρόνο της μελέτης (δεύτερο εξάμηνο 1998) μικρότερη από 10 έτη (στους οποίους το προαναφερθέν κριτήριο των 10 ετών χωρίς ανάγκη ινσουλίνης δεν είναι δυνατό να εφαρμοσθεί) η μεγάλη ηλικία εμφάνισης του διαβήτη (πάνω από τα 55 έτη), η ύπουλη εμφάνιση ή η τυχαία αποκάλυψη, η μικρή υπεργλυκαιμία, οι μικρές και μη αυξανόμενες επί χρόνια θεραπευτικές απαιτήσεις (δίαιτα μόνο ή και μικρές δόσεις υπογλυκαιμικών από το στόμα) και ο μεγάλος BMI (>27 Kg/m) ήταν τα κλινικά στοιχεία που χρησιμοποιήθηκαν για μία βασική πρόβλεψη ότι ο διαβήτης τους θ' αποδειχθεί ότι είναι πράγματι τύπου 2, και με το προαναφερθέν κριτήριο.

**Οι διαβητικοί τύπου 2.** Με βάση τα παραπάνω κλινικά κριτήρια επιλέχθηκαν 750 τύπου 2 διαβητικοί, τα βασικά στοιχεία των οποίων [BMI, ηλικία, ΔΔ, αναλογία των δύο φύλων, γλυκαιμία νηστείας (FBG) και γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c)] δείχνονται στον πίνακα 1. Η επιλογή, επιπλέον, έγινε έτσι ώστε ο BMI να είναι <25 για τους 250 απ' αυτούς (λεπτόσωμοι), 25-30 για άλλους 250 διαβητικούς (υπερβαροι) και >30 Kg/m για τους υπόλοιπους 250 (παχύσαρκοι).

### Μέτρηση του C-πεπτιδίου του πλάσματος.

Σε κάθε ένα από τους 750 διαβητικούς τύπου 2 – καθώς και στους διαβητικούς των άλλων τύπων (βλ. παρακάτω) – μετρήθηκε το βασικό (νηστείας) C-πεπτιδίο του πλάσματος (C-p) και “διορθώθηκε” για το βάρος του σώματος (C-p/Kg)(X 100), καθώς και για την αντιστοιχούσα γλυκαιμία νηστείας (C-p/Kg/mg FBG)( X 100). Η μέτρηση έγινε με μέθοδο χημειοφωταύγειας (Immulite)

**Πίνακας 1.** Βασικά στοιχεία των διαβητικών τύπου 2

X+(SD)							
BMI	Ηλικία	Δ.Δ.	Ηλικία	Φύλο	FBG	HbA1c	p
(kg/m)	(έτη)	(έτη)	Έναρξης	(Α/Γ)	(mg/dl)	(%)	
ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΙ (B.M.I. > 30) (n = 250)							
33,5 (2,8)	63,5 (7,7)	9,9 (6,6)	53,6 (7,3)	0,87 (52,5)	179,3 (1,68)	7,72	NS*
ΥΠΕΡΒΑΡΟΙ (B.M.I. 25-30) (n = 250)							
27,3 (1,7)	64,2 (7,9)	9,7 (6,5)	54,5 (7,7)	0,90 (48,8)	177,0 (1,64)	7,61	NS*
ΛΕΠΤΟΣΩΜΟΙ (B.M.I. < 25) (n = 250)							
23,2 2,1	64,0 (7,1)	10,3 (5,9)	53,7 (8,4)	1,06 (48,4)	175,4 (1,80)	7,70	
ΣΥΝΟΛΟ (n = 750)							
28,0 (2,20)	63,9 (7,5)	9,9 (6,3)	53,9 (7,8)	0,94 A=365	177,2 (49,9)	7,67 (1,70)	

\* Για όλες τις συγκρίσεις πλην του BMI

**Διαβητικοί άλλων τύπων για σύγκριση και διάκριτη ταυτοποίηση.** Εκτός από τους 250Χ3 τύπου 2 διαβητικούς, επιλέχθηκαν μεταξύ των ασθενών άλλων αντίστοιχων μελετών μας και 35 ενήλικες (ηλικία έναρξης >30 έτη) διαβητικοί τύπου 1, καθώς και 120 διαβητικοί “τύπου 1,5” (LADA), έτσι ώστε να είναι συγκρίσιμοι, όσο αφορά τη διάρκεια διαβήτη, το δείκτη μάζας σώματος και το βαθμό γλυκαιμικής ρύθμισης προς τους 250 λεπτόσωμους τύπου 2 διαβητικούς (δεν είναι συγκρίσιμοι προς τους υπέρβαρους και παχύσαρκους, όσο αφορά τον BMI) (Πίν. 2), στους οποίους επίσης μετρήθηκε το C-p, έτσι ώστε να είναι δυνατή η σύγκριση και η διακριτή, με βάση το C-p, ταυτο-

ποίηση του διαβήτη τύπου 2.

**Εκτίμηση του ρόλου διαφόρων παραμέτρων.**

Η επίδραση του BMI, καθώς και της ΔΔ στην τιμή του C-p ήταν φανερός από τις πρώτες ήδη καταγραφές. Έτσι, εκτός από την ταξινόμηση με βάση το BMI, οι 750 τύπου 2 διαβητικοί ταξινομήθηκαν και με βάση τη ΔΔ ως εξής: 0-5 έτη (n = 153), 6-10 έτη (n = 151), 11-15 έτη (n = 153), 16-20 έτη (n = 155) και 21-25+ έτη (n = 138).

Καταβλήθηκε ακόμη προσπάθεια να υπολογισθεί ένα κατώτατο όριο της τιμής του C-p, πέρα από το οποίο η συμπληρωματική ή η αποκλειστική χορήγηση ινσουλίνης γίνεται απαραίτητη για τη διατήρηση μιας αποδεκτής γλυκαιμικής ρύθμισης,

**Πίνακας 2.** Βασικά στοιχεία των συγκρινόμενων διαβητικών διαφόρων τύπων

Τύπος Διαβήτη	B.M.I	Δ.Δ.	FBG	X+(SD) HbA1c	n	p
	(kg/m)	(έτη)	(mg/dl)	(%)		
Τύπος 2	23,2 (2,1)	10,3 (5,9)	175,4 (48,4)	7,70 (1,80)	250	
“Τύπος 1,5” (LADA)	24,1 (2,8)	10,7 (6,4)	180,4 (54,3)	7,90 (1,52)	120	NS*
Τύπος 1	23,7 (3,1)	10,4 (7,0)	177,9 (48,9)	7,79 (1,68)	35	NS*

\* Για όλες τις συγκρίσεις

ακόμη και αν η συμμόρφωση του ασθενή στο όλο θεραπευτικό πρόγραμμα είναι η μέγιστη δυνατή, καθώς και ένα ανώτατο όριο της τιμής του C-p, πέρα από το οποίο η χορήγηση ινσουλίνης (ή και ινσουλίνης) θα πρέπει να θεωρείται αδικαιολόγητη περίσσεια, παρά το γεγονός ότι συνειδητοποιούμε απόλυτα ότι, εκτός από το μέγεθος της διαθέσιμης ΕΠΙ, εμπλέκονται και πολλοί άλλοι παράγοντες στον καθορισμό της επάρκειάς της ή μη (για τις ανάγκες του συγκεκριμένου διαβητικού). Ο παράγοντας αντίσταση στην ινσουλίνη, εξάλλου, δεν υπολογίσθηκε καθόλου.

### Αποτελέσματα

**C-πεπτίδιο στους διαβητικούς τύπου 2.** Παρατηρήθηκε κανονική περίπου κατανομή συχνοτήτων (frequency distribution) με μεγάλο βαθμό διασποράς (dispersion) των τιμών του C-p στους διαβητικούς τύπου 2 που μελετήσαμε. Το C-p βρέθηκε [X+(SD)] ίσο με 3,06(1,07) ng/ml (εύρος 0,46-8,50), το C-p/Kg (X100) ίσο με 4,28 (1,76) (εύρος 0,65-13,07) και το C-p/Kg/mg FBG (X100) ίσο με 2,33 (1,09) (εύρος 0,36-8,16) (Πίν. 3).

**C-πεπτίδιο στους διαβητικούς των άλλων τύπων.** Οι τιμές του C-p στους διαβητικούς τύπου 1 με παρόμοια ΔΔ, BMI, και γλυκαιμική ρύθμιση βρέθηκαν πολύ χαμηλότερες απ' αυτές και των λεπτόσωμων ακόμη διαβητικών τύπου 2 - οι οποίοι, ως σημειωθεί, έχουν τις χαμηλότερες τιμές μεταξύ των διαβητικών τύπου 2. Σαφώς χαμηλότερες ήταν επίσης οι τιμές του C-p και στους διαβητικούς "τύπου 1,5" (LADA), οι οποίες, παράλληλα, ήταν μεγαλύτερες από εκείνες των διαβητικών τύπου 1. Αναλυτικά, η συγκριτική αντιπαράθεση των τιμών του C-p σε διαβητικούς των τριών τύπων, συγκρίσιμους κατά τα άλλα, φαίνεται στον πίνακα 4.

**C-πεπτίδιο και δείκτης μάζας σώματος.** Η επίδραση του BMI των διαβητικών ήταν εμφανής. Το C-p στους παχύσαρκους βρέθηκε ίσο με 3,65 (1,32) ng/ml, στους υπέρβαρους ίσο με 3,00 (1,20) ng/ml και στους λεπτόσωμους ίσο με 2,55 (1,26)

**Πίνακας 3.** Οι τιμές του C-πεπτιδίου σε 750 διαβητικούς τύπου 2

	C-p (ng/ml)	C-p/kg BW (X100)	C-p/kg/mg FBG (X100)
X(+SD)	3,06 (1,07)	4,28 (1,76)	2,33 (1,09)
ευρο	0,46-8,50	0,65-13,07	0,36-8,16
SEM	0,0390	0,0642	0,0398
95% C.L.	2,98-3,13	4,15-4,40	2,25-2,40

**Πίνακας 4.** Τιμές του C-πεπτιδίου σε διαβητικούς διαφόρων τύπων

Τύπος Διαβήτη	n	C-p (ng/ml)	εύρος
		X (SD) SE 95% C.L.	
Τύπος 2 BMI < 25	250	2,55 (1,26)	0,46-8,00
	0,0796		
	2,39-2,70		
p	<<0,001		
"Τύπος 1,5" (LADA)	120	1,26 (0,53)*	0,40-2,40
	0,0484		
	1,16-1,35		
p	<<0,001		
Τύπος 1	35	0,57 (0,32)*	0,40-1,60
	0,0541		
	0,46-0,67		

\*=Όλες οι <0,50 ng/ml τιμές θεωρήθηκαν ίσες με 0,40 ng/ml

ng/ml (Πίν. 5).

Θεωρώντας – αυθαίρετα – ως όρια ήπιας, μέτριας, βαρείας και σχεδόν πλήρους ινσουλινοπενίας τις τιμές του C-p που είναι ίσες ή μικρότερες αντίστοιχα από 2,40, 2,00, 1,50 και 1,00 ng/ml, υπολογίσαμε τις αναλογίες των λεπτόσωμων, υπέρβαρων και παχύσαρκων διαβητικών που είναι ινσουλινοπενικοί με τα παραπάνω κριτήρια, καθώς και τις αντίστοιχες ΔΔ τους (Πίν. 6). Βλέπουμε ότι χρησιμοποιώντας κάποια αυθαίρετα μεν αλλά σταθερά κριτήρια, μία σημαντική αναλογία των λεπτόσωμων τύπου 2 διαβητικών μπορούν να θεωρηθούν ως ινσουλινοπενικοί, ενώ – με τα ίδια κριτήρια – η αντίστοιχη αναλογία μεταξύ των παχύσαρκων είναι πολύ μικρότερη. Στον ίδιο βαθμό ινσουλινοπενίας, μάλιστα, οι παχύσαρκοι φθάνουν μετά περισσότερα έτη ΔΔ, απ' ότι οι λεπτόσωμοι.

**Πίνακας 5.** Οι τιμές [X+(SD)] του C-πεπτιδίου διαβητικών τύπου 2, ανάλογα με το BMI

BMI	C-p (ng/ml)	C-p/kg (X100) εύρος	C-p/kg/mg FBG (X100)
>30	3,65 (1,32)	4,69 (1,46)	2,59 (1,10)
	1,10-8,50	1,37-11,33	0,77-7,65
p	<0,01	NS	NS
25-30	3,00 (1,20)	4,31 (1,52)	2,38 (1,01)
	0,50-8,50	0,76-13,07	0,36-8,16
p	<<0,001	<<0,001	<<0,001
< 25	2,55 (1,26)	3,85 (1,37)	2,03 (1,02)
	0,46-8,00	0,65-12,52	0,46-6,43

**Πίνακας 6.** Ινσουλινοπενικοί (βλ. κείμενο) λεπτόσωμοι, υπέρβαροι και παχύσαρκοι διαβητικοί τύπου 2

(Kg/m)	BMI < 25	p	BMI 25-30	BMI >30	Σύνολο
Ήπια ινσουλινοπενία (Cp = 2,40 - 2,00 ng/ml)					
n	48/250		5/250	10/250	63/750
%	19,2 %	***	2%	4%	8,4%
Δ.Δ	13,1+4,7		15,8+7,1	17,2+7,2	
Μέτρια ινσουλινοπενία (C-p = 2,00 - 1,50 ng/ml)					
n	30/250		4/250	7/250	41/750
%	12%	***	1,6%	2,8%	5,4%
Δ.Δ	14,9+4,5		17,3+8,1	18,2+7,0	
Βαρεία ινσουλινοπενία (C-p = 1,50 - 1,00 ng/ml)					
n	15/250		2/250	1/250	18/750
%	6%	**	0,8%	0,4%	2,4%
ΔΔ	16,1+3,9		21,2+7,2	19,9+6,8	
Σχεδόν πλήρης ινσουλινοπενία (C-p < 1,00 ng/ml)					
n	7/250		1/250	0/250	8/750
%	2,8%	*	0,4%	0,0%	1,0%
ΔΔ	21,5 + 5,		36	—	
Σύνολο	100/250		12/250	18/250	130/750
	40,0%		4,8%	7,2%	17,3%

\* = p < 0,05, \*\* = p < 0,01, \*\*\* = p < 0,001

Ακόμη κι αν συμπεριληφθούν και οι διαβητικοί με πολύ μεγάλη ΔΔ, μέτρια ινσουλινοπενία (όπως ορίστηκε παραπάνω) έχει μόνο το 2,8% των παχύσαρκων, βαριά μόνο το 0,4% και σχεδόν πλήρη κανένας (0,0%).

**C-πεπτιδίο και διάρκεια διαβήτη.** Η επίδραση της ΔΔ ήταν επίσης έντονα εμφανής. Καθώς η ΔΔ αυξάνεται βαθμιαία από τα 0-5 έτη μέχρι τα 21-25+ έτη, το C-p μειώνεται βαθμιαία από 4,09 σε 1,80 ng/ml (Πίν. 7).

**C-πεπτιδίο και ανάγκη χορήγησης ινσουλίνης.**

**Πίνακας 7.** Οι τιμές του C-πεπτιδίου ανάλογα με τη διάρκεια του διαβήτη [X+(SD)]

ΔΔ (έτη)	C-p (ng/ml)	C-p/kg (X100)	C-p kg/mg FBG (X100)
0-5 (n=153)	4,09 (1,43)	5,43 (2,05)	3,45 (1,47)
p	*	*	***
6-10 (n=151)	3,63 (1,23)	4,92 (2,00)	2,82 (1,22)
p	*	*	***
11-15 (n=153)	3,24 (1,14)	4,55 (1,75)	2,32 (1,05)
p	***	***	***
16-20 (n= 55)	2,45 (0,92)	3,51 (1,61)	1,73 (0,94)
p	***	***	***
21-25+(n=138)	1,80 (0,64)	2,56 (1,39)	1,29 (0,76)

\* = p < 0,05, \*\* = p < 0,01, \*\*\* = p < 0,001

**νης.** Από τους 750 συνολικά διαβητικούς τύπου 2 που μελετήθηκαν οι 168 (22,4 %) έπαιρναν ινσουλίνη ή και ινσουλίνη. Τριάντα οκτώ απ' αυτούς είχαν C-p > 2,4 ng/ml, ενώ οι υπόλοιποι 130 (17,3%) είχαν C-p < 2,4 ng/ml (Πίν. 6). Μερικοί (το 25,3%, n = 16) διαβητικοί τύπου 2 με ήπια ινσουλινοπενία (C-p < 2,4 ng/ml, n = 63, πίν. 6) αντιμετωπιζόταν και με ινσουλίνη (συνήθως 0,2-0,3 i.u./kg ινσουλίνης μέσης διάρκειας δράσης, σε μία ένεση, πριν από την κατάκλιση) επιπλέον των υπογλυκαιμικών από το στόμα. Πολλοί (το 48,7%, n = 20), αλλά όχι όλοι, διαβητικοί με μέτρια ινσουλινοπενία (C-p < 2,0 ng/ml, n = 41) αντιμετωπιζόταν με ινσουλίνη ή και ινσουλίνη. Σχεδόν όλοι (17 από τους 18, 94,4%) οι διαβητικοί με βαρεία ινσουλινοπενία (C-p < 1,5 ng/ml, n = 18) αντιμετωπιζόταν με ινσουλίνη, ενώ ένας με υπογλυκαιμικά από το στόμα σε συνδυασμό με ινσουλίνη. Όλοι οι διαβητικοί τύπου 2 με πολύ μεγάλη ΔΔ και πολύ χαμηλό C-p (<1,0 ng/ml) (n = 8) αντιμετωπιζόταν όπως και οι διαβητικοί τύπου 1 με δύο, τρεις ή τέσσερις ενέσεις ινσουλίνης ημερησίως. Τέσσερις από τους 500 παχύσαρκους και υπέρβαρους διαβητικούς τύπου 2 της μελέτης (0,8%) με μεγάλη ΔΔ είχαν βαριά ή σχεδόν απόλυτη ινσουλινοπενία και οι δύο απ' αυτούς (0,4%) ανέπτυξαν κετοοξέωση.

Όσο αφορά το χαμηλότερο, επομένως, όριο της τιμής του C-p, πέρα από το οποίο η χορήγηση ινσουλίνης γίνεται υποχρεωτικά απαραίτητη, φαίνεται ότι αυτό βρίσκεται στην περιοχή του 1,50 ng/ml. Όλοι οι διαβητικοί με τιμές C-p μικρότερες απ' αυτή, συμπεραίνουμε ότι, θα πρέπει ν' αντιμετωπίζονται με ινσουλίνη, συνήθως σε δύο ενέσεις ημερησίως, αν και ένας από τους ασθενείς μας με C-p = 1,3 ng/ml ρυθμίζεται ικανοποιητικά – για την ώρα τουλάχιστον ακόμη – με υπογλυκαιμικά από το στόμα τη μέρα και 0,2 i.u./kg ινσουλίνης NPH πριν από την κατάκλιση. Με τιμές C-p 1,50 - 2,00 ng/ml, η χορήγηση ινσουλίνης - συνήθως ως συμπληρωματική των από του στόματος υπογλυκαιμικών - γίνεται πολύ πιθανή και πλήρως αποδεκτή αναγκαιότητα. Με τιμές C-p 2,00 - 2,400 ng/ml η χορήγηση ινσουλίνης γίνεται λιγότερο πιθανή, πάντως όμως αποδεκτή, αναγκαιότητα. Με τιμές C-p > 2,50 ng/ml η χορήγηση ινσουλίνης καθίσταται όλο και πιο απίθανη αναγκαιότητα και η αυστηρότερη συμμόρφωση στο υπόλοιπο θεραπευτικό πρόγραμμα (απώλεια βάρους, δίαιτα, σωματική άσκηση) φαίνεται να είναι πιο αποδεκτή.

### Συμπεράσματα και συζήτηση

Η αξία του προσδιορισμού του C-p στη διακριτή ταυτοποίηση του τύπου του διαβήτη έχει τονισθεί και σε άλλες μελέτες<sup>20,21</sup>, αν και όχι πολλές.

Τα βασικά συμπεράσματα από την παρούσα μελέτη αναφέρονται στην ταυτοποίηση του διαβήτη τύπου 2, καθώς και στην ορθολογική εκτίμηση των θεραπευτικών απαιτήσεων σε ινσουλίνη (αν, τότε και πόση), με βάση το C-p:

#### A) Ταυτοποίηση του διαβήτη τύπου 2.

1- Ο διαβήτης τύπου 2 μπορεί να διακρίνεται από τους άλλους τύπους και να ταυτοποιείται και από μόνη την τιμή του C-p, αρκεί να λαμβάνεται υπ' όψη η ΔΔ, εάν χρειάζεται. Έτσι:

– Τιμές C-p >2,5 ng/ml ταυτοποιούν από μόνες τους διαβήτη τύπου 2, χωρίς να χρειάζεται ν' αναλογισθεί κανείς τη ΔΔ. Σε καμία περίπτωση διαβήτη τύπου LADA - και πολύ περισσότερο τύπου 1 - που μελετήσαμε οι τιμές του C-p δεν ήταν μεγαλύτερες από 2,5 ng/ml.

– Τιμές C-p 2,00-2,40 ng/ml μπορούν ν' ανήκουν σε διαβητικό τύπου 2 με μέτρια ή μεγάλη ΔΔ (ή και μικρή, όταν πρόκειται για λεπτόσωμο) ή σε διαβητικό “τύπου 1,5” (LADA) με πρόσφατη έναρξη. Ο διαβήτης τύπου 1 αποκλείεται.

– Τιμές C-p 1,50-2,00 ng/ml μπορεί ν' ανήκουν σε διαβητικό τύπου 2 με μεγάλη ΔΔ, σε διαβητικό

“τύπου 1,5” με μικρή ή μέτρια ΔΔ ή ακόμη και σε διαβητικό τύπου 1 με πρόσφατη έναρξη.

– Τιμές C-p 1,00-1,50 ng/ml μπορεί ν' ανήκουν σε διαβητικό τύπου 2 με πάρα πολύ μεγάλη ΔΔ, σε διαβητικό “τύπου 1,5” με μέτρια ή σε διαβητικό τύπου 1 με μικρή ΔΔ.

– Τιμές, τέλος, C-p <1,00 ng/ml μπορούν μεν ν' ανήκουν σε διαβητικό τύπου 2, αλλά με εξαιρετικά μεγάλη ΔΔ (>25-30 έτη), σε διαβητικό τύπου 1,5 με μεγάλη ή σε διαβητικό τύπου 1 με μέτρια ΔΔ.

2- Το C-p επηρεάζεται θετικά από το BMI και αρνητικά από τη ΔΔ. Οι παχύτεροι διαβητικοί τύπου 2 διαθέτουν μεγαλύτερη ΕΠΙ, απ' ότι οι λεπτότεροι, αλλά και στους δύο η έκκριση ινσουλίνης μειώνεται, αργά αλλά σταθερά, καθώς αυξάνεται η ΔΔ. Υποδιπλασιασμός της αρχικής (ΔΔ ίση με 0-5 έτη) τιμής του C-p επέρχεται μετά 20+ έτη. Ο κεντρικός αυτός ρόλος της διάρκειας του διαβήτη τονίσθηκε και σε άλλες μελέτες<sup>20,22</sup>. Στην παρούσα μελέτη ο ρόλος της ΔΔ βρέθηκε τόσο πολύ σημαντικός, ώστε διαβητικοί τύπου 2 με μεγάλη ΔΔ να προσομοιάζουν με διαβητικούς «τύπου 1,5» (LADA), και διαβητικοί τύπου 2 με πολύ μεγάλη ΔΔ να προσομοιάζουν ακόμη και με διαβητικούς τύπου 1.

3- Υπέρβαροι ή παχύσαρκοι με ινσουλινοπενία αποτελούν σπανιότητα, αλλά υπάρχουν. Η αντίχνευση και αναγνώρισή τους μπορεί να γίνει με τον προσδιορισμό του C-p, χαμηλές τιμές του οποίου επιβάλλουν χορήγηση ινσουλίνης ή και ινσουλίνης, παρά την παχυσαρκία – η οποία, όμως παράλληλα, πρέπει ν' αντιμετωπισθεί, ούτως ή άλλως. Το μεγάλο θεραπευτικό δίλημμα – “χρειάζεται ή όχι ινσουλίνη ο παχύσαρκος διαβητικός τύπου 2 που δε ρυθμίζεται με τα υπόλοιπα θεραπευτικά μέτρα” – μπορεί, έτσι να υποβοηθηθεί στη λύση του. Ο παχύσαρκος με πολύ χαμηλό C-p (π.χ. 1,3 ng/ml) χρειάζεται ινσουλίνη, ακόμη και στην περίπτωση που παύσει να είναι παχύσαρκος. Η εξαίρεση όμως αυτή του κανόνα δεν θα πρέπει να μας οδηγήσει στην παράβλεψη του κανόνα. Και ο κανόνας είναι ότι “οι παχύσαρκοι και υπέρβαροι διαβητικοί διαθέτουν επαρκή ΕΠΙ μέχρι πολλές πενταετίες μετά την εμφάνιση του διαβήτη τους και αυτό που χρειάζονται είναι όχι επιπλέον ινσουλίνη, αλλά μείωση του βάρους τους και της σωματικής αδράνειας”.

#### B) Εκτίμηση θεραπευτικών απαιτήσεων σε ινσουλίνη με βάση το C-p

Ο προσδιορισμός της τιμής του C-p σε κάθε διαβητικό τύπου 2 με πτωχή ρύθμιση, άσχετα με τη ΔΔ, ή τότε που οι σουλφονουλορίες φαίνεται να

εγγίζουν τη φάση της αποτυχίας τους, θα βοηθήσει στο να τεθεί η ν' απομακρυνθεί η ένδειξη για χορήγηση ινσουλίνης. Παρά το γεγονός ότι δεν εκτιμήθηκε καθόλου ο παράγοντας αντίσταση στην ινσουλίνη, φαίνεται λογικό ότι ο διαβητικός τύπου 2 με πτωχή μεν ρύθμιση, αλλά με άφθονη ΕΠΙ δεν αναμένεται να ωφεληθεί αληθινά από την προσθήκη ινσουλίνης στο θεραπευτικό πρόγραμμα, και ότι, αντίθετα, ο διαβητικός τύπου 2 με σημαντικά μειωμένη την ΕΠΙ χρειάζεται την προσθήκη ινσουλίνης στη θεραπεία του. Χαμηλές τιμές του C-p συνδέονται με την ανάγκη χορήγησης ινσουλίνης ή και ινσουλίνης, ενώ υψηλές τιμές σε αργό ρυθμιστο διαβητικό τύπου 2 θα πρέπει να σημαίνουν πτωχή συμμόρφωση στη δίαιτα και τη σωματική άσκηση και να επιβάλλουν την αυστηροποίηση της αγωγής. Έτσι, η μέτρηση του C-p στο συγκεκριμένο αργό ρυθμιστο διαβητικό τύπου 2 επιτρέπει τη διάκριση ανάμεσα στον «δικαιολογημένα ή αδικαιολόγητα αργό ρυθμιστο». Για ένα αδρό διαχωριστικό όριο – όχι μεν άκαμπτο, αλλά ισχυρά ενδεικτικό – προτείνεται η τιμή C-p = 2,50 ng/ml. Ο βαθμός αντίστασης στην ινσουλίνη ενδέχεται να ποικίλει κατά πολύ από διαβητικό σε διαβητικό και να δημιουργεί εξαιρέσεις στον παραπάνω λογικό κανόνα. Και πάλι, όμως, αυτό που χρειάζεται σε τέτοιες περιπτώσεις – π.χ. πτωχή ρύθμιση με υψηλό C-p και με μεγάλη αντίσταση στην ινσουλίνη – είναι η μείωση της αντίστασης και όχι η χορήγηση επιπλέον ινσουλίνης. Η απώλεια βάρους, η αυστηροποίηση της δίαιτας και η έναρξη ή η αύξηση της σωματικής άσκησης θα βελτιώσουν θεαματικά τη γλυκαιμική και λοιπή ρύθμιση.

## Abstract

**Dimitsikoglou A.N., Psoma-Tsitrou E., Konstantinidou L., Samartzidis K., Georgiefendis K., Dimitsikoglou N.I. Pancreatic reserve in the identification of type 2 diabetes. Hellen Diabetol Chron 2002; 2: 132 - 140.**

The value of determining fasting plasma C-peptide concentrations in the identification and discrimination of type 2 from type 1 and «type 1,5» (LADA, Latent Autoimmune Diabetes in Adults) diabetes is tested in this study. In 750 clinically type 2 diabetic patients, equally divided in obese, overweight and lean subjects, as well as in 120 «type 1,5» and 35 adult onset type 1 diabetics, plasma C-peptide concentrations were measured with a solid-phase chemiluminescent enzyme immunoassay method. For patients with similar diabetes duration, fasting plasma C-peptide concentration in type 2 diabetics is much higher than

in «type 1,5» (LADA) and type 1 subjects, so that discrimination and classification can be made by C-peptide criteria only. Plasma C-peptide found higher in obese and overweight type 2 diabetics than in lean subjects. Diabetes duration was the main factor, other than diabetes type and BMI, determining the level of plasma C-peptide. In type 2 patients with very long duration of the disease, C-peptide concentrations are similar to those in «type 1,5» (LADA) or even in type 1 patients with recent onset. A significant proportion of lean type 2 patients found insulinopenic, but insulinopenia among obese or overweight patients was rare. We conclude that estimating fasting plasma C-peptide concentration can be of valuable help in identifying and discriminating borderline cases and serves to a rational estimation of insulin needs of individual patients (if, when and how much).

## Βιβλιογραφία

1. *Harris MI, Zimmet P.* Classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. In: Keen H, DeFronzo R, Alberti KGMM, Zimmet P, eds. The International Textbook of Diabetes Mellitus. London: Wiley, 1992: 3-18.
2. *Bornstein J, Lawrence RD.* Plasma Insulin in human diabetes mellitus. *Br Med J* 1951; 2: 1541-1542.
3. *National Diabetes Data Group:* Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-1057.
4. *World Health Organization:* Diabetes Mellitus: Second Report. Geneva, World Health Organization, 1980, p. 8-12 (Tech. Rep. Ser., no 646).
5. *Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO Consultation.* Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-553.
6. *Zimmet P.* The pathogenesis and prevention of diabetes in adults: genes, autoimmunity, and demography. *Diabetes Care* 1995; 18: 1050-1064.
7. *Zimmet PZ, Rowley MJ, Mackay IR, Knowles W, Chen Q, Chapman L, Serjeantson S.* Ethnic differences in antibodies to glutamic acid decarboxylase concentrations in insulin-dependent diabetes mellitus in European and Asian subjects. *J Diabetes Complications* 1993; 7: 1-7.
8. *Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR.* Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes* 1993; 42: 358-362.
9. *Hagopian WA, Karlsen AE, Gottsater A, Landin-Olsson M, Grubin CE, Sundkvist G, Petersen JS, Boel E, Dyrberg T, Lemmark A.* Quantitative assay using recombinant human islet glutamic acid decarboxylase (Gad 65) shows that 65K autoantibody positivity at onset predicts diabetes type. *J Clin Invest* 1993; 91: 368-374.
10. *Banerji MA, Chaiken R, Huey H, Tuomi T, Norin AJ, Ma-*



- ckay IR, Rowley MJ, Zimmet PZ, Lebovitz HE.* GAD antibody negative NIDDM in adult black subjects with diabetic ketoacidosis and increased frequency of HLA DR3 and DR4. *Diabetes* 1994; 13: 741-745.
11. *Neufeld ND, Raffel LJ, Landon C, Chen YDI, Vadheim CM.* Early presentation of type 2 diabetes in Mexican-American Youth. *Diabetes Care* 1998; 21: 80-86.
  12. *Beischer W.* Proinsulin and C-peptide in humans. In: Fotherby K, Pal S, eds. *Hormones in Normal and Abnormal Human Tissues*. Vol. 3. Berlin: Walter DeGruyter, 1983: 1-43.
  13. *Beyer J, Krause U, Cordes U.* C-peptide: its biogenesis, structure, determination and clinical significance. *Giornale Ital Chem Cin* 1979; 4 Suppl 1: 9-22.
  14. *Horwitz D, et al.* Proinsulin, insulin and C-peptide concentrations in human portal and peripheral blood. *J Clin Invest* 1975; 55: 1278-83.
  15. *Gonen G, Rubenstein AH, Horwitz DL, Blix PM.* Clinical significance of C-peptide. In: Baba S, Kaneko T, Yanaihara N, eds. *Proinsulin, Insulin C-peptide*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1979: 246-53.
  16. *Polonsky KS, Rubenstein AH.* C-peptide as a measure of the secretion and hepatic extraction of insulin; pitfalls and limitations. *Diabetes* 1984; 33: 486-93.
  17. *Bonser A, Garcia-Webb P.* C-peptide measurement: methods and clinical utility. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1984; 19: 297-352.
  18. *Horwitz D, Kuzuya H, Rubenstein AH.* Circulating serum C-peptide. *N Engl J Med* 1976; 295: 207-9
  19. *Turkington RW, Estkowski A, Link M.* Secretion of insulin or connecting peptide; a predictor of insulin dependence of obese diabetics. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1102-5.
  20. *Welborn TA, Garcia-Webb P, Bosner Anne M.* Basal C-peptide in the Discrimination of Type I from Type II Diabetes. *Diabetes Care* 1981; 4(6): 616-619.
  21. *Service FJ, Rizza RA, Zimmerman BR, Dyck PJ, O'Brien PC, Melton LJ.* 3rd. The classification of diabetes by clinical and C-peptide criteria. A prospective population-based study. *Diabetes Care* 1997; 20(2): 198-201.
  22. *Masbad S, Faber OK, Binder C, et al.* Prevalence of residual beta-cell function of insulin-dependent diabetics in relation to age and onset and duration of diabetes. *Diabetes* 1978; 27 (suppl. 1): 262-264.

**Λέξεις κλειδιά:**

C-πεπτίδιο  
Διαβήτης τύπου 2

**Key words:**

C-peptide  
Type 2 diabetes