

# C-peptid – od diagnózy ke klinice

MUDr. Svatopluk Solář  
Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Střešovice, Praha

C-peptid je spojovací můstek A a B řetězce inzulinu a je po enzymatickém rozštěpení vylučován v podobě 31 aminokyselinového řetězce do oběhu v ekvimolárním množství s inzulinem. Sérová hladina C-peptidu v plazmě je nezávislá na podání exogenního inzulinu a neinterferuje ani s autoprotilátkami, které se proti němu vytváří, a proto je pro diagnostické účely jeho stanovení, oproti inzulinu, mnohem spolehlivější a přesnější. Toto původní jediné využití C-peptidu v diagnostice dnes doplňuje znalost o jeho endogenních účincích. C-peptid může ovlivňovat stupeň a míru rozvoje cévních a nervových komplikací, jeho vyšší hladina brání endoteliální dysfunkci a má i analgetické účinky. Tyto přímé a nepřímé efekty rozvíjí úvahy o možném léčebném využití. V roce 2010 byla autoritami v diabetologii zveřejněna nová doporučení pro diagnostiku a screening, která reflektují celosvětovou pandemii této choroby, včetně incidence morbidity, vynucené invalidity a mortality. Přehled ukazuje i možnosti využití C-peptidu.

**Klíčová slova:** C-peptid, inzulin, diagnostika, endogenní účinky, screening.

## C-peptide: from diagnosis to clinical application

C-peptide is a linker between the A- and the B- chains of insulin and, following enzymatic breakdown, is released into the circulation as a 31-amino acid chain in an equimolar amount with insulin. Serum C-peptide level in the plasma is independent of the administration of exogenous insulin and does not interfere with autoantibodies that are formed against it; therefore, for diagnostic purposes, its determination is much more reliable and accurate than that of insulin. Originally used only in diagnosing, C-peptide is currently known for its endogenous effects. C-peptide may affect the degree and extent of vascular and nervous complications, its higher level prevents endothelial dysfunction and it also has analgesic effects. These direct and indirect effects give rise to considerations about possible therapeutic use. In the year 2010, authorities in the field of diabetes published new recommendations for the diagnosis and screening that reflect the global pandemic of this disease, including the incidence of morbidity, enforced disability and mortality. The review also presents the possibilities of C-peptide utilization.

**Key words:** C-peptide, insulin, diagnosis, endogenous effects, screening.

Interní Med. 2011; 13(12): 481–486

## Úvod

C-peptid je spojovací můstek mezi A a B řetězcí inzulinu. V této podobě, v pro-inzulinu, má C-peptid 35 aminokyselin a je enzymatickým procesem uvolněn a v identickém množství jako inzulin se uvolňuje do oběhu. V cirkulaci má ko-nečnou podobu, jde o řetězec 31 aminokyselin. Článek popisuje dnešní a pravděpodobně i budoucí možnosti využití C-peptidu v diagnostice i léčbě.

Souhrnem jsou to tyto nejdůležitější:

- a) diagnostika diabetu a poruch glukózové homeostázy,
- b) faktor rozhodování o výběru, strategii a časování léčby,
- c) terapeutické využití pro modelaci rozvoje vaskulárních i neuropatických komplikací, a to na základě nových znalostí endogenních funkcí C-peptidu.

## Historie

Lidský C-peptid (angl. connecting-peptid), spojovací peptid (můstek, tvoří 31 aminokyselin a je součástí pre-proinzulinu a proinzulinu (pre-kurzor inzulinu), který je skladován v sekrečních granulích βbuněk pankreatu. V molekule proin-

zulinu spojuje polypeptidové řetězce A a B tvo-řící inzulin. Účinkem specifických enzymů se proinzulin štěpí na C-peptid a inzulin, jež jsou vylučovány do oběhu.

## Biosyntéza a sekrece inzulinu a C-peptidu

Gen pro inzulin je lokalizován na krátkém raménku 11. chromozomu. V beta-buňkách Langerhansových ostrůvků pankreatu slouží tento gen jako matrice pro proteosyntézu in-zulinu. Prvním krokem v biosyntéze inzulinu, jež je stimulována především glukózou skrze

inkretiny (*GLP-1 a GIP*), je tvorba preproinzulinu, který je účinkem specifické protézy přeměňo-ván na proinzulin. Ten se skládá z peptidických řetězců A (21 aminokyselinových zbytků) a B (30 aminokyselinových zbytků) budoucího inzulinu. Oba řetězce spojuje můstek zvaný C-peptid, který je složen z 35 aminokyselinových zbytků. Proinzulin je proteázami rozštěpen na C-peptid a inzulin. Ve fázi odštěpení ztrácí C-peptid 4 ami-nokyseliny a do oběhu je secernován jako jedno-duchý řetězec obsahující 31 aminokyselin.

Sérová hladina C-peptidu v plazmě je nezá-vislá na podání exogenního inzulinu a neinter-

**Tabulka 1.** Historie objevení principů poruchy glykoregulace, inzulinu a C-peptidu (dle 1)

| Datum        | autoři objevu                      | název objevu                                                     |
|--------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 1869         | Langerhans                         | ostrůvky v pankreatu                                             |
| 1921         | Banting, Best, Paulesco            | objev inzulinu                                                   |
| 1922, 11. 1. | Thompson                           | 1. aplikace inzulinu u 12letého diabetika v ketoacidózním kómatu |
| 1922         | Eli Lilly                          | zahájení výroby inzulinu                                         |
| 1926         | Červinka, SPOFA                    | zahájení výroby inzulinu v ČR                                    |
| 1967         | Steiner, Rubenstein                | objev pro-inzulinu a C-peptidu                                   |
| 1980 – dosud | Lilly, NovoNordisk, Sanofi Aventis | humánní a analogové inzuliny                                     |
| 2000 – dosud | C-peptid Study Group Symposium     | endogenní účinky C-peptidu                                       |

**Tabulka 2.** Stavy se zvýšenou a sníženou sekrecí C-peptidu

| Zvýšené hladiny C-peptidu      | Snížené hladiny C-peptidu                                |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------|
| DM 2. typu s hyperinzulinizmem | DM 1. typu                                               |
| inzulinom                      | hladovění                                                |
| renální insuficience           | iatrogenní hypoglykemie ( <i>hypoglykemie facticia</i> ) |
| obezita                        | Addisonova choroba                                       |
| hyperlipoproteinemie           | hypokortikalismus                                        |
| hypertenzní choroba            | rozsáhlá pankreatektomie                                 |

feruje ani s autoprotilátkami, které se proti němu vytváří. Proto stanovení C-peptidu, oproti inzulinu, poskytuje mnohem spolehlivější a přesnější informaci o sekreci beta-buněk. C-peptid přetrvává v periferním oběhu v průměru 11 minut (inzulin 5 minut) a je vylučován prostřednictvím ledvin do moči. Při renální insuficienci se sníženou clearence zůstává C-peptid déle v oběhu

Struktura C-peptidu byla rozpoznána v roce 1967 a až do nového milénia byl C-peptid považován pouze za marker sekrece inzulinu. Aktuálně je ale znám jeho endogenní účinek, kdy se váže na membrány různých buněk, indukuje genovou expresi a ovlivňuje produkci růstových faktorů. Mimoto aktivuje v mnoha tkáních Na/K-dependentní ATPázu a zatím neobjasněným mechanismem upravuje abnormality buněčného metabolismu, jejichž příčinou je hyperglykemie.

Účinky C-peptidu lze shrnout:

- C-peptid má významné přímé a zprostředkované efekty ovlivňující stupeň a míru rozvoje cévních a nervových změn ve tkáních.
- Vyšší hladina C-peptidu brání endoteliální dysfunkci, snižuje únik albuminu skrze cévní stěnu a má analgetické účinky.
- Ukazuje se, že C-peptid je na jedné straně markerem škodlivé hyperinzulinemie a na druhé straně ochranným faktorem cév a nervů před negativním účinkem hyperinzulinemie a hyperglykemie.

**Vyšetření C-peptidu**

- a) **Metodika stanovení:** vyšetření se provádí RIA (případně ELISA) metodou, existují 3 základní možnosti stanovení:
- **C-peptid nalačno a po stimulaci glukagonem i. v.:** vyšetřuje se bazální hodnota C-peptidu nalačno a za 6 minut po stimulaci glukagonem (1 mg nitrožilně). Fyziologická hodnota C-peptidu nalačno je vyšší než 600 pmol/l a po stimulaci stoupá aspoň na dvojnásobek. U diabetika s vyhasínající syntézou inzulinu klesá koncentrace C-peptidu zřetelně pod dolní hranici a nereaguje na stimulaci.

- **C-peptid nalačno a po definované snídani:** odběr se provádí nalačno a za 60 minut po standardní snídani, která je definovaná: 100 g chleba, 1 žervé nebo 1 Lučina, popř. 125 g nízkotučného tvarohu, 1 vejce, zapít lze jen hořkým čajem.
- **C-peptid v rámci oGTT:** odběry se provádějí nalačno a pak po perorální zátěži 75 g glukózy, standardně v 60. a 120. minutě, v rámci experimentu lze i za 30, 45, 90 a 180 minut.

Stanovení hladiny C-peptidu může ovlivňovat:

- významná hyperglykemie
- renální insuficience se sníženou clearence kreatininu
- hemolýza (koncentrace hemoglobinu > 2,5 g/l)
- zvýšená koncentrace bilirubinu (> 855 μmol/l)
- lipémie (Zieveho syndrom, hyperchilomikronemie, podání vyšší dávky MCT lipidové emulze)
- vyšší koncentrace biotinu (> 246 nmol/l)
- příprava pacienta před vyšetřením, kdy je nutný 6hodinový klidový režim bez per os příjmu a v neposlední řadě má vliv při vyšetření stimulované složky i přesné složení definované snídane a následně i dodržení klidu, jak po stimulaci snídání, tak při oGTT

- b) **Indikace stanovení C-peptidu:** vyšetření se používá jako test funkce beta-buněk pankreatu z hlediska sekrece inzulinu. V případě diabetu 1. typu jsou koncentrace C-peptidu nízké (výjimkou ale může být období manifestace nemoci, kdy mohou být hodnoty ještě v dolním pásmu normy), na rozdíl od normálních, či dokonce zvýšených (v důsledku inzulinové rezistence) koncentrací v případě diabetu 2. typu. Dále je vhodné například u pacientů s podezřením na LADA diabetes (latentní autoimunitní diabetes dospělých),

kde se snižují hladiny C-peptidu v čase (intervaly vyšetření 6–12 měsíců), což je důkazem zanikající syntézy a sekrece inzulinu. Zvýšené hladiny C-peptidu mohou být naopak přítomny při aktivované činnosti beta-buněk, např. při hyperinzulinismu a inzulinomech (nádorech pankreatu). Vzácně lze stanovení C-peptidu použít jako pomocné vyšetření při diferenciální diagnostice hypoglykemie a nedovolené auto-aplikace inzulinu.

c) **Výsledky vyšetření C-peptidu:**

- test s glucagonem i. v. nalačno: > **600** pmol/l za 6 min. po 1 mg glucagonu: > **1200** pmol/l
- test po definované stimulační snídani: nalačno: > **300** pmol/l po stimulaci za 60 minut: > **1470** pmol/l
- test v rámci standardizovaného oGTT (po 75 g glukózy) (tabulka 3)

**Tabulka 3.** Rozmezí C-peptidu při oGTT testu

| Čas (minuty) | Koncentrace (pmol/l) |
|--------------|----------------------|
| 0            | 300–1200             |
| 30           | do 1800              |
| 45           | do 2500              |
| 60           | do 2800              |
| 90           | do 2000              |
| 120          | do 1600              |
| 180          | do 1200              |

Na závěr této kapitoly je nutné pro úplnost uvést, že stanovení sérové hladiny inzulinu u diabetiků se v běžné klinické praxi používá velmi zřídka. Jednou z možných indikací je posouzení hyperinzulinismu u diabetiků dosud neléčených inzulinem, ale i zde většinou z vědecko-výzkumných důvodů.

**Diagnostika a screening diabetu v roce 2011, význam stanovení C-peptidu**

V roce 2010 byla revidována doporučení ADA (*American Diabetes Association*) z roku 1997 stran klasifikace poruch glukózové homeostázy a vznikl přehled doporučení postupů screeningu s cílem posílit preventivní opatření s ohledem na významně trvalý nárůst incidence onemocnění diabetem spolu s přidruženými nemocemi metabolického syndromu a v důsledku toho i zvyšujícího se výskytu orgánových, často trvale invalidizujících komplikací. Cílem je jistě pokusit se ovlivnit i fakt, že se diabetes mellitus dostal

v nákladech (diagnostika + léčba) na třetí místo, hned za kardiovaskulární a onkologická onemocnění. V dalším přehledu bude uveden přehled doporučení a v kontextu tematického zaměření článku i význam stanovení C-peptidu.

**a) Screening + prevence DM** by měly být prováděny u pacientů s hypertenzní chorobou a dyslipidemií. Kalkulátory rizika diabetu mají vysokou negativní prediktivní hodnotu a usnadňují rozpoznání nemocných, u nichž je přítomnost diabetu nepravděpodobná. Prevence hraje u pacientů s DM důležitou roli. Včasně stanovení diagnózy a správně a včas zvolená komplexní léčba (hyperglykemie, dyslipidemie, hypertenze a porucha agregace) diabetu mohou plně odvrátit rozvoj a nebo oddálit progresi mnohých orgánových komplikací, mezi které patří nefropatie, retinopatie, neuropatie, kardiovaskulární onemocnění, cévní mozkové příhody a úmrtí.

Základním postulátem obhajoby screeningových programů je skutečnost, že diabetes je běžné onemocnění s prevalencí v populaci až 9%, spojené s významnou nemocností, invaliditou a úmrtností. Ukazuje se, že ovlivnění vývoje (zejména mikrovaskulárních) komplikací diabetu vyžaduje velmi časně zahájení preventivních opatření a léčby. Tuto snahu ovlivňuje nejen dostupnost diagnostiky a léčby, ale i fakt, že onemocnění 2. typem diabetu má „asymptomatické stadium“, které může trvat až sedm let před stanovením diagnózy. Není však jasné, zda plošný definovaný (anamnéza, věk, rizikové faktory) screening v populaci snižuje nemocnost a úmrtnost spojenou s diabetem. V tabulce 3 jsou uvedena doporučení pro screening vydaná několika významnými organizacemi na americkém kontinentu.

**Diabetes 1. typu:** screening se nedoporučuje. Důvodem je absence obecného principu léčby asymptomatických pacientů. Východiskem pro tento postup se staly výsledky studie Diabetes Prevention Trial, která přestože identifikovala vysoce rizikové pacienty (rodinná anamnéza, vyšetření protilátek), u nichž byla zahájena léčba, neovlivnila progresi diabetu.

**Diabetes 2. typu:** odpověď na efektivitu a ekonomickou prospěšnost screeningu u DM 2. typu je nejednoznačná. Na straně **PRO** stojí fakt, že riziko diabetu lze snížit léčivý a změnami životního stylu a výsledky analýz poslední doby naznačující, že screening na poruchu glukózové tolerance a její léčba u osob ohrožených diabetem může být ekonomicky výhodná. Na

straně **PROTI** pak známá skutečnost, že skoro 1/3 pacientů s DM 2. typu již má v době diagnózy nemoci rozvinuté orgánové komplikace a nepřesvědčivé údaje o přínosech screeningu u diabetu 2. typu v ovlivnění zdravotních ukazatelů. Pravděpodobně i to má za příčinu, že v doporučeních odborných společností (U.S. Preventive Services Task Force, ADA, American Academy of Family Physicians, Canadian Task Force on Preventive Health Care) není jednota, u koho a na základě jakých údajů by měl být screening prováděn. Shoda je, že screening by se měl týkat dospělé populace s pozitivní rodinou anamnézou, s opakovanými hodnotami krevního tlaku nad 135/80 mm Hg a s dyslipidemií. Dalšími rizikovými faktory v různých skórovacích systémech jsou věk, výška, hmotnost, obvod pasu, etnicita, fyzická aktivita a anamnéza gestačního diabetu.

**Gestační diabetes** (dále GDM): zde, na rozdíl od amerických dat, kde není jasný závěr, zda-li by měl být prováděn screening na GDM pomocí oGTT, je v Evropě, tedy i v ČR, situace již více než rok jasná a test se provádí. Vyšetřovány jsou **všechny těhotné mezi 24. a 28. týdnem gravidity**. Vyšetření se provádí standardním orálním glukózovým tolerančním testem/oGTT/po zátěži 75 g glukózy, nalačno, za 60 a 120 minut. Rizikové faktory GDM jsou tyto: **výskyt diabetu v rodině, nadváha, předchozí porod dítěte s hmotností nad 4000 g, věk těhotné nad 30 let, hypertenze, diabetes v předchozím těhotenství, anamnéza pre-eklampsie, opakované spontánní potraty a nebo porod mrtvého plodu (tabulka 4).**

Z práce autorů Jabor, Franeková, ve které bylo vyšetřeno 2043 těhotných, vyplynula tato fakta: **vyšetření pouze lačné glykemie nemá přesnou výpovědní hodnotu pro záchyt pacientek s rizikem GDM, vyšetření za 60 minut je pro diagnózu GDM důležité a v případě pozitivivity testu a diagnózy GDM (až 9 % z 2043 vyšetřených pacientek) je po šestinedělí vhodná kontrola oGTT a pak za 3 roky.** Význam diagnostiky a léčby GDM podtrhují závěry randomizovaných studií, z nichž vyplývá, že neléčený GDM (tedy i nediagnostikovaný) je spojen s vyšší incidencí makrosomie a jsou důkazy, že

**Tabulka 4.** Hodnoty glykemií oGTT testu gravidních ve 24.–28. týdnu

| Čas          | Norma        | Gestační diabetes mellitus |
|--------------|--------------|----------------------------|
| nalačno      | < 5,6 mmol/l | > 5,6 mmol/l               |
| za 60 minut  | < 8,8 mmol/l | > 10,0 mmol/l              |
| za 120 minut | < 7,8 mmol/l | > 8,6 mmol/l               |

léčba GDM vedla ke snížení výskytu závažných perinatálních komplikací, avšak nesnižovala riziko porodu císařským řezem ani riziko přijetí na neonatologickou jednotku intenzivní péče.

**b) Diagnostika a klasifikace DM** se opírá i nadále o stanovení lačné a nelačné glykemie, orální glukózový toleranční test (oGTT) a podle doporučení ADA z roku 2010 nově i o koncentraci glykovaného HbA<sub>1c</sub>.

Jedinou odlišností klasifikace u nás, proti doporučením ADA z roku 2010, je nezařazení stanovení hladiny **glykovaného HbA<sub>1c</sub>** \* do schématu diagnostických vyšetření. Důvodem je riziko významné variability výsledků vyšetření podle zvolené metodiky. Test se má provádět v klinické laboratoři a nelze používat rychlé testy typu „point-of-care“, které nejsou standardizované. Výhodou vyšetření je široká dostupnost, odběr nalačno a absence přípravy, či stimulace, které jsou nutné u oGTT a C-peptidu. Právě podmínka 8hodinového klidového režimu (včetně nulového per os příjmu) u vyšetření glykemie nalačno nebo při vyšetření oGTT a C-peptidu (kde jsou možné další modifikace dané dodržáním složení standardizované snídaň a GIT tolerancí vypití 75 g glukózy) jsou těmi důvody, které vedou ke snaze rozšířit diagnostická vyšetření poruch glukózové homeostázy o jednoduché, dostupné a dobře interpretovatelné testy, jako je například glykovaný hemoglobin A<sub>1c</sub>. Z dostupných dat ADA vyplývá, že snížením hranice normální lačné glykemie na 5,6 mmol/l (od roku 2003) se zvýšila incidence záchytu pacientů s poruchami glukózové homeostázy. Díky tomu mohou být tyto časněji klasifikovaní pacienti s rizikem vzniku diabetu podrobněji dovyšetřeni (na rizika metabolického syndromu, hypertenzní chorobu, dyslipidemii, hyperurikemii apod.) a jsou vhodnými kandidáty režimových (cvičení), dietních a farmakologických opatření. I toto je jedna z priorit nových přístupů v diabetologii v posledních letech („new diabetology“).

Vyšetřování autoprotilátek má své jasné indikace. Tou základní je, že jejich pozitivita koreluje s různě vysokou prevalencí 1., 2. a LADA (pozdně se manifestující autoimunní diabetes dospělých) typu diabetu. Například u DM 1. typu je tato prevalence autoprotilátek až 90%, naproti tomu u DM 2. typu je mnohem nižší a s významnějším rozptylem přítomnosti jednotlivých typů protilátek. Například u protilátek proti buňkám Langerhansových ostrůvků (ICA) jde o 4–21 % a u protilátek proti dekarboxyláze kyseliny glutamové (GADA) jde o 7–34 %. Přesně a přehledně ukazuje výskyt protilátek tabulka 6.

Tabulka 5. Schéma základního a rozšířeného vyšetření při diagnóze diabetu nebo poruch G homeostázy

| Typ DM nebo poruchy                    | Vyšetření základní                                                                                                                                                                                        | Vyšetření speciální                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zvýšené riziko DM (dříve pre-diabetes) | <div><div>■ glykemie nalačno 5,6–6,9 mmol/l</div><div>■ oGTT 120 min.: 7,8–11,0 mmol/l</div><div>■ glyk. HBA<sub>1c</sub>: 3,9–4,6% (dle IFCC) *</div></div>                                              | <div><div>■ nejsou indikována paušálně, lze individuálně, dle zhodnocení anamnézy a komorbidit</div></div>                                                                   |
| DM 1. + 2. typu, LADA, MODY            | <div><div>■ glykemie nalačno nad 7,0 mmol/l</div><div>■ glykemie nelačná nad 11,1 mmol/l</div><div>■ 120 min. oGTT: nad 11,1 mmol/l</div><div>■ glyk. HBA<sub>1c</sub>: nad 4,6% (dle IFCC) *</div></div> | <div><div>■ DM T1: snížený C-peptid, pozitivní Ab-GAD a IC</div><div>■ LADA: normální C-peptid pozitivní Ab-GAD, IC a IA-2</div><div>■ MODY: genetické vyšetření</div></div> |
| Gestační DM (GDM)                      | <div><div>■ oGTT ve 24.–28. týdnu gravidity: 0 min.: nad 5,6 mmol/l</div><div>60 min.: nad 10,0 mmol/l</div><div>120 min.: nad 8,6 mmol/l</div></div>                                                     | <div><div>■ nejsou již indikovány modifikované testy oGTT typu O’Sullivan či Glucola test</div></div>                                                                        |

Tabulka 6. Výskyt, zastoupení a prediktivní význam autoprotilátek pro jednotlivé typy diabetu

| Test (% výskyt Ab)         | DM 1. typu                                                                                | DM 2. typu                                                                                                                                          | LADA                                                                                                                                                         |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| anti-GAD (GADA)            | manifestace diabetu: <div><div>■ v dospělosti: 60%</div><div>■ u dětí: 73%</div></div>    | manifestace diabetu: <div><div>■ v dospělosti: 7–34%</div><div>■ 95% predikce zahájení</div><div>■ inzulinoterapie do 6 let od diagnózy</div></div> | pacienti do 35 let<br>(+) přítomnost: predikce inzulinoterapie do 3 let u 92% pacientů<br>(-) nepřítomnost: predikce inzulinoterapie do 3 let u 50% pacientů |
| IA (proti inzulinu)        | manifestace diabetu: <div><div>■ v dospělosti: 40%</div><div>■ u dětí: 86%</div></div>    | manifestace diabetu: <div><div>■ v dospělosti: 2%</div></div>                                                                                       | pacienti do 35 let<br>(+) přítomnost: predikce inzulinoterapie do 3 let u 75% pacientů                                                                       |
| ICA (proti Langerh. ostr.) | manifestace diabetu: <div><div>■ v dospělosti: 75–85%</div><div>■ u dětí: 84%</div></div> | manifestace diabetu: <div><div>■ v dospělosti: 4–21%</div></div>                                                                                    | pacienti do 35 let<br>(+) přítomnost: predikce inzulinoterapie do 3 let u 86% pacientů                                                                       |

Závěrem této kapitoly je možné shrnout, že:

- I u zdravých osob činí prevalence protilátek okolo 1–2%.

■ Přítomnost protilátek, především proti dekarboxyláze kyseliny glutamové (anti-gad), předpovídá vyšší pravděpodobnost celoživotní závislosti na exogenním inzulinu.

■ Protilátky se vyskytují i u pacientů s DM 2. typu, kteří nevyžadují exogenní inzulin.

■ Data uvedená v tabulce č. 4 potvrzuje švédská populační studie, která prokázala, že asi u 92% mladých dospělých s nově diagnostikovaným diabetem, bez jeho možné přesné klasifikace v době diagnózy, byla přítomnost protilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové spojená s nutností zahájit léčbu inzulinem do 3 let.

■ Léčbu inzulinem do 3 let vyžadovalo i 51% pacientů bez přítomnosti anti-gad protilátky v době diagnózy diabetu.

■ Z dat UKPDS vyplývá, že léčbu inzulinem časně po diagnóze diabetu 2. typu vyžadovalo jen 5,7% pacientů.

■ Tyto rozdílné údaje jsou při rozhodování o léčbě u diabetiků bez jasné klasifikace v době manifestace nemoci apelem, aby byl dobře posouzen jejich klinický stav, anamné-
- za (včetně rodinné) a byl individuálně zvolen postup laboratorních vyšetření, včetně jejich opakování v časovém odstupu.
- c) C-peptid a jeho využití v diagnostice DM a v léčebné strategii
- C-peptid je spolu s inzulinem součástí proinzulinu a jeho koncentrace je odrazem množství endogenního inzulinu. Pacienti s diabetem 1. typu, s výjimkou období manifestace, mají nízké koncentrace C-peptidu, které korelují s poklesem funkce beta-buněk pankreatu. Pacienti s diabetem 2. typu mívají normální až vysoké koncentrace C-peptidu, což je odrazem vyššího množství inzulinu, vůči němuž jsou však tkáně relativně méně citlivé. Přetrvávají-li hladiny C-peptidu, má to, s ohledem na znalost jeho endogenních účinků, i význam pro posouzení rizika rozvoje a stupně tíže orgánových vaskulárních a neurotických komplikací. Tento fenomén dobře známe
- Tabulka 7. Význam stanovení C-peptidu v diagnostice diabetu
- | Test (hodnoty v pmol/l) | DM 1. typu                                                   | DM 2. typu                                                  | LADA                                                                         |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| C-peptid                | < 500 pmol/l<br>96% predikce potvrzující diagnózu DM 1. typu | < 500 pmol/l<br>96% predikce vylučující diagnózu DM 2. typu | jednorázové vyšetření je nepřínosné, význam má jeho opakování za 6–12 měsíců |
- z klinické praxe, kdy pacienti s LADA typem diabetu mají nižší incidenci a mnohem pozvolnější progresi výskytu zmiňovaných komplikací.
- Využití vyšetření C-peptidu v léčebné strategii lze shrnout:
- C-peptid pod 200 nalačno a méně než 400 pmol/l po stimulaci za 60 minut vyžaduje ve 100% léčbu inzulinem.

■ C-peptid pod 500 pmol/l nalačno bez vzestupu po stimulaci u diabetiků 2. typu je předzvěstí vynucené změny léčby = převodu na inzulin.

■ Nasazení inkretinové terapie GLP-1 analogy a gliptiny je maximálně efektivní při zachovalé sekreci inzulinu = je-li C-peptid nalačno vyšší než 300 pmol/l a stimulovaný 2x vyšší.

■ Je možné nasazení inkretinové léčby (GLP-1 analogu a gliptiny) i při nižší (případně nulové) sekreci inzulinu, C-peptid pod 200 nmol/l, kdy se uplatní inhibiční efekt této léčby na kontraregulační glukagon.
- Závěr
- Humánní C-peptid je jednořetězcový polypeptid, jako součást proinzulinu obsahuje 35 a po odštěpení pak, jako volný, 31 aminokyselin, s molekulární hmotností 3 025 Daltonů. V molekule proinzulinu spojuje polypeptidové řetězce A a B tvořící inzulin. Při biosyntéze inzulinu pomáhá tvorbě správné sekundární a terciární struktury tohoto hormonu. Účinkem specifických enzymů se proinzulin štěpí na C-peptid a inzulin, jež jsou vylučovány do oběhu v ekvimolárním množství, a jeho sérová koncentrace odpovídá koncentraci endogenního inzulinu. Stanovení se proto využívá v těchto případech:
- Z diagnostických důvodů pro klasifikaci typu diabetu, není-li klinický průběh určující.

■ Další možností využití je rozhodování o strategii léčby, jednak o časování převodu na terapii inzulinem a naopak pro určení, kdy je ještě efektivní inkretinová léčba GLP-1 analogy nebo gliptiny.
- Kromě diagnostického využití stanovení C-peptidu jsou v posledních letech v popředí zájmu jeho endogenní účinky. Váže se na mem-
- www.internimedica.cz | 2011; 13(12) | Interní medicína pro praxi



brány různých buněk, kde indukuje genovou expresi a tak ovlivňuje produkci růstových faktorů, a dále aktivaci Na/K-dependentní ATPázy zatím neobjasněným mechanismem upravuje abnormality buněčného metabolismu vyvolané hyperglykemií. Tyto efekty lze shrnout:

- Přítomný C-peptid ovlivňuje stupeň a míru rozvoje cévních a nervových změn ve tkáních.
- C-peptid brání endoteliální dysfunkci, snižuje únik albuminu skrze cévní stěnu a má analgetické účinky.

V klinické praxi známe tyto efekty C-peptidu u diabetiků s LADA typem diabetu, kde koreluje zachovalá endogenní sekrece inzulinu (a tedy i C-peptidu) s pozdější manifestací a pozvolným rozvojem orgánových komplikací, než je to běžné u typického průběhu diabetu 1. typu s rychlým zánikem endogenní sekrece inzulinu, potažmo i C-peptidu.

Otázkou budoucnosti je využití tohoto mechanismu v klinické praxi v podobě podávání C-peptidu s cílem ovlivnění orgánových komplikací a s analgetickým efektem u pokročilé neuropatie.

## Literatura

1. Rác O, Ništiar F, Janco A, et al. C-peptid: marker inzulinové rezistence. *Labor Aktuell* 2006; 2: 10–13.
2. Rác O, Beňacka R, Ništiar F, et al. Diabetik – odborná příloha pro lékaře. 2004; 2: 13–18.
3. Parita P, Allison M. Diabetes mellitus: Diagnosis and screening. *Am Fam Physician*, 2010; 81(7): 863–870.
4. Steiner D, Oyer P. The biosynthesis of insulin and a probable precursor of insulin, by a human islet cell adenoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1967; 57: 473–481.
5. Šrha J, et al. *Diabetologie*. Praha: Galén, 2010.
6. Pelikánová T, Bartoš V. *Praktická diabetologie*. Praha: Maxdorf, 2010.
7. Perušičová J. Diabetes mellitus 2. typu – léčba hyperglykémie, dyslipidémie, hypertenze. *Geum* 2011.
8. Česká diabetologická společnost. Standardy péče o diabetes mellitus 2. typu. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa* 2007; 10: 191–198.
9. Franeková J, Jabor A. Gestační diabetes mellitus: analýza 2043 výsledků oGTT – je čas na změnu? *Klin. Biochem. Metab.*, 2010; 39: 30–37.
10. Anděl, et al. Diabetes mellitus a další poruchy metabolismu. Praha: Grada 2001.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010; 33(Suppl 1): S11–S61.
12. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327–1334.
13. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group [published correction appears in *Lancet* 1999; 354(9178): 602]. *Lancet* 1998; 352(9131): 837–853.
14. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977–986.
15. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1577–1589.
16. Heikes KE, Eddy DM, Arondekar B, Schlessinger L. Diabetes Risk Calculator: a simple tool for detecting undiagnosed diabetes and prediabetes. *Diabetes Care* 2008; 31(5): 1040–1045.
17. Mochan E, Ebell M. Risk-assessment tools for detecting undiagnosed diabetes. *Am Fam Physician* 2009; 80(2): 175–178.
18. Berger B, Stenström G, Sundkvist G. Random C-peptide in the classification of diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60(8): 687–693.
19. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002; 48(3): 436–472.
20. Sabbah E, Savola K, Kulmala P, et al. Diabetes-associated autoantibodies in relation to clinical characteristics and natural course in children with newly diagnosed type 1 diabetes. The Childhood Diabetes in Finland Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(5): 1534–1539.
21. Tuomi T, Carlsson A, Li H, et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes* 1999; 48(1): 150–157.
22. Turner R, Stratton I, Horton V, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group [published correction appears in *Lancet*. 1998; 351(9099): 376]. *Lancet* 1997; 350(9087): 1288–1293.
23. Bottazzo GF, Bosi E, Cull CA, et al. IA-2 antibody prevalence and risk assessment of early insulin requirement in subjects presenting with type 2 diabetes (UKPDS 71) [published correction appears in *Diabetologia*. 2005; 48(6): 1240]. *Diabetologia* 2005; 48(4): 703–708.
24. Törn C, Landin-Olsson M, Ostman J, et al. Glutamic acid decarboxylase antibodies (GADA) is the most important factor for prediction of insulin therapy within 3 years in young adult diabetic patients not classified as type 1 diabetes on clinical grounds. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16(6): 442–447.
25. Savola K, Bonifacio E, Sabbah E, et al. IA-2 antibodies – a sensitive marker of IDDM with clinical onset in childhood and adolescence. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetologia* 1998; 41(4): 424–429.
26. Davis TM, Wright AD, Mehta ZM, et al. Islet autoantibodies in clinically diagnosed type 2 diabetes: prevalence and relationship with metabolic control (UKPDS 70). *Diabetologia* 2005; 48(4): 695–702.
27. Maclaren N, Lan M, Coutant R, et al. Only multiple autoantibodies to islet cells (ICA), insulin, GAD65, IA-2 and IA-2beta predict immune-mediated (type 1) diabetes in relatives. *J Autoimmun* 1999; 12(4): 279–287.
28. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the management of diabetes mellitus. <http://www.aace.com/pub/pdf/guidelines/DMGuidelines2007.pdf>. Accessed July 8, 2009.
29. Feig DS, Palda VA, Lipscombe L. Screening for type 2 diabetes mellitus to prevent vascular complications: updated recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2005; 172(2): 177–180.
30. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for type 2 diabetes mellitus in adults. Recommendation statement. June 2008. <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf08/type2/type2rs.htm#clinical>. Accessed July 8, 2009.
31. Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 435: postpartum screening for abnormal glucose tolerance in women who had gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2009; 113(6): 1419–1421.
32. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces technical bulletin number 200, December 1994). Gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2001; 98(3): 525–538.
33. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Summary table of recommendations. Screening for gestational diabetes mellitus. <http://www.ctfphc.org/Tables/Ch02tab.htm>. Accessed January 18, 2010.
34. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for gestational diabetes mellitus. Recommendation statement. May 2008. <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf08/gestdiab/gdrs.htm>. Accessed January 18, 2010.
35. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet* 1999; 354(9179): 617–621.
36. Gillies CL, Lambert PC, Abrams KR, et al. Different strategies for screening and prevention of type 2 diabetes in adults: cost effectiveness analysis. *BMJ* 2008; 336(7654): 1180–1185.
37. Screening for type 2 diabetes mellitus in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement [published correction appears in *Ann Intern Med* 2008; 149(2): 147]. *Ann Intern Med* 2008; 148(11): 846–854.
38. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. for the Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352(24): 2477–2486.
39. Palmer JP, Hampe CS, Chiu H, et al. Is latent autoimmune diabetes in adults distinct from type 1 diabetes or just type 1 diabetes at an older age? *Diabetes* 2005; 54(Suppl 2): S62–S67.
40. Expert committee of the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the Expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183–1197.
41. Česká společnost klinické biochemie a Česká diabetologická společnost. Laboratorní diagnostika a sledování stavu diabetes mellitus. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa*, 2007; 10: 232–241.
42. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*, 2008; 31: 1473–1478.
43. Jeppson Jo, Kobold U, Barr J, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med*, 2002; 40: 78–89.

Článek přijat redakcí: 3. 10. 2011

Článek přijat k publikaci: 15. 10. 2011

**MUDr. Svatopluk Solář**

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Střešovice  
U Nemocnice 1100, 160 00 Praha 6  
svatopluk.solar@uvn.cz