

УРОВЕНЬ С-ПЕПТИДА И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ АУТОАНТИТЕЛ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА ПРИ РАЗНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ



© Е.М. Романенкова*, И.А. Еремина, Е.В. Титович, Е.А. Сечко, Л.В. Никанкина, В.А. Петеркова, О.Б. Безлепкина, Д.Н. Лаптев

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет 1 типа (СД1) характеризуется развитием абсолютной недостаточности инсулина, однако у некоторых пациентов остаточная секреция инсулина может сохраняться длительное время. Оценка уровня С-пептида полезна для дифференциальной диагностики типа СД в сложных случаях, может использоваться для оценки резерва поджелудочной железы как в клинической практике, так и в клинических исследованиях.

ЦЕЛЬ. Оценить уровень С-пептида и распространенность панкреатических аутоантител (Ат) у детей с СД1 при разной длительности заболевания и выявить факторы, ассоциированные с сохранной секрецией С-пептида.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Одноцентровое одномоментное исследование, включающее данные 703 детей с СД1, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в 2016–2020 гг., у которых исследовался уровень С-пептида и выявлен положительный титр одного или более специфических Ат (к транспортеру цинка (ZnT8), тирозинфосфатазе (IA-2), глутаматдекарбоксилазе (GAD), цитоплазматическим структурам β -клеток (ICA), антиинсулиновым Ат (IAA)). Пациенты были распределены на 3 группы по длительности СД1: 1-я — <1 года, 2-я — от 1 до 5 лет, 3-я — >5 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Медиана уровня С-пептида натощак в 1-й группе составила 0,6 нг/мл [0,27; 1,09]; во 2-й — 0,2 нг/мл [0,01; 0,8]; в 3-й — 0,01 нг/мл [0,01; 0,037]. Сохранная секреция С-пептида (>0,6 нг/мл) определялась в 1-й группе в 51,4%, во 2-й — в 31,4%, в 3-й — в 11,4% случаев. У пациентов с ожирением чаще определялся уровень С-пептида выше 1,1 нг/мл в первый год заболевания (65,2%) и при длительности 1–5 лет (35,7%) по сравнению с детьми с нормальным (18,5 и 14,5%) и избыточным весом (15,7 и 19%), $p < 0,01$. Выявлена отрицательная зависимость между уровнем С-пептида и длительностью СД1 ($r = -0,489$; $p = 0,000$), суточной дозой инсулина ($r = -0,637$; $p = 0,000$); положительная ассоциация выявлена с возрастом диагностики СД1 ($r = 0,547$; $p = 0,000$). Частота выявления одного вида Ат в общей группе составила 29,5%, 2 видов — 33,6%, 3 и более — 36,9%. Распространенность IA-2, ZnT8 снижалась с увеличением длительности заболевания ($p < 0,05$ и $p < 0,01$), а частота выявления ICA увеличивалась ($p < 0,01$). Ассоциации между видом, количеством, титром Ат и уровнем С-пептида, длительностью СД1 и возрастом манифестации заболевания не получено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Уровень С-пептида у детей с СД1 в первые 5 лет от манифестации значимо выше при более старшем возрасте диагностики заболевания СД и наличии ожирения. Частота выявления IA-2, ZnT8 снижается с увеличением длительности заболевания СД1, а частота выявления ICA увеличивается. Не выявлено ассоциации между уровнем С-пептида и видом, количеством и титром Ат.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; С-пептид; аутоантитела

C-PEPTIDE LEVELS AND THE PREVALENCE OF ISLETS AUTOANTIBODIES IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS WITH DIFFERENT DURATION OF THE DISEASE

© Elizaveta M. Romanenkova*, Irina A. Eremina, Elena V. Titovich, Elena A. Sechko, Larisa V. Nikankina, Valentina A. Peterkova, Olga B. Bezlepina, Dmitry N. Laptev

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is characterized by the development of absolute insulin deficiency. In some patients residual insulin secretion may persist for a long time. C-peptide is a widely used to measure the pancreatic beta cells function, in clinical practice and in research studies.

AIM: To assess C-peptide levels and presence of islets autoantibodies (Ab) in children with different duration of T1DM and to identify factors associated with the preserved secretion.

MATERIALS AND METHODS: Single-center cross-sectional study including data from 703 cases of children with T1DM, examined in the Endocrinology Research Center in 2016–2020, who was underwent a study of C-peptide levels and was positive for one or more islets antibodies (ZnT8, IA-2, GAD, ICA, IAA). There were 3 groups of patients: 1st — T1DM duration < 1 year, 2nd — from 1 to 5 years, 3rd — > 5 years.



RESULTS: The median of the fasting C-peptide level in the 1st group was 0.6 ng/ml [0.27; 1.09]; in the 2nd group — 0.2 ng/ml [0.01; 0.8]; in the 3rd group — 0.01 ng/ml [0.01; 0.037]. The preserved secretion of C-peptide (> 0.6 ng/ml) was determined in 51.4% in the 1st group, in 31.4% — in the 2nd group and in 11.4% in the 3rd group. In patients with obesity during the first year from the T1DM diagnosis C-peptide levels above 1.1 ng/ml was determined significantly more often (65.2%), as well as at the period of 1 to 5 years of the disease (35.7%), compared with children with normal BMI (18.5% and 14.5%, respectively) or overweight (15.7% and 19%, respectively), $p < 0.01$. A negative correlation was found between C-peptide levels and the duration of T1DM ($r = -0.489$, $p = 0.000$), the daily dose of insulin ($r = -0.637$, $p = 0.000$), a positive association was found with the age of diagnosis of T1DM ($r = 0.547$, $p = 0.000$). The frequency of the presence of one type of islets autoantibodies in all groups was 29.5%, 2 types — 33.6%, 3 and more types — 36.9%. The titer of IA-2, ZnT8 decreased with the disease duration ($p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively), while the titer of ICA increased ($p < 0.01$). No associations between the types, number, antibodies titer and C-peptide levels, age of disease manifestation were found.

CONCLUSION: C-peptide levels in children with T1DM in groups with older age at diagnosis and with obesity is significantly higher for the first 5 years of the disease. The study have shown the titer of IA-2, ZnT8 is decreasing with the disease duration, in turn, the frequency of detection of ICA increases. No association between C-peptide levels and the type, number and titer of antibodies were found.

KEYWORDS: type 1 diabetes; C-peptide; autoantibodies

ОБОСНОВАНИЕ

Измерение уровня С-пептида используется для оценки секреции эндогенного инсулина у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1). Несмотря на то что СД1 характеризуется развитием абсолютной недостаточности инсулина, у некоторых пациентов остаточная секреция инсулина может сохраняться достаточно длительное время [1], оказывая влияние на течение СД1. Клинические эффекты заключаются в снижении частоты легкой и тяжелой гипогликемии, развития микрососудистых осложнений, снижении суточной дозы инсулина, частоты диабетического кетоацидоза и смерти от него [2–4]. Анализ взаимосвязи показателей непрерывного мониторинга глюкозы с остаточной функцией β -клеток продемонстрировал отрицательную корреляцию между уровнем С-пептида натощак и вариабельностью гликемии, частотой гипогликемий [5]. Стимулированный уровень С-пептида $>0,6$ нг/мл указывает на клинически значимую остаточную секрецию, способствующую контролю гликемии [6, 7].

Оценка уровня С-пептида может быть полезна для уточнения типа СД в сложных клинических ситуациях, что, в свою очередь, определит выбор тактики лечения пациента [8]. Увеличение распространенности ожирения среди детей привело к повышению частоты диагностики и СД1 на фоне этой патологии [9], что может затруднять верификацию типа диабета. У большинства детей с СД1 абсолютный дефицит инсулина развивается в течение первых 2–3 лет после постановки диагноза, в то время как при СД 2 типа (СД2) секреция инсулина сохраняется в течение более длительного времени [8], хоть и менее продолжительного по сравнению со взрослыми пациентами. У детей с СД1, развившимся на фоне ожирения, зачастую потребность в инсулинотерапии возникает не сразу или наблюдается длительная фаза ремиссии СД1 по аналогии с латентным аутоиммунным сахарным диабетом взрослых (LADA), и им может быть ошибочно установлен диагноз СД2 [10]. Положительный титр специфических панкреатических аутоантител (Ат) не характерен для детей с СД2 и моногенными формами диабета. Описание динамики уровня С-пептида у детей с СД1, частоты выявления остаточной секреции С-пептида и ее уровня, оценка распространенности разных видов пан-

креатических Ат в зависимости от длительности СД1 улучшат дифференциальную диагностику подтипов СД.

Кроме того, исследование уровня С-пептида может использоваться для оценки резерва поджелудочной железы как в клинической практике, так и в клинических исследованиях применения новых лекарственных препаратов, замедляющих прогрессирование заболевания на ранних стадиях.

В большинстве исследований, проведенных к настоящему времени, секреция С-пептида, уровень панкреатических Ат оценивались в начальный период СД1. И только в некоторых исследованиях изучена динамика уровней С-пептида и Ат на протяжении заболевания [11–14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить уровень С-пептида и распространенность панкреатических Ат у детей с СД1 при разной длительности заболевания и выявить факторы, ассоциированные с сохранной секрецией С-пептида.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Обследование и лечение пациентов проводились в детском отделении сахарного диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. В исследование включены данные из историй болезни пациентов, проходивших стационарное обследование с января 2016 г. по декабрь 2020 г.

Исследуемые популяции

Проанализированы клинико-лабораторные данные из историй болезни 1641 ребенка с СД. Отобраны данные 703 детей с СД1, которым проводилось исследование уровня С-пептида и у которых выявлен положительный титр одного или более панкреатических Ат (к транспортеру цинка (ZnT8), тирозинфосфатазе (IA-2), глутаматдекарбоксилазе (GAD), цитоплазматическим структурам β -клеток (ICA), антиинсулиновые Ат (IAA)). Пациенты были распределены на 3 группы в зависимости от длительности СД1: 1-я группа — длительность менее 1 года, 2-я группа — от 1 года до 5 лет, 3-я группа — более 5 лет.

Анализ в подгруппах

Для оценки влияния возраста диагностики СД1 на течение заболевания пациенты были дополнительно разделены на 3 группы: с возрастом диагностики СД1 до 7 лет, от 7 до 12 лет, старше 12 лет.

Для анализа влияния избыточного веса и ожирения на течение СД1 пациенты были дополнительно разделены на 3 группы: с SDS (числом стандартных отклонений от среднего) индекса массы тела (ИМТ) <1, SDS ИМТ от 1 до 2, SDS ИМТ >2.

Дизайн исследования

Одноцентровое одномоментное исследование.

Методы

Общеклинические данные включали показатели возраста диагностики СД1, антропометрические показатели (SDS ИМТ (число стандартных отклонений от среднего ИМТ для конкретного возраста и пола)). Диагностическим критерием избыточной массы тела считали SDS ИМТ >1,0; ожирения — >2,0.

Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) определялся методом жидкостной ионообменной хроматографии на анализаторе Diastat (BioRad, США). Уровень С-пептида оценивался методом усиленной хемилюминесценции на анализаторе COBAS 6000 фирмы Roche Diagnostics (Швейцария). Референсные значения С-пептида — 1,1–1,4 нг/мл. Уровень С-пептида ниже 0,2 нг/мл оценивался как низкая, от 0,2 до 0,6 нг/мл — как остаточная, выше 0,6 нг/мл — сохраняющая секреция С-пептида.

Стимулированная секреция С-пептида оценивалась в ходе пробы со стандартным жидким завтраком: уровень С-пептида исследовался через 60 и 120 мин после приема специализированного питания Clinutren Junior, Nestlé Health Science (1 ккал/мл; 65% углеводов, 20% жиров и 15% белка) из расчета 6 мл препарата на 1 кг веса, но не более 360 мл.

Иммунологическое исследование: количественное определение Ат к ICA, GAD и IAA проводилось с помощью иммуноферментных наборов Isletest-ICA, GADA, IAA фирмы Biomerica, Ат IA-2 — наборов Medizym фирмы Medipan MGBH, Ат к ZnT8 — иммуноферментных наборов Zinc Transporter 8 Autoantibody Human ELISA фирмы BioVendor.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Обработка и анализ статистических данных проводились в программах Statistica 8.0 (StatSoft, США), MS Excel 2010 (Microsoft, США). Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me (25–75 перцентиль); качественные данные — в виде абсолютных значений (n) и/или частот (%). Различия между количественными признаками оценивалось с помощью критерия Краскела–Уоллиса (при сравнении 3 и более выборок) и Манна–Уитни (при сравнении двух выборок). В случае множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони. Различия между качественными признаками оценивалось с помощью точного критерия Фишера. Значение p менее 0,05 считалось статистически значимым. Взаимосвязь между двумя показателями оценивалась с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (выписка из протокола №17 от 23.10.2019). Все родители и официальные опекуны пациентов подписывали информированное согласие до включения в исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 1. Медиана длительности заболевания в 1-й группе составила 0,5 года [0,3; 0,8]; во 2-й группе — 2,2 года [1,4; 3,1]; в 3-й группе — 7,5 года [5,6; 8,7].

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Me [Q1; Q3].

Возраст на момент диагностики был сопоставим в 1-й и 2-й группах и статистически значимо ниже в 3-й группе детей. Медиана SDS ИМТ, а также процентное соотношение детей, имеющих избыточный вес или ожирение, во всех 3 группах не отличались. Уровень HbA_{1c} был значимо (p=0,001) выше при длительности заболевания более 5 лет. Рост уровня HbA_{1c} с увеличением длительности заболевания отмечался у пациентов обоих полов и статистически значимо не отличался между мальчиками и девочками во всех выделенных группах

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с сахарным диабетом 1 типа, включенных в исследование

	Все пациенты	1-я группа: длительность СД1<1 года	2-я группа: длительность СД1 1–5 лет	3-я группа: длительность СД1>5 лет
Количество пациентов, n	703	245	335	123
Соотношение полов, м:ж	1:1,1	1:1,1	1,05:1	1:1,3
Возраст на момент диагностики, лет	8,2 [4,6; 11,4]	8,3 [4,7; 12,2]	9,1 [5,4; 11,9]	6,0 [3,2; 8,7]
Возраст на момент обследования, лет	11,3 [7,3; 14,6]	8,8 [5,2; 12,8]	11,5 [7,5; 14,4]	14,5 [11,4; 16,3]
SDS ИМТ (SD)	0,2 [-0,6; 1,0]	-0,01 [-0,8; 0,9]	0,3 [-0,5; 1,0]	0,3 [-0,4; 1,2]
Дети с SDS ИМТ>1, %	25,4	23,7	25,7	26,8
HbA _{1c} , %	7,4 [6,5; 8,6]	7,1 [6,4; 8,7]	7,3 [6,5; 8,6]	7,9 [7,2; 9,0]
Суточная доза инсулина, Ед/кг/сут	0,76 [0,5; 0,98]	0,6 [0,37; 0,84]	0,81 [0,56; 0,99]	0,9 [0,73; 1,13]

Примечания. SDS ИМТ — SDS индекса массы тела.

(рис. 1, см. табл. 1). Процент пациентов с уровнем HbA_{1c} более 7% также повышался с увеличением длительности заболевания: 52,65% при длительности СД1 менее 1 года, 57,3% — от 1 до 5 лет, 77,2% — более 5 лет.

Суточная доза инсулина (на момент выписки из стационара) у детей с СД1 повышалась с увеличением длительности заболевания ($r=0,33$; $p<0,001$). Отмечена тенденция к более высокой суточной дозе инсулина у девочек по сравнению с мальчиками, однако статистически значимых различий не выявлено (рис. 2).

Динамика уровня С-пептида у детей с СД1

Как известно, с увеличением длительности СД1 уровень С-пептида снижается. Среди обследованных нами пациентов медиана уровня С-пептида при длительности СД1 менее 1 года составила 0,6 нг/мл [0,27; 1,09]; при длительности от 1 года до 5 лет — 0,2 нг/мл [0,01; 0,8]; при длительности более 5 лет уровень был крайне низким — 0,01 нг/мл [0,01; 0,037]. Статистически значимых различий в уровне С-пептида в зависимости от пола не получено (рис. 3).

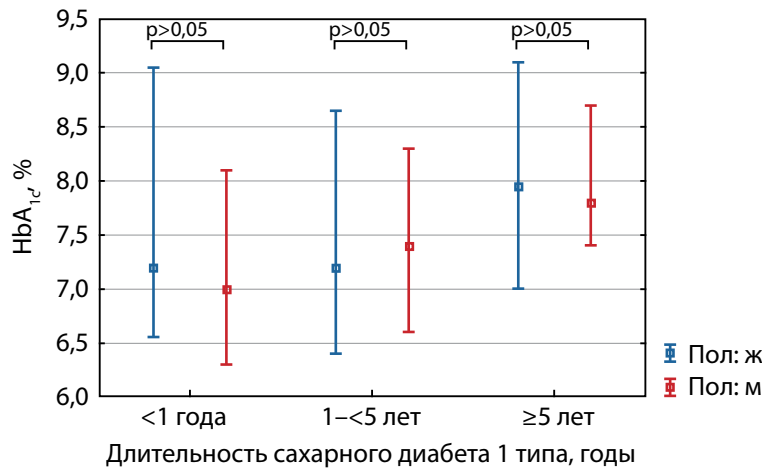


Рисунок 1. Уровень гликированного гемоглобина у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от длительности заболевания и пола.

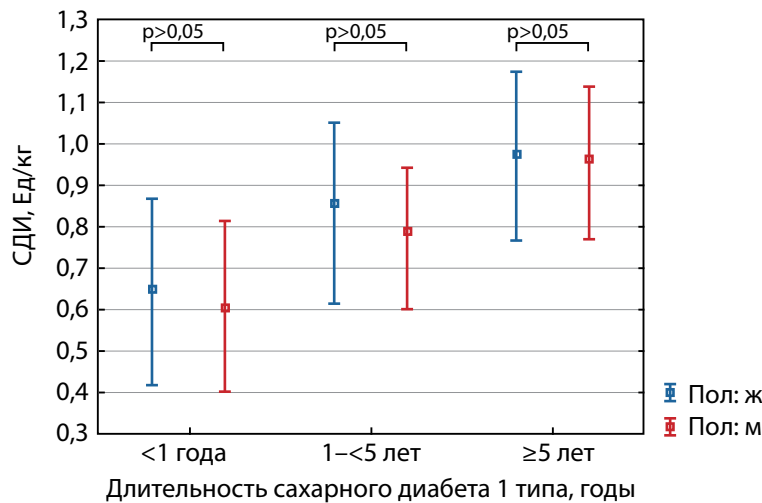


Рисунок 2. Суточная доза инсулина (СДИ) у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от длительности заболевания и пола.

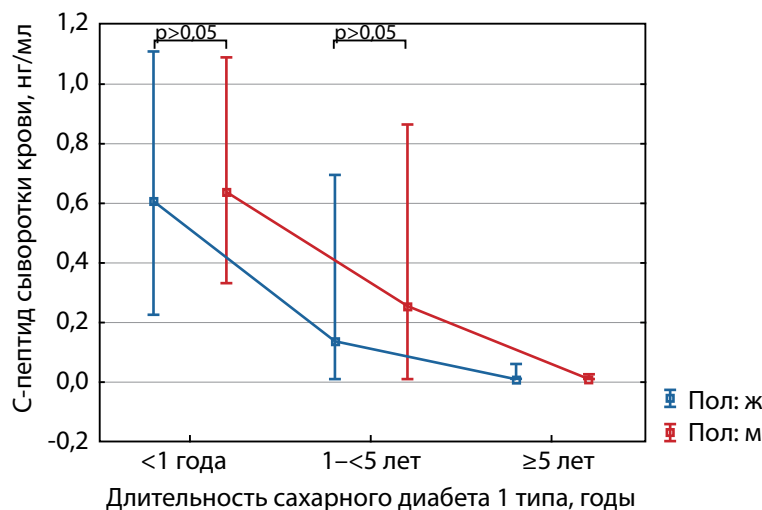


Рисунок 3. Уровень С-пептида натощак у детей с сахарным диабетом 1 типа при разной длительности заболевания в зависимости от пола.

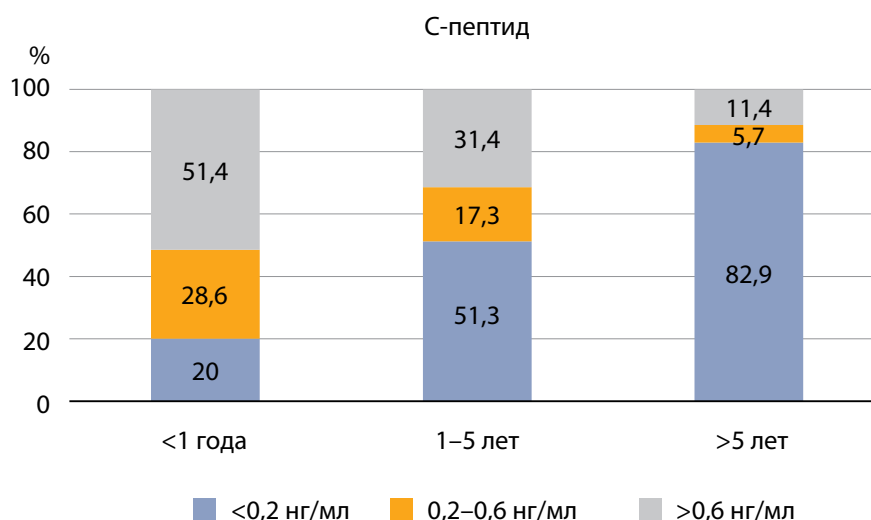


Рисунок 4. Частота сохранной, остаточной и низкой секреции С-пептида у детей с сахарным диабетом 1 типа при разной длительности заболевания.

Сохранная секреция С-пептида при длительности СД1 до 1 года определялась в 51,4%, от 1 до 5 лет — в 31,4%, более 5 лет — в 11,4% случаев ($p < 0,01$; рис. 4).

У 146 пациентов с определяемым базальным уровнем С-пептида (более 0,1 нг/мл) исследованы стимулированные уровни С-пептида в ходе пробы со стандартным жидким завтраком (табл. 2). Несмотря на то что уровень С-пептида натошак статистически значимо снижался с увеличением длительности СД1, значимых различий в стимулированных уровнях С-пептида между группами не получено.

Влияние возраста диагностики СД1 на секрецию С-пептида

При длительности СД1 до 1 года базальный уровень С-пептида был значимо ниже при диагностике заболевания в более раннем возрасте: до 7 лет — 0,33 нг/мл [0,09; 0,56], от 7 до 12 лет — 0,71 нг/мл [0,44; 1,16], старше 12 лет — 1,12 нг/мл [0,79; 1,75] (табл. 3). При длительности заболевания от 1 года до 5 лет сохранялась та же зависи-

мость с более низким уровнем С-пептида при меньшем возрасте дебюта СД1: при диагностике СД1 в возрасте младше 7 лет секреция С-пептида при данной длительности заболевания практически не определялась, у пациентов с началом СД1 от 7 до 12 лет отмечалась остаточная секреция С-пептида, при манифестации заболевания в возрасте старше 12 лет базальная секреция С-пептида зачастую оставалась сохранной. При длительности заболевания более 5 лет уровень С-пептида был крайне низким вне зависимости от возраста манифестации СД. Корреляционный анализ выявил отрицательную ассоциацию между уровнем С-пептида и длительностью СД1 ($r = -0,489$; $p = 0,001$), положительную ассоциацию с возрастом манифестации СД1 ($r = 0,547$; $p = 0,000$).

Наличие собственной секреции инсулина у пациентов с СД1 влияет на величину потребности в экзогенном инсулине. Среди обследованных пациентов, дебют СД1 у которых пришелся на возраст старше 12 лет, при длительности заболевания менее 5 лет суточная доза инсулина была статистически значимо ниже по сравнению

Таблица 2. Уровень С-пептида в ходе пробы со стандартным жидким завтраком у детей с сахарным диабетом 1 типа с определяемым базальным уровнем С-пептида

	1-я группа ДД <1 года	2-я группа ДД 1–5 лет	3-я группа ДД >5 лет	P_{1-2}	P_{2-3}	P_{1-3}
Число пациентов, n	69	77	20			
С-пептид 0 мин, нг/мл	1,29 [0,8; 1,99]	1,04 [0,58; 1,91]	0,88 [0,1; 1,52]	<0,001	<0,001	<0,001
С-пептид 60 мин, нг/мл	3,27 [2,17; 4,89]	2,76 [1,46; 5,5]	2,38 [0,25; 4,22]	0,13	0,39	0,13
С-пептид 120 мин, нг/мл	3,1 [1,63; 5,09]	2,9 [1,29; 5,02]	1,9 [0,44; 3,61]	0,57	0,13	0,07

Примечания. ДД – длительность диабета. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Ме [Q1; Q3]. Сравнение групп проводилось с использованием критерия Манна–Уитни. Уровень статистической значимости рассчитан с учетом поправки Бонферрони $p = 0,018$. Полужирным выделены статистически значимые различия.

Таблица 3. Характеристика детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от возраста диагностики заболевания

	Длительность СД1, лет	Возраст диагностики СД1			P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
		1. <7 лет	2. 7–12 лет	3. >12 лет			
		<1	1–5	>5			
Число пациентов, n	<1	102	78	65			
	1–5	127	129	79			
	>5	74	46	3			
С-пептид, нг/мл	<1	0,33 [0,09; 0,56]	0,71 [0,44; 1,16]	1,12 [0,79; 1,75]	<0,001	<0,001	<0,001
	1–5	0,01 [0,01; 0,13]	0,32 [0,04; 0,9]	0,91 [0,25; 1,75]	<0,001	<0,001	<0,001
	>5	0,01 [0,01; 0,01]	0,01 [0,01; 0,2]	0,01 [0,01; 0,06]	0,008	0,55	0,74
HbA _{1c} , %	<1	7,3 [6,4; 8,8]	7,1 [6,5; 7,9]	6,75 [6,25; 9,15]	0,22	0,79	0,3
	1–5	7,2 [6,4; 8,1]	7,45 [6,7; 8,7]	7,4 [6,3; 9,3]	0,04	0,98	0,16
	>5	7,7 [7,2; 8,6]	8,15 [7,2; 9,7]	9,6 [7,4; 9,8]	0,06	0,62	0,24
СДИ, Ед/кг	<1	0,72 [0,43; 0,93]	0,52 [0,33; 0,77]	0,45 [0,27; 0,68]	<0,001	0,63	<0,001
	1–5	0,86 [0,67; 1,03]	0,83 [0,57; 1,04]	0,51 [0,35; 0,83]	0,18	<0,001	<0,001
	>5	0,96 [0,77; 1,2]	0,86 [0,69; 0,99]	0,97 [0,46; 1,45]	0,07	0,56	0,82

Примечания. СДИ — суточная доза инсулина. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Me [Q1; Q3]. Сравнение групп проводилось с использованием критерия Манна–Уитни. Уровень статистической значимости рассчитан с учетом поправки Бонферрони $p=0,018$. Полужирным выделены статистически значимые различия.

с теми, кто заболел в возрасте младше 7 лет (см. табл. 3). При длительности заболевания более 5 лет различий в суточной дозе инсулина не получено. Корреляционный анализ подтверждает обратную зависимость между секрецией С-пептида и суточной дозой инсулина ($r=-0,637$; $p=0,000$).

Влияние избыточного веса и ожирения на секрецию С-пептида

У пациентов с ожирением (SDS ИМТ >2) определялись значимо более высокие уровни тощачового С-пептида как

в первый год заболевания, так и при длительности СД1 от 1 года до 5 лет (табл. 4). Значимых различий в уровнях С-пептида у детей с нормальным (SDS ИМТ <1) и избыточным весом (SDS ИМТ 1–2) не получено (табл. 4). Кроме того, в первые 5 лет заболевания у пациентов с ожирением значимо чаще ($p<0,01$) встречался соответствующий норме уровень С-пептида (в соответствии с референсными значениями лаборатории — более 1,1 нг/мл) (рис. 5). У всех пациентов, вне зависимости от ИМТ, отмечено снижение уровня С-пептида до низких и неопределяемых значений при длительности СД1 более 5 лет.

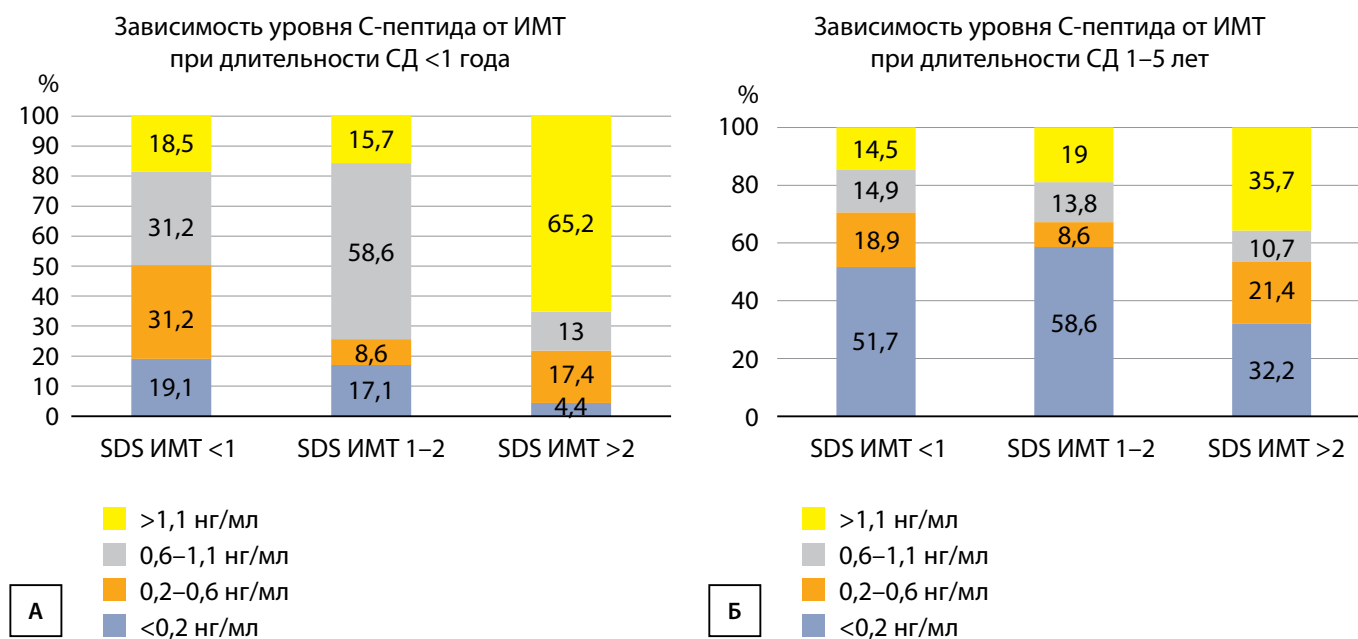


Рисунок 5. Частота низкой (<0,2 нг/мл), остаточной (0,2–0,6 нг/мл), сохранной (0,6–1,1 нг/мл) и нормальной (>1,1 нг/мл) секреции С-пептида у детей с сахарным диабетом 1 типа при разной длительности заболевания в зависимости от наличия избыточного веса/ожирения.

А — при длительности СД менее 1 года. Б — при длительности заболевания от 1 до 5 лет.

Таблица 4. Характеристика детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия избыточного веса и ожирения

	Длительность СД1, лет	SDS ИМТ			P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
		1. <1	2. 1–2	3. >2			
Число пациентов, n	<1	187	35	23			
	1–5	249	58	28			
	>5	90	23	10			
С-пептид, нг/мл	<1	0,58 [0,26; 0,97]	0,59 [0,04; 1,29]	2,01 [0,62; 3,17]	0,95	<0,001	<0,001
	1–5	0,175 [0,01; 0,175]	0,066 [0,01; 0,92]	0,49 [0,061; 1,57]	0,43	0,01	0,01
	>5	0,01 [0,01; 0,019]	0,01 [0,01; 0,049]	0,01 [0,01; 0,06]	0,83	0,86	0,73
HbA _{1c} , %	<1	7,1 [6,4; 8,4]	7,1 [6,6; 9,5]	7,2 [6,3; 9,1]	0,65	0,7	0,94
	1–5	7,2 [6,4; 8,4]	7,5 [6,6; 8,6]	7,6 [6,85; 9,95]	0,45	0,44	0,16
	>5	7,8 [7,0; 8,8]	8,1 [7,3; 9,2]	8,75 [7,7; 9,8]	0,33	0,26	0,04
СДИ, Ед/кг	<1	0,6 [0,39; 0,86]	0,71 [0,35; 0,92]	0,39 [1,14; 0,61]	0,54	0,005	0,002
	1–5	0,56 [0,36; 0,82]	0,82 [0,65; 0,98]	0,71 [0,44; 0,93]	0,47	0,1	0,2
	>5	0,91 [0,76; 1,1]	0,9 [0,65; 1,2]	0,92 [0,74; 1,14]	0,9	1,0	0,74

Примечания. SDS ИМТ — SDS индекса массы тела. СДИ — суточная доза инсулина. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Ме [Q1; Q3]. Сравнение групп проводилось с использованием критерия Манна–Уитни. Уровень статистической значимости рассчитан с учетом поправки Бонферрони $p=0,018$. Полужирным выделены статистически значимые различия.

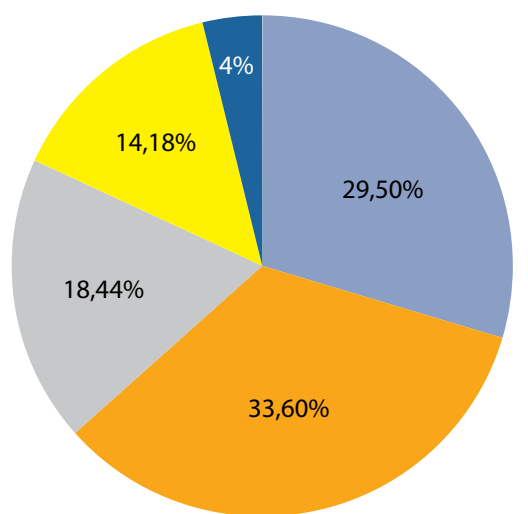
Статистически значимых различий в уровне HbA_{1c} между пациентами с нормальным и избыточным весом/ожирением не получено (табл. 4). Суточная доза инсулина у пациентов с ожирением была ниже при любой длительности заболевания, однако значимые различия с пациентами без ожирения получены только при длительности СД1 менее 1 года ($p<0,01$) (см. табл. 4).

Иммунологические маркеры СД1.

В общей группе пациентов частота выявления только 1 вида специфических Ат составила 29,5%, 2 видов —

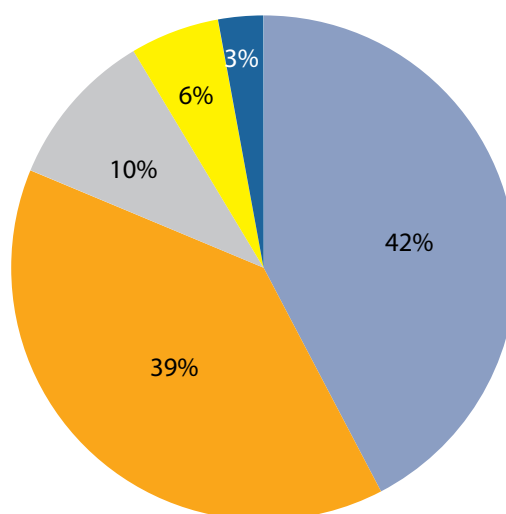
33,6%, 3 и более видов — 36,9% (рис. 6). У пациентов с повышенным титром только одного вида Ат наиболее часто выявлялись ZnT8 (в 42,3%) и IA-2 (в 39%) (рис. 7).

При длительности СД1 менее 1 года статистически значимо чаще выявлялось повышение одного вида Ат, чем при большей длительности заболевания ($p<0,05$) (рис. 8). А частота выявления 3 и более видов Ат была статистически значимо выше при длительности СД1 более 1 года ($p<0,05$). Корреляционный анализ не выявил зависимости количества видов Ат от длительности СД1, возраста дебюта заболевания и SDS ИМТ.



■ 1 AT ■ 2 AT ■ 3 AT ■ 4 AT ■ 5 AT

Рисунок 6. Частота выявления 1 и более видов специфических панкреатических аутоантител у детей с сахарным диабетом 1 типа с положительным титром аутоантител.



■ ZnT8 ■ IA-2 ■ GAD ■ IAA ■ ICA

Рисунок 7. Частота выявления различных видов аутоантител у пациентов, серопозитивных только по одному виду аутоантител.

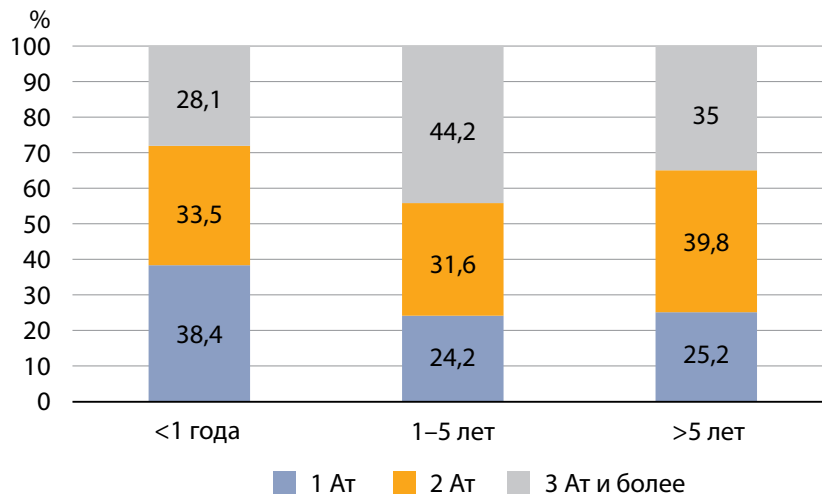


Рисунок 8. Частота выявления 1 и более видов специфических панкреатических аутоантител у детей с сахарным диабетом 1 типа при разной длительности заболевания.

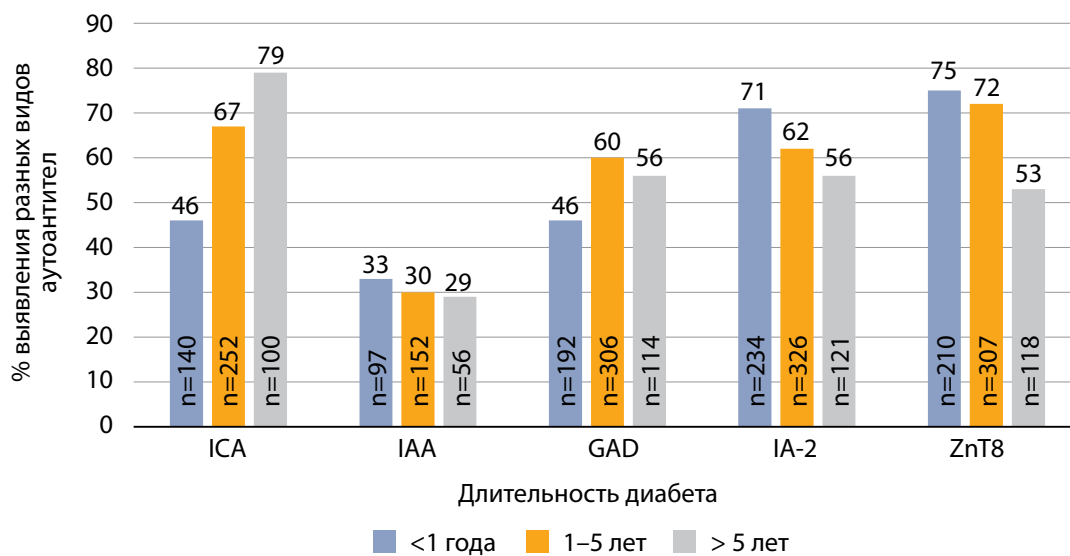


Рисунок 9. Частота выявления разных видов аутоантител при разной длительности сахарного диабета 1 типа у детей.

При анализе процента выявления различных видов Ат у детей при разной длительности заболевания (рис. 9) установлено, что при длительности СД1 менее 1 года чаще всего встречаются IA-2 и ZnT8. При длительности СД1 более 5 лет чаще всего обнаруживались ICA. В наименьшем проценте случаев обнаруживали IAA при любой длительности СД1. Частота выявления IA-2, ZnT8 снижалась с увеличением длительности заболевания ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно), в то время как частота выявления ICA увеличивалась ($p < 0,01$). Распространенность IAA и GAD значимо не отличалась при разной длительности СД1.

В нашем исследовании установлено, что IAA на первом году заболевания выявляются с сопоставимой частотой (30–40%) в группах с разным возрастом дебюта СД1 (рис. 10), а при длительности заболевания более 1 года статистически значимо чаще обнаруживались у детей с манифестацией СД1 ранее 7 лет ($p < 0,01$). IA-2 статистически значимо реже определялись при любой длительности заболевания у детей с диагностикой СД1 до 7 лет ($p < 0,05$). Частота выявления ICA увеличивалась с увеличением длительности СД1 при любом возрасте диагностики ($p < 0,05$).

Ассоциации между видом, титром Ат и уровнем С-пептида, длительностью СД1, возрастом манифестации заболевания и SDS ИМТ не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В классическом понимании СД1 характеризуется антитело-ассоциированным разрушением β -клеток, приводящим к абсолютной недостаточности инсулина. Однако у большого числа пациентов С-пептид может определяться спустя долгое время после постановки диагноза. В нашем исследовании, проанализировавшем данные 703 детей с СД1, у 48,7% пациентов уровень С-пептида натощак был выше 0,2 нг/мл при длительности СД1 от 1 года до 5 лет, а при длительности более 5 лет — у 17,1%. Частота выявления остаточной и сохранной секреции С-пептида зависит от возраста диагностики СД1. В нашем исследовании в группе детей с возрастом диагностики СД1 менее 7 лет у большинства пациентов через 1 год от начала заболевания уровень С-пептида натощак был крайне низким. В то время как у детей с манифестацией заболевания в возрасте старше 12 лет при длительности СД1 от 1 года до 5 лет зачастую

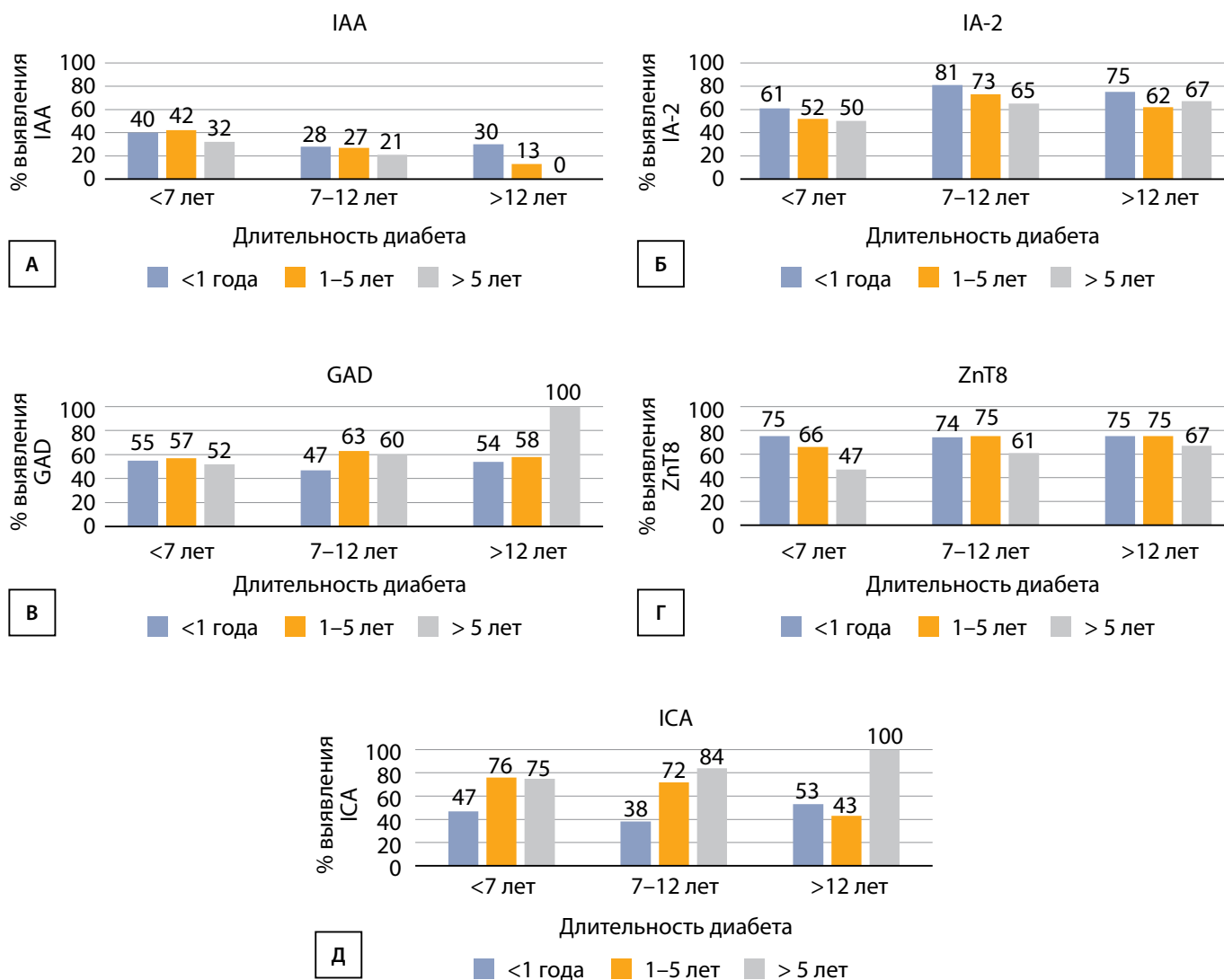


Рисунок 10. Распространенность панкреатических аутоантител у детей с разной длительностью СД1 в зависимости от возраста манифестации заболевания: А — аутоантитела к инсулину (IAA), Б — аутоантитела к тирозинфосфатазе (IA-2), В — аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе (GAD), Г — аутоантитела к транспортеру цинка 8 (ZnT8), Д — аутоантитела к островковым клеткам (ICA).

определяется не только остаточная, но и сохранная секреция С-пептида (более 0,6 нг/мл).

Полученные данные согласуются с результатами других исследований. По данным А.К. Davis и соавт., у пациентов с СД1, возникшим в детском возрасте, определяемый уровень С-пептида не натошак (более 0,051 нг/мл) через 3–5 лет после постановки диагноза наблюдался в 46%, у 6% пациентов при длительности СД1 более 40 лет [12]. Вероятность выявления определяемого уровня С-пептида повышалась на 6% с каждым увеличением возраста диагностики СД1 на 1 год в случае сопоставимой длительности заболевания.

Частота остаточной секреции С-пептида при большой длительности СД1 (более 50 лет) проанализирована также среди пациентов с СД, награжденных медалью Джослина: у 64,4% пациентов выявлен остаточный уровень С-пептида не натошак (0,09–0,6 нг/мл), у 2,6% — сохраненный уровень (более 0,6 нг/мл) [15]. Стоит отметить, что СД1 в данной когорте пациентов был диагностирован в детском возрасте (возраст диагностики СД1 $11 \pm 6,5$ года).

В нашей работе у пациентов с ожирением значимо чаще определялся сохраненный уровень С-пептида в пер-

вые 5 лет после постановки диагноза СД1, что было продемонстрировано и другими исследователями [11, 16]. При длительности заболевания менее 1 года это приводило к значимо более низкой потребности в инсулине. Несмотря на медленное истощение секреторной функции β -клеток у пациентов с ожирением, значимых различий в уровне HbA_{1c} у пациентов с нормальным и избыточным весом не получено. Сохранная секреция уровня С-пептида у детей с СД1 и ожирением может быть причиной ошибочной диагностики у них СД 2 типа.

В работе J.W. Hwang и соавт. проанализированы факторы, ассоциированные с сохранным уровнем С-пептида натошак (более 0,6 нг/мл) у 34 детей в течение 3 лет наблюдения. Выявлена положительная корреляция между уровнем С-пептида и возрастом диагностики СД1 и ИМТ. Ассоциации с выраженностью кетоацидоза в дебюте заболевания, наличием Ат и уровнем HbA_{1c} не наблюдалось [13]. Полученные данные согласуются с результатами The Diabetes Control and Complications Trial [7].

Вопрос о том, ускоряют ли наличие ожирения и сопутствующая ему инсулинорезистентность прогрессирование дефицита инсулина или время начала СД1, до сих пор остается спорным. Нами не выявлено ассоциации

между SDS ИМТ и возрастом начала СД1, как и в исследованиях ряда других авторов [11, 16]. Однако есть исследования, в которых показана роль ожирения у детей в более раннем развитии СД1 [17, 18].

Полученные нами данные об уровне С-пептида при разной длительности СД1 свидетельствуют о том, что выявление остаточной и даже сохранной секреции С-пептида при СД без анализа других показателей (уровня панкреатических АТ, остроты манифестации, длительности заболевания, наследственной отягощенности, результатов молекулярно-генетического исследования в ряде случаев) не может исключать СД1 при проведении дифференциальной диагностики.

По литературным данным, положительный титр одного и более видов АТ выявляется у 65–90% детей при длительности СД1 5–10 лет и у 50% пациентов при длительности заболевания более 10 лет [14, 19, 20]. Среди пациентов с СД, награжденных медалью Джослина, у 29,5% определялись положительные титры IA-2 или GAD [15]. В нашей работе пациенты с отрицательным титром АТ заведомо не включались в исследование.

В результате анализа данных установлено, что наиболее часто выявляемыми АТ у детей в дебюте заболевания являются АТ IA-2 и ZnT8, что соотносится с результатами, полученными другими авторами [14, 21]. По данным E. Niechciał и соавт. была выявлена положительная корреляция между титром АТ ZnT8 и тяжестью кетоацидоза у детей с СД1 [21]. В этой работе у взрослых пациентов, серопозитивных только по одному виду АТ, наиболее часто выявлялись АТ GAD. В нашем исследовании у детей с повышенным титром только одного вида АТ наиболее часто выявлялись IA-2 и ZnT8.

Нами не выявлено ассоциаций между количеством видов АТ, их титром и уровнем С-пептида, HbA_{1c}, наличием избыточного веса и ожирения. Полученные данные согласуются с результатами предшествующих исследований [22]. Только в исследовании B. Glowinska-Olszewska у детей с СД1 и избыточным весом распространенность ZnT8 была значимо выше по сравнению с детьми с нормальным весом [14]. Экспериментальные работы на животных моделях показали, что снижение экспрессии транспортера цинка ZnT8 в β-клетках не ассоциировано с ожирением, тогда как снижение экспрессии в других тканях организма ассоциировано с инсулинорезистентностью и набором веса [23].

Важными данными нашего исследования являются большая выборка пациентов и проведение исследования С-пептида и АТ централизованно, в одной лаборатории. Ограничением данной работы является поперечный дизайн исследования с отсутствием данных о динамике изменений исследованных показателей в одной когорте пациентов. Исключение из исследования пациентов с отрицательным титром АТ, с одной стороны, позволило снизить риск попадания в выборку пациентов с неиммунными формами инсулинозависимого диабета, с другой — повысить процент выявления пациентов с остаточной и сохранной секрецией С-пептида.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уровень С-пептида у детей с СД1 в первые 5 лет от начала заболевания значимо выше при более старшем возрасте диагностики СД и наличии ожирения. Частота выявления IA-2, ZnT8 снижается с увеличением длительности заболевания, в то время как частота выявления ICA увеличивается. Не выявлено ассоциации между уровнем С-пептида и видом, количеством и титром АТ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках исполнения государственного задания № АААА-А20-120011790173-6.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Романенкова Е.М. — концепция и дизайн исследования, набор материала, написание текста, получение, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных; Еремина И.А. — концепция и дизайн исследования, набор материала, написание и редактирование текста, получение, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных; Лаптев Д.Н. — концепция и дизайн исследования, набор материала, написание и редактирование текста, получение, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных; Титович Е.В. — набор материала, редактирование текста; Сечко Е.А. — набор материала, редактирование текста; Петеркова В.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Безлепкина О.Б. — редактирование текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Ludvigsson J, Carlsson A, Forsander G, et al. C-peptide in the classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2012;13:45-50.
- Marren SM, Hammersley S, McDonald TJ, et al; T1G1 consortium. Persistent C-peptide is associated with reduced hypoglycaemia but not HbA1c in adults with longstanding type 1 diabetes: evidence for lack of intensive treatment in UK clinical practice? *Diabet Med* 2019;36:1092-1099.
- Jeyam A, Colhoun H, McGurnaghan S, et al. Clinical Impact of Residual C-Peptide Secretion in Type 1 Diabetes on Glycemia and Microvascular Complications. *Diabetes Care* 2021;44(2):390-398. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0567>.
- Panero F, Novelli G, Zucco C, et al. Fasting plasma C-peptide and micro- and macrovascular complications in a large clinic-based cohort of type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2009;32(2):301-305.
- Babaya N, Noso S, Hiromine Y, et al. Relationship of continuous glucose monitoring-related metrics with HbA1c and residual β-cell function in Japanese patients with type 1 diabetes. *Sci Rep*. 2021;11(1):4006. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83599-x>.
- Flatt AJS, Greenbaum CJ, Shaw JAM, Rickels MR. Pancreatic islet reserve in type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 2021;1495(1):40-54. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.14572>
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. *The Ann Intern Med*. 1998;128:517–523.
- Besser RE. Determination of C-peptide in children: when is it useful? *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013;10(4):494-502.

9. Merger SR, Kerner W, Stadler M, et al. DPV Initiative; German BMBF Competence Network Diabetes mellitus. Prevalence and comorbidities of double diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;119:48-56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.06.003>.
10. Еремина И.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., и др. Клинический полиморфизм сахарного диабета 2 типа у детей — первое исследование в России // *Проблемы эндокринологии.* — 2015. — Т. 61. — №6. — С. 10-16. [Eremina IA, Kuraeva TL, Zilberman LI, et al. Clinical polymorphism of type 2 diabetes in children — the first study in Russia. *Problems of Endocrinology.* 2015;61(6):10-16. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561610-16>
11. Yu HW, Lee YJ, Cho WI, et al. Preserved C-peptide levels in overweight or obese compared with underweight children upon diagnosis of type 1 diabetes mellitus. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;20(2):92-7. doi: <https://doi.org/10.6065/apem.2015.20.2.92>.
12. Davis AK, DuBose SN, Haller MJ, et al. Prevalence of detectable C-Peptide according to age at diagnosis and duration of type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:476-481.
13. Hwang JW, Kim MS, Lee DY. Factors Associated with C-peptide Levels after Diagnosis in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Chonnam medical journal.* 2017;53(3):216-222. doi: <https://doi.org/10.4068/cmj.2017.53.3.216>.
14. Głowińska-Olszewska B, Michalak J, Łuczyński W, et al. Organ-specific autoimmunity in relation to clinical characteristics in children with long-lasting type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29(6):40-54. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2015-0190>.
15. Keenan HA, Sun JK, Levine J, et al. Residual insulin production and pancreatic β -cell turnover after 50 years of diabetes: Joslin Medalist Study. *Diabetes.* 2010;59:2846-2853.
16. Cedillo M, Libman IM, Arena VC, et al. Obesity, islet cell autoimmunity, and cardiovascular risk factors in youth at onset of type 1 autoimmune diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:82-86.
17. Knerr I, Wolf J, Reinehr T, et al. The 'accelerator hypothesis': relationship between weight, height, body mass index and age at diagnosis in a large cohort of 9,248 German and Austrian children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2005;48:2501-2504.
18. Dabelea D, D'Agostino RB, Mayer-Davis EJ, et al. Testing the accelerator hypothesis: body size, beta-cell function, and age at onset of type 1 (autoimmune) diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:290-294.
19. Decochez K, Tits J, Coolens JL, et al. High frequency of persisting or increasing islet-specific autoantibody levels after diagnosis of type 1 diabetes presenting before 40 years of age. The Belgian Diabetes Registry. *Diabetes Care.* 2000;23:838-844.
20. Wilmot-Roussel H, Levy DJ, Carette C, et al. Factors associated with the presence of glutamic acid decarboxylase and islet antigen-2 autoantibodies in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* 2013;39:244-9.
21. Niechciał E, Rogowicz-Frontczak A, Piłaciński S, et al. Autoantibodies against zinc transporter 8 are related to age and metabolic state in patients with newly diagnosed autoimmune diabetes. *Acta Diabetol.* 2018;55(3):287-294. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-017-1091-x>.
22. Taler I, Phillip M, Lebenthal Y, et al. Growth and metabolic control in patients with type 1 diabetes and celiac disease: a longitudinal observational case-control study. *Pediatr Diabetes.* 2012;13(8):597-606. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2012.00878.x>.
23. Hardy AB, Wijesekara N, Genkin I, et al. Effects of high-fat diet feeding on Znt8-null mice: differences between beta-cell and global knockout of Znt8. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;302:E1084-96.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Романенкова Елизавета Михайловна [Elizaveta M. Romanenkova, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0123-8857>; Researcher ID: AAB-7186-2021; eLibrary SPIN: 6190-0118; e-mail: romanenkovae@list.ru

Еремина Ирина Александровна, к.м.н. [Irina A. Eremina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7021-1151>; Researcher ID: S-3979-2016; Scopus Author ID: 6701334405; eLibrary SPIN: 9411-4710; e-mail: ieremina58@gmail.com

Титович Елена Витальевна, к.м.н. [Elena V. Titovich, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7821-3979>; Researcher ID: AAO-2567-2020; Scopus Author ID: 6507024916; eLibrary SPIN: 7994-0797; e-mail: lenatitovich@mail.ru

Сечко Елена Александровна, к.м.н. [Elena A. Sechko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8181-5572>; Researcher ID: S-4114-2016; Scopus Author ID: 55880018700; eLibrary SPIN: 4608-5650; e-mail: elena.sechko@bk.ru

Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-3485-6983>; eLibrary SPIN: 4679-9356; e-mail: lnikankina@mail.ru

Петеркова Валентина Александровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Valentina A. Peterkova, MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>; e-library SPIN: 4009-2463; e-mail: peterkovava@hotmail.com

Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н. [Olga B. Bezlepkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; Researcher ID: B-6627-2017; Scopus Author ID: 6507632848; eLibrary SPIN: 3884-0945; e-mail: olgabezlepkina@mail.ru

Лаптев Дмитрий Никитич, д.м.н. [Dmitry N. Laptev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4316-8546>; Researcher ID: O-1826-2013; Scopus Author ID: 24341083800; e-library SPIN: 2419-4019; e-mail: laptevdn@ya.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Романенкова Е.М., Еремина И.А., Титович Е.В., Сечко Е.А., Никанкина Л.В., Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Лаптев Д.Н. Уровень С-пептида и распространенность панкреатических аутоантител у детей с сахарным диабетом 1 типа при разной длительности заболевания // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — №2. — С. 155-165. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12843>

TO CITE THIS ARTICLE:

Romanenkova EM, Eremina IA, Titovich EV, Sechko EA, Nikankina LV, Peterkova VA, Bezlepkina OB, Laptev DN. C-peptide levels and the prevalence of islets autoantibodies in children with type 1 diabetes mellitus with different duration of the disease. *Diabetes Mellitus.* 2022;25(2):155-165. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12843>