

TỔNG QUAN VỀ CẤU TẠO CỦA TUYẾN TUY NỘI TIẾT, INSULIN VÀ VẤN ĐỀ C-PEPTID

ĐỖ ĐÌNH TÙNG¹

¹ Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn

Tác giả chính: **ĐỖ ĐÌNH TÙNG**

Địa chỉ liên hệ: bsdinh tung@gmail.com

Ngày nhận bài báo: 06/02/2025

Ngày nhận phản biện khoa học: 18/04/2025

Ngày duyệt đăng: 25/04/2025

TÓM TẮT

Tụy là cơ quan vừa có chức năng ngoại tiết vừa có chức năng nội tiết. Các tiểu đảo Langerhans gồm tế bào α , β , δ và PP có nhiệm vụ tiết ra các hormon điều hòa chuyển hóa năng lượng và đường huyết. Insulin, được tổng hợp qua các giai đoạn preproinsulin \rightarrow proinsulin \rightarrow insulin + C-peptid, có vai trò trung tâm trong việc giảm glucose máu thông qua tăng thu nhận glucose vào tế bào, tổng hợp glycogen và lipid. Sự bài tiết insulin chịu ảnh hưởng của glucose, acid amin, calci và các yếu tố thần kinh – thể dịch. C-peptid là chuỗi gồm 31 acid amin, được tiết ra cùng insulin với tỷ lệ tương đương, có thời gian bán hủy dài hơn và được đào thải chủ yếu qua thận. Trước đây được coi là không hoạt tính, nay C-peptid được chứng minh có tác dụng cải thiện vi tuần hoàn, chức năng thận và dẫn truyền thần kinh ở người đái tháo đường. Định lượng C-peptid có giá trị lâm sàng quan trọng: giúp phân biệt ĐTĐ typ 1 và typ 2, đánh giá chức năng tế bào beta tụy, và định hướng điều trị insulin. Như vậy, C-peptid là chỉ dấu sinh học đơn giản nhưng hữu ích, phản ánh hoạt động nội tiết của tụy và hỗ trợ hiệu quả trong quản lý bệnh đái tháo đường.

Từ khóa: Tuyến tụy nội tiết, insulin, C-peptid.

OVERVIEW OF THE ENDOCRINE PANCREAS, INSULIN, AND C-PEPTIDE

ASBTRACT

The pancreas functions as both an exocrine and endocrine organ. The islets of Langerhans contain α , β , δ , and PP cells that secrete hormones regulating glucose and energy metabolism. Insulin, synthesized as preproinsulin and proinsulin before activation, plays a central role in lowering blood glucose by promoting cellular glucose uptake, glycogen synthesis, and lipid storage. Its secretion is regulated by neural and humoral mechanisms involving glucose, amino acids, calcium, and hormones such as epinephrine and somatostatin. C-peptide, a 31-amino acid peptide released in equimolar amounts with insulin, has a longer half-life and is primarily excreted by the kidneys. Once considered biologically inactive, C-peptide is now recognized to improve microvascular blood flow, renal function, and nerve conduction in diabetic patients. Measuring C-peptide provides valuable clinical information: it helps differentiate type 1 from type 2 diabetes, assess residual β -cell function, and guide insulin therapy decisions. Low C-peptide levels indicate β -cell failure and insulin dependence, while higher levels suggest preserved pancreatic function and responsiveness to oral hypoglycemic agents. In conclusion, C-peptide measurement is a simple yet powerful biomarker that enhances diagnostic accuracy, supports therapeutic decisions, and reflects pancreatic endocrine activity in diabetes management.

Keywords: Endocrine pancreas, insulin, C-peptide.

I. CẤU TẠO CỦA TUYẾN TUYẾN NỘI TIẾT

1.1. Giải phẫu sơ lược

Tuyến là một cơ quan nằm sâu trong ổ bụng, ở phía trước các đốt sống thắt lưng I–II, và mặt trước của tuyến áp sát với thành sau của dạ dày. Cơ quan này có khối lượng trung bình 70–80 gram, màu hồng nhạt, chiều dài 15–20 cm, bề ngang 4–5 cm, và bề dày khoảng 2–3 cm.

1.2. Chức năng sinh lý của tuyến

Tuyến có hai chức năng chính: ngoại tiết và nội tiết.

- Tuyến ngoại tiết: Tiết dịch tuyến chứa nhiều enzyme tiêu hóa, đóng vai trò quan trọng trong việc phân giải protein, glucid và lipid trong thức ăn, giúp cơ thể hấp thu các chất dinh dưỡng qua ruột non.

- Tuyến nội tiết: Gồm các tiểu đảo Langerhans, có nhiệm vụ sản xuất và tiết ra các hormon điều hòa chuyển hóa năng lượng – từ quá trình hấp thu dinh dưỡng sau bữa ăn đến dự trữ và sử dụng năng lượng trong tế bào.

Trong các tiểu đảo tuyến, có nhiều loại tế bào với chức năng đặc trưng:

- Tế bào α (alpha): nằm chủ yếu ở vùng ngoại vi của tiểu đảo, tiết ra glucagon, có tác dụng tăng đường huyết bằng cách kích thích gan phân giải glycogen.

- Tế bào β (beta): chiếm tỷ lệ cao nhất, nằm ở trung tâm tiểu đảo. Các tế bào này tiết insulin, hormon có vai trò giảm đường huyết. Dòng máu chảy từ trung tâm ra ngoại vi mang theo insulin, giúp ức chế sự tiết glucagon của tế bào α , tạo nên sự phối hợp điều hòa cân bằng giữa insulin và glucagon.

- Tế bào δ (delta): tiết somatostatin, một hormon có tác dụng ức chế cả insulin lẫn glucagon, góp phần duy trì ổn định nội môi.

- Tế bào F (hay tế bào PP): tiết polypeptid tuyến (PP), có vai trò trong điều hòa bài tiết enzyme tiêu hóa và hoạt động vận động của ống tiêu hóa.

II. INSULIN

1.1. Cấu tạo hóa học

Phân tử insulin gồm hai chuỗi polypeptide là chuỗi A và chuỗi B, được liên kết với nhau bởi hai cầu nối disulfide. Ngoài ra, chuỗi A còn có

một cầu nối disulfide nội tại giữa các acid amin thứ 6 và thứ 11. Toàn bộ phân tử insulin có 51 acid amin, trong đó chuỗi A gồm 21 acid amin và chuỗi B gồm 30 acid amin. Ở dạng kết tinh, insulin có công thức hóa học $C_{254}H_{377}O_{75}N_{66}S_6$ với khối lượng phân tử khoảng 5808 dalton.

Thứ tự sắp xếp acid amin trong các chuỗi là cố định, tuy nhiên ở các loài khác nhau, một số vị trí acid amin trong chuỗi B (các vị trí 1, 2, 3, 27, 29 và 30) có thể khác nhau, tạo nên đặc trưng riêng của từng loài. Hầu hết các loài chỉ tổng hợp một loại insulin duy nhất, song ở chuột có tới hai dạng insulin khác nhau.

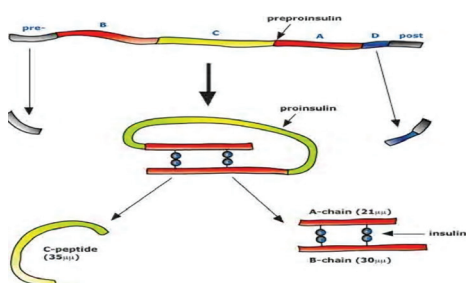
Trong lâm sàng, insulin thường được chiết xuất từ bò và lợn. Insulin lợn khác insulin người ở vị trí acid amin thứ 30 của chuỗi B — ở lợn là alanine, trong khi ở người là threonine. Còn insulin bò và người khác nhau ở hai vị trí thứ 8 và 10 của chuỗi A.

1.2 Sinh tổng hợp và bài tiết insulin

Năm 1968, Steiner và cộng sự phát hiện rằng insulin không được tiết ra trực tiếp mà thông qua hai tiền chất trung gian: đầu tiên là **preproinsulin**, sau đó chuyển thành **proinsulin**.

Ở người, gen kiểm soát quá trình tổng hợp insulin nằm trên cánh tay ngắn của nhiễm sắc thể số 11. Dưới sự điều hòa của hệ thống ADN – ARN, lưới nội chất của tế bào beta tổng hợp preproinsulin có khối lượng phân tử khoảng 11.500 dalton. Sau đó, các enzyme trong ti thể xúc tác quá trình cắt bỏ chuỗi tín hiệu, biến đổi preproinsulin thành proinsulin có khối lượng khoảng 9.000 dalton.

Proinsulin là dạng chưa có hoạt tính sinh học, được tổng hợp tại ribosom và tích trữ trong các hạt chế tiết của bộ máy Golgi. Khi các hạt này trưởng thành, mỗi phân tử proinsulin sẽ được cắt tách để tạo thành một phân tử insulin hoạt động và một phân tử C-peptid.



Hình 1. Cấu tạo, tổng hợp insulin và C-peptid

1.3. Chuyển hóa của insulin

Insulin được tiết ra từ tuyến tụy theo hai đường chính: tĩnh mạch tụy và đường bạch huyết, sau đó đi vào tuần hoàn máu và được tập trung chủ yếu tại gan. Tại đây, insulin bị phân hủy bởi enzyme insulinase, một loại men có khả năng cắt đứt các cầu nối disulfide, tách rời chuỗi A và chuỗi B, khiến insulin mất hoạt tính sinh học. Khoảng 40–50% lượng insulin nội sinh bị phá hủy ngay trong lần đầu tiên đi qua gan.

Trong hệ tuần hoàn ngoại biên, 30–80% insulin được thận lọc qua cầu thận; tuy nhiên, 99% lượng này được tái hấp thu và thoái hóa tại các ống thận, chỉ dưới 1% xuất hiện trong nước tiểu. Thời gian bán hủy của insulin trong máu dao động khoảng 4,3–4,8 phút.

Ở người trưởng thành khỏe mạnh, tuyến tụy tiết trung bình 40–50 đơn vị (UI) insulin mỗi ngày. Nồng độ insulin cơ bản trong máu duy trì ở mức khoảng 10 μ U/ml (tương đương 0,4 ng/ml hay 69 pmol/l), giúp giữ đường huyết ổn định trong khoảng 4,4–5,3 mmol/l. Mức insulin nền này cũng đảm bảo tốc độ phóng thích glucose từ gan được duy trì ở 1,9–2,1 mg/kg/phút, góp phần giữ cân bằng năng lượng và ổn định chuyển hóa.

1.4. Điều hòa bài tiết insulin

Sự bài tiết insulin được điều hòa bởi hai cơ chế chính: thần kinh và thể dịch.

1.4.1. Cơ chế thần kinh

- **Hệ giao cảm:** Khi kích thích các sợi thần kinh giao cảm, mạch máu co lại và sự bài tiết insulin bị ức chế.

- **Hệ phó giao cảm:** Ngược lại, kích thích dây thần kinh X (phó giao cảm) sẽ làm tăng tiết insulin, cho thấy hoạt động thần kinh có vai trò điều chỉnh tức thời đáp ứng của tụy trước các kích thích ngoại vi.

1.4.2. Cơ chế thể dịch

- **Vai trò của glucose máu:**

Glucose là yếu tố chủ yếu kích thích tế bào beta tụy bài tiết insulin. Khi nồng độ glucose trong máu tăng, tế bào beta nhận tín hiệu và tăng tiết insulin tương ứng. Thực nghiệm cho thấy, ở người đàn ông trưởng thành nặng khoảng 70 kg, tốc độ bài tiết insulin nền dao động 0,5–1 đơn vị/

giờ. Sau bữa ăn, nồng độ insulin trong máu có thể tăng gấp 3–10 lần, tương đương tổng lượng 20–40 đơn vị mỗi 24 giờ. Trong trạng thái đói kéo dài, sự bài tiết insulin giảm đáng kể.

- *Vai trò của acid amin và sản phẩm chuyển hóa lipid:* Một số acid amin như arginin, leucin, cùng các sản phẩm trung gian của quá trình chuyển hóa lipid có tác dụng kích thích tế bào beta tiết insulin.

- *Nồng độ calci nội bào:* Các hạt chứa insulin tập trung dọc theo các ống vi thể trong tế bào beta. Khi nồng độ ion calci nội bào tăng, các ống này co thắt, giúp phóng thích insulin ra ngoài tế bào.

- *Vai trò của hormon và chất sinh học khác:*
 - Epinephrin và norepinephrin (do tủy thượng thận tiết ra) ức chế bài tiết insulin bằng cách tác động trực tiếp lên tế bào tụy.
 - Somatostatin cũng ức chế mạnh sự tiết insulin, điều hòa cân bằng giữa các hormon nội tiết của tụy.
- *Ảnh hưởng của thuốc:*
 - Tolbutamid và các dẫn xuất sulfonylurea có tác dụng hạ đường huyết nhờ kích thích tụy tăng tiết insulin.
 - Ngược lại, diazoxid, phenytoin và colchicin lại ức chế bài tiết insulin, làm tăng đường huyết.

1.5. Tác dụng sinh học của insulin

Bảng 1. Chức năng của insulin tại các cơ quan khác nhau

	Tình trạng tăng insulin sau ăn	Tình trạng insulin thấp lúc đói
Gan	Thu nhận glucose Tổng hợp glycogen Tổng hợp lipid Mất khả năng tạo thể ceton Mất khả năng tổng hợp glycogen	Sản xuất glucose Phân hủy glycogen Mất khả năng tạo mỡ Tổng hợp thể ceton Phân hủy glycogen
Cơ	Thu nhận glucose Oxy hóa glycogen Tổng hợp glycogen Tổng hợp protein nền	Mất khả năng thu nhận glucose, oxy hoá acid béo, thể ceton Phân hủy glycogen Phân hủy protein và tiết acid amin
Mô mỡ	Thu nhận glucose Tổng hợp lipid Thu nhận triglycerid	Mất khả năng thu nhận glucose Phân hủy lipid, bài tiết AB tự do Mất khả năng nhận triglycerid

1.6. Chuyển hóa của proinsulin

Trong máu luôn tồn tại insulin cùng với một lượng nhỏ proinsulin chưa được tách hoàn toàn. Đặc điểm này rất quan trọng vì một số huyết thanh kháng insulin dùng trong kỹ thuật miễn dịch phóng xạ có thể phản ứng chéo với proinsulin, gây nhầm lẫn khi định lượng insulin, với tỷ lệ phản ứng chéo khoảng 3–5%.

Khác với insulin, proinsulin không bị gan phân hủy và có thời gian bán hủy trung bình khoảng 26 phút, tức dài gấp 4–5 lần so với insulin (4,3–4,8 phút). Do đó, các phân tử proinsulin tồn tại trong

máu lâu hơn, chiếm khoảng 12–20% tổng lượng insulin lưu hành.

Khoảng một nửa lượng proinsulin trong hệ tuần hoàn ngoại biên được thoái giáng tại thận, cho thấy thận đóng vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa và đào thải proinsulin khỏi cơ thể.

1.7. Một số nội tiết tố do tụy nội tiết sản xuất

1.7.1. Glucagon

Là polypeptide gồm 29 a.a, trọng lượng phân tử là 3485 dalton. Glucagon có vai trò làm tăng

glucose máu vì tăng hoạt hóa men adenylxylaza ở gan dẫn đến hoạt hóa men photphozylaza có tác dụng chuyển glycogen thành glucoza 1 phosphat. Đồng thời ức chế quá trình chuyển glucoza thành glycogen dự trữ tại gan.

1.7.2. Somatostatin

Là một polypeptid có 14 a.a, trọng lượng phân tử 1640 dalton. Somatostatin ngăn không cho chất dinh dưỡng vào máu bằng cách: kéo dài thời gian thức ăn ở dạ dày, giảm acid ở dạ dày, giảm sản xuất gastrin.

1.7.3. Polypeptid tụy

Gồm 36 a.a, có trọng lượng phân tử 4200 dalton. Polypeptid tụy tăng lên sau một bữa ăn hỗn hợp. Tác dụng sinh lý của chất này không được rõ.

III. C-PEPTID

3.1. Cấu tạo và chuyển hóa của C-peptid

C-peptid là một chuỗi polypeptide đơn gồm 31 acid amin, có khối lượng phân tử khoảng 3.021 dalton. Phân tử này đóng vai trò quan trọng trong quá trình hình thành cấu trúc hoàn chỉnh của insulin, giúp liên kết hai chuỗi A và B bằng hai cầu nối disulfide trong phân tử proinsulin.

Thời gian bán hủy của C-peptid kéo dài hơn insulin từ 2–5 lần, vì vậy nồng độ C-peptid trong máu ngoại vi thường cao gấp 5–6 lần nồng độ insulin. Khác với insulin, C-peptid không bị chuyển hóa tại gan, mà được bài tiết và phân giải chủ yếu ở thận, phần lớn ở dạng nguyên vẹn. Do đó, nồng độ C-peptid trong nước tiểu thường cao hơn trong huyết thanh khoảng 20–50 lần, và được xem là chỉ số phản ánh chính xác quá trình bài tiết insulin nội sinh của cơ thể.

3.2. Tác dụng sinh học của C-peptid

Trước đây, C-peptid được xem là một sản phẩm không có hoạt tính sinh học, chỉ là chuỗi trung gian trong quá trình hình thành insulin. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây đã chứng minh rằng C-peptid có nhiều tác dụng sinh lý quan trọng đối với cơ thể, đặc biệt ở bệnh nhân đái tháo đường típ 1.

Các tác dụng sinh học nổi bật của C-peptid bao gồm:

- Tăng lưu lượng máu vi mạch và cải thiện sử dụng oxy: C-peptid giúp tăng tuần hoàn máu tại các vi mạch, đặc biệt là ở chi dưới, đồng thời tăng hiệu quả sử dụng oxy trong quá trình hoạt động cơ bắp.

- Cải thiện chức năng thận và thần kinh: C-peptid có tác dụng giảm bài tiết albumin niệu, góp phần bảo vệ chức năng thận, đồng thời cải thiện dẫn truyền thần kinh ngoại biên ở bệnh nhân đái tháo đường típ 1.

- Tăng vận chuyển và sử dụng glucose ở cơ: Ở cả người có và không mắc đái tháo đường, C-peptid kích thích quá trình vận chuyển glucose vào tế bào cơ, góp phần tăng chuyển hóa năng lượng.

- Tăng tổng hợp glycogen từ acid amin ở cơ: Các nghiên cứu trên chuột thực nghiệm cho thấy C-peptid thúc đẩy tổng hợp glycogen từ acid amin, hỗ trợ dự trữ năng lượng cho cơ thể. Tuy nhiên, trong các thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn (1–3 tháng) ở bệnh nhân đái tháo đường típ 1, chưa ghi nhận ảnh hưởng rõ rệt của C-peptid lên đường huyết.

3.3. Một số phương pháp kiểm định nồng độ insulin, C-peptid

3.3.1. Phương pháp miễn dịch phóng xạ (Radioimmunoassay – RIA)

Là phản ứng miễn dịch cạnh tranh giữa kháng nguyên cần định lượng (KN) và kháng nguyên đánh dấu phóng xạ (KN*), cùng gắn với một lượng kháng thể (KT) giới hạn.

- Khi nồng độ KN trong mẫu cao, lượng KN* gắn với KT giảm → hoạt tính phóng xạ phần gắn (Bound) giảm.

- Khi nồng độ KN thấp, phần Bound tăng. Dựa vào đồ thị chuẩn B/F (Bound/Free), có thể xác định nồng độ KN trong mẫu thử.

3.3.2. Phương pháp miễn dịch enzyme (Enzyme Linked Immunosorbent Assay – ELISA)

Dựa trên khả năng hấp phụ protein lên bề mặt chất mang (polystyrene). KN hoặc KT được gắn cố định, sau đó cho KT hoặc KN đánh dấu bằng enzyme vào phản ứng. Sau khi rửa bỏ phần không gắn kết, hoạt tính enzyme còn lại được đo để xác định lượng KN hoặc KT trong mẫu.

3.3.3. Phương pháp miễn dịch huỳnh quang (Immunofluorescence Assay)

Là phương pháp không cạnh tranh, trong đó KT được gắn chất huỳnh quang (KT*) để phản ứng trực tiếp hoặc gián tiếp với KN. Sau khi tách phần tự do, cường độ phát quang của phức hợp KN-KT* phản ánh lượng KN có trong mẫu.

3.4. Giá trị lâm sàng của C-peptid

C-peptid là chỉ dấu quan trọng phản ánh chức năng tế bào beta tụy, giúp phân biệt các thể đái tháo đường và định hướng điều trị. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh giá trị lâm sàng của C-peptid như sau:

+ Phân biệt ĐTĐ típ 1 và típ 2: Gjessing (1989) cho thấy bệnh nhân có C-peptid huyết tương $< 0,2$ nmol/L và niệu $< 5,4$ nmol/24h thường là ĐTĐ típ 1, trong khi giá trị cao hơn đặc trưng cho típ 2. Sirajn (2002) cũng khẳng định nồng độ C-peptid ở ĐTĐ típ 1 ($0,54 \pm 0,04$ nmol/L) thấp hơn rõ rệt so với típ 2 ($1,52 \pm 0,26$ nmol/L) và người khỏe mạnh ($1,11 \pm 0,24$ nmol/L); qua đó đề xuất C-peptid là tiêu chí quan trọng để chỉ định insulin ở bệnh nhân típ 2.

+ Dự đoán đáp ứng điều trị insulin: Grant (1984) nghiên cứu 37 bệnh nhân ĐTĐ típ 2 đang dùng insulin. Sau 3 tháng chuyển sang thuốc uống, những người có C-peptid cao hơn ($0,11-0,17$ nmol/L) duy trì được kiểm soát glucose mà không cần insulin, trong khi nhóm C-peptid thấp ($0,02$ nmol/L) phải quay lại dùng insulin.

+ Liên quan đến kiểm soát glucose và béo phì: Park (1997) nhận thấy đáp ứng C-peptid với glucose và glucagon ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2 giảm rõ so với người bình thường. C-peptid tương quan nghịch với glucose máu ($r = -0,67$) và tương quan thuận với BMI ($r = 0,74$), cho thấy suy giảm chức năng tế bào beta ở mức độ khác nhau.

+ Định hướng điều trị: Vlad & Serban (2004) chỉ ra rằng bệnh nhân ĐTĐ típ 2 có C-peptid thấp thường cần insulin để kiểm soát glucose, trong khi người có C-peptid cao đáp ứng tốt với metformin.

Tóm lại: Định lượng C-peptid có giá trị lâm sàng cao trong: Phân biệt típ 1 và típ 2, cũng như các thể đặc biệt (LADA, MODY); đánh giá chức năng tế bào beta tụy; lựa chọn và theo dõi hiệu quả điều trị insulin ở bệnh nhân đái tháo đường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hoàng Thị Bích Ngọc (2001), "Hoá sinh bệnh đái tháo đường", NXBY học, tr13-176.
2. Mai Thế Trạch, Nguyễn Thy Khuê (2003), "Nội tiết học đại cương", NXB Y học, tr 335-342.
3. Beyer, J., Krause V., Cordes V (1979), "C-peptid: Its Biogenesis, structure, Determination and Clinical Significance", Giornale Italiano di Chimica Clinica 4 Supp, p9:22.
4. Chan WB, Tong PC, Chow CC, So WY, Ng MC, Ma RC, Cockram CS: (2004), "The associations of body mass index, C-peptid and metabolic status in Chinese Type 2 diabetes patients", Diabet Med, 21(4): p349-53.
5. Clark PM(1999), "Assay for insulin, proinsulin and C-peptid", Ann Clin Biochem, 36(5): p541-564.
6. Forst T, Kunt T, Pohlmann T, Goitom K, Englbach M, Beyer J, Pflutzner A (1998), "Biological activity of C-peptid on the skin microcirculation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus". J Clin Invest 101, p 2036-2041.
7. Gressing HJ, Matzen LE, Faber OK (1989), "Fasting plasma C-peptid, glucagon stimulated plasma C-peptide, and urinary C-peptid in relation to clinical type of diabetes", Diabetologia32(5), p305-11.
8. Kitabchi AE, Duckworth WC, Steutz FB (1990), "In synthesis, proinsulin and C-peptid In Rifkin H, Porte D (eds)", Diabetes Mellitus, Theory and practice, Amsterdam: Elsevier, p71-88.

9. **Kretows Ki A, Kowalska I (2000)**, “*IA-2 and anti GAD antibody in patients with newly diagnosed typ1 diabetes and their first degree relatives*”, *Prezegllek* 57(3), pp 467-408.
10. **Olefsky JM, Kolterman OG (1981)**, “*Mechanism of insulin resistance in obesity and non- insulin- dependent type 2 diabetes mellitus*”. *Am J Med* 70: 151-168.
11. **Perrelo G, Misericordia P, Volpi E, Pampanelli S, Santeusanio F, Brunetti P, Bolli GB (1995)**, “*Contribution of obesity to insulin resistance in non- insulin- dependent type 2 diabetes mellitus*”, *J Clin Endocrinol Metal* 80, pp2464-2469.
12. **Polonsky KS, Rubenstein AH (1984)**, “*C-peptid as a measure of the secretion and hepatic extraction of insulin*”, *Diabetes* 33, pp 286-294.
13. **Relimpio F, Losada F, Pumar A, Garcia de Pesquera F, Morales F, Acosta D, Astorga R (1997)**, “*Relationship of C-peptid level and the C-peptid/ bloodsugar ratio with clinical/ biochemical variables associated with insulin resistance in orallytreated, well-controlled type 2 diabetes patients*”, *Diabetes Res Clin Pract* 36(3):173-80.
14. **Sari R, Balci MK (2005)**, “*Relationship between C peptid and chronic complications in type 2 diabetes mellitus*”, *J Natl Med Assoc*, 97(8): pp1113-8.
15. **Siraj ES, Reddy SS, Scherbaum WA, Abulkadir J (2002)**, “*Basal and postglucagon C-peptid level in Ethiopians with diabetes*”, *Diabetes Care* 25(3): 453-7
16. **Sung- Woo Park, Sung- Hee Ihm, Hyung J. Yoo, Yoong Y.Park, Ki-up Lee (1997)**, “*Differential effects on babient blood glucose level degree of obesity on basal serum C-peptid level and the C-peptid response to glucose and glucagon in NIDDM*”. *Diabetes Reseach and Clinical Practice* 37, p 165-171.
17. **Vlad A, Serban V, Sima A, Timar R (2004)**, “*The value of basal C-peptid and its relationship with pancreatic autoantibodies in young adults with type2 diabetes mellitus*”, *Rom J Intern Med*; 42(2): 333-41
18. **Zierath JR, Handberg A, Tally M, Wallberg- Henriksson H (1996)**, “*C-peptid stimulates glucose transport in isolated skeletal muscle independent of insulin receptor and tyrosin kinase activation*”, *Diabetologia* 39:306-313.
19. **Zimmet P(2001)**, “*Epidemiology, Evidence for prevention typ2 diabetes*”, *The epidemiology of diabetes mellitus*, p.41.
20. **W.Pimenta, M. Korytokowski, A.Mitrakou, et al (1995)**, “*Pancreatic beta cell dysfunction as the primary genetic lestion in NIDDM: Evidence from studies in nomal glucose tolerant individuals with a fisrt degree NIDDM relative*”, *J.Am. Med. Assoc.*273 1855- 1861.