

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
Wydział Lekarski II
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. Bogna Wierusz-Wysocka

Aleksandra Uruska

**ZNACZENIE POŚREDNICH WYKŁADNIKÓW INSULINOOPORNOŚCI
W ROZWOJU PRZEWLEKŁYCH POWIKŁAŃ CUKRZYCY TYPU 1**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Prof. dr hab. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz

Poznań 2012

Pani Prof. Bognie Wierusz-Wysockiej dziękuję za umożliwienie przeprowadzenia badań oraz cenne, życiowe wskazówki.

Pani Prof. Dorocie Zozulińskiej-Ziółkiewicz serdecznie dziękuję za wsparcie, inspirację oraz pomoc w przygotowaniu pracy doktorskiej.

*Moim najbliższym - Pawłowi, Karolinie, Adasiowi i Franiowi
Oraz wszystkim dobrym ludziom wokół naszej Piątki...*

Rozprawa doktorska powstała dzięki wsparciu finansowemu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (grant promotorski nr: N N402 357238)

SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W TEKŚCIE	5
WSTĘP	8
1. Wprowadzenie	8
2. Metoda intensywnej czynnościowej insulinoterapii	8
3. Zjawisko insulinooporności w cukrzycy typu 1	9
3.1 Metody pomiaru insulinooporności u osób z cukrzycą typu 1	12
3.2 Pośrednie wykładniki insulinooporności	13
3.3 Oszacowany wskaźnik dystrybucji glukozy	15
4. Przewlekłe powikłania cukrzycy typu 1 o charakterze mikroangiopatii	16
4.1 Etiopatogeneza mikroangiopatii cukrzycowej	19
4.2 Znaczenie insulinooporności w patogenezie przewlekłych powikłań cukrzycy	20
CEL PRACY	22
PACJENCI I METODY	23
1. Projekt badania	23
2. Badania laboratoryjne	27
3. Wybrane pośrednie wykładniki insulinooporności	28
4. Ocena przewlekłych powikłań o charakterze mikroangiopatii	29
5. Analiza statystyczna wyników	30
WYNIKI	31
1. Ocena punktów końcowych – występowania mikroangiopatii	31
2. Porównanie grup z i bez obecności mikroangiopatii	32
3. Porównanie grup z i bez obecności retinopatii	34
4. Porównanie grup z i bez obecności cukrzycowej choroby nerek	36
5. Porównanie grup z i bez obecności neuropatii	38
6. Pośrednie wykładniki insulinooporności w całej grupie badanej, ocenione po średnio 10 latach obserwacji	40
7. Porównanie pośrednich wykładników insulinooporności w grupie z i bez obecności mikroangiopatii	42

8. Porównanie pośrednich wykładników insulinooporności w grupie z i bez obecności retinopatii	44
9. Porównanie pośrednich wykładników insulinooporności w grupie z i bez obecności cukrzycowej choroby nerek	46
10. Porównanie pośrednich wykładników insulinooporności w grupie z i bez obecności neuropatii	48
11. Czynniki mające związek z występowaniem mikroangiopatii	50
12. Czynniki mające związek z występowaniem retinopatii	52
13. Czynniki mające związek z występowaniem cukrzycowej choroby nerek	54
14. Czynniki mające związek z występowaniem neuropatii	56
15. Związek pośrednich wykładników insulinooporności z mikroangiopatią	58
16. Związek pośrednich wykładników insulinooporności z retinopatią	59
17. Związek pośrednich wykładników insulinooporności z cukrzycową chorobą nerek	60
18. Związek pośrednich wykładników insulinooporności z neuropatią	61
OMÓWIENIE WYNIKÓW	62
WNIOSKI	73
PIŚMIENNICTWO	74
STRESZCZENIE	87
ABSTRACT	90
SPIS TABEL I RYCIN	93
ANEKS	95

WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W TEKŚCIE

AIAT	amniotransferaza alaninowa
ApoA	apolipoproteina A
ApoB	apolipoproteina B
AspAT	amniotransferaza asparaginianowa
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
CChN	cukrzycowa choroba nerek
CRP	białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein)
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DESIR	Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome
DTSQ	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire
EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (kontynuacja badania DCCT)
EDC	Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study
eGDR	oszacowany wskaźnik dystrybucji glukozy (ang. estimated glucose distribution rate)
EURODIAB	europejskie badanie epidemiologiczne osób z cukrzycą typu 1
FinnDiane	Finnish Diabetic Nephropathy Study
FPG	glikemia na czczo (ang. fasting plasma glucose)
GDR	wskaźnik dystrybucji glukozy (ang. glucose distribution rate)
GFR	wskaźnik filtracji kłębkowej (ang. glomerular filtration rate)
GGTP	Gammaglutamylotranspeptydaza
GLUT	białko transportujące glukozę (ang. glucose transporter)
HbA1c	hemoglobina glikowana
HDL	lipoproteiny o dużej gęstości
HOMA	Homeostatic Model Assessment
IDF	International Diabetes Federation
IFIT	intensywna czynnościowa insulinoterapia (ang. intensive functional insulin therapy)

IQR	rozstęp międzykwartyłowy (ang. interquartile range)
IR	insulinooporność (ang. insulin resistance)
IRAS	Insulin Resistance Atherosclerosis Study
IRS-1	substrat receptora insuliny (ang. insulin receptor substrate 1)
LDL	lipoproteiny o małej gęstości
MMP-9	metaloproteinaza 9 (ang. matrix metalloproteinase-9)
MPO	mieloperoksydaza (ang. myeloperoxidase)
NAD	dwunukleotyd nikotynamidoadeninowy (ang. nicotinamide adenine dinucleotide)
NADP	fosforan dinukleotydu nikotynoamido-adeninowego (ang. nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)
NCEP	National Cholesterol Education Program
NT	nadciśnienie tętnicze
PMN	granulocyty obojętnochłonne (ang. polymorphonuclear granulocytes)
OGIS	wskaźnik insulino-wrażliwości obliczany na podstawie OGTT (ang. Oral Glucose Insulin Sensitivity)
OGTT	test doustnego obciążenia glukozą (ang. oral glucose tolerance test)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PI3	kinaza fosfatydyloinozytolowa-3 (ang. phosphatidylinositol 3-kinases)
PKC	kinaza białkowa C (ang. protein kinase C)
PPG	glikemia poposiłkowa (ang. postprandial plasma glucose)
QUICKI	Quantative Insulin Sensitivity Check Index
ROS	reaktywne formy tlenu (ang. reactive oxygen species)
RR_{sk}	ciśnienie tętnicze skurczowe
RR_{rozk}	ciśnienie tętnicze rozkurczowe
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
TCH	cholesterol całkowity (ang. total cholesterol)
TG	trójglicerydy (ang. triglyceride)
VEGF	naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (ang. vascular endothelial growth factor)
WC	obwód pasa (ang. waist circumference)

WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organisation)
WHR	wskaźnik talia-biodra (ang. waist to hip ratio)
WKT	wolne kwasy tłuszczowe
ZM	zespół metaboliczny

WSTĘP

1. Wprowadzenie

Cukrzyca od mało znanej dolegliwości z czasów antyku stała się aktualnie światową epidemią. Szacowane jest, że w roku 2025 na cukrzycę będzie chorować ponad 300 milionów osób dorosłych na świecie (1) a w 2030 ponad 500 mln (2). Typ 1 cukrzycy, na który chorują głównie dzieci i młodzi dorośli, stanowi około 10% wszystkich zaburzeń metabolizmu glukozy. Według danych epidemiologicznych w Polsce mamy około 150 tysięcy osób z cukrzycą typu 1 (3). Cukrzyca typu 1 to choroba o podłożu autoimmunologicznym, która ujawnia się u osób genetycznie predysponowanych, pod wpływem różnych czynników środowiskowych. W ostatnich latach obserwuje się blisko dwukrotny wzrost zachorowań na cukrzycę typu 1 (4-6), również w Polsce (7).

Pomimo znacznego postępu w leczeniu cukrzycy przewlekłe powikłania schorzenia stanowią nadal istotny problem kliniczny. Wiążą się ze zwiększoną śmiertelnością, ciężkim kalectwem i obniżoną jakością życia (8-11). Młode osoby z cukrzycą typu 1 charakteryzuje 10-krotnie wyższa umieralność w porównaniu z ich zdrowymi rówieśnikami (12). Główną przyczyną zgonu w tej grupie są choroby sercowo-naczyniowe wynikające z przedwcześnie rozwijającej się miażdżycy. Swoiste dla cukrzycy powikłania o charakterze mikroangiopatii odpowiadają głównie za utratę wzroku oraz rozwój niewydolności nerek (13). Ponadto kilkunastokrotnie wzrastają koszty leczenia pacjentów z cukrzycą, u których pojawią się przewlekłe powikłania w porównaniu do osób z cukrzycą bez powikłań (14, 15).

Udokumentowanymi czynnikami ryzyka angiopatii cukrzycowej są hiperglikemia, czas trwania choroby, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze i palenie papierosów (16, 17). Niestety, czynniki te nie w pełni tłumaczą rozwój i progresję powikłań naczyniowych cukrzycy. Dlatego, celem jest poszukiwanie nowych, nietradycyjnych czynników prognostycznych dla mikro- i makroangiopatii cukrzycowej.

2. Metoda intensywnej czynnościowej insulinoterapii

Kluczowe znaczenie w rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy ma hiperglikemia. Badanie DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) jasno pokazało, że u chorych na cukrzycę typu 1 intensywne leczenie insuliną znacząco redukuje ryzyko rozwoju i progresji retinopatii (odpowiednio o 76% i 54%), cukrzycowej choroby nerek (CChN) (odpowiednio

o 39% i 54%) i neuropatii cukrzycowej (odpowiednio o 69% i 57%) w porównaniu z grupą osób leczonych metodą konwencjonalną (18).

Po opublikowaniu wyników badania DCCT w 1993 r., intensywna insulinoterapia stała się metodą leczenia z wyboru, rekomendowaną dla pacjentów z typem 1 cukrzycy. Jako jedyna stwarza szansę na optymalne wyrównanie metaboliczne cukrzycy przy zachowaniu dobrej jakości życia. Metoda intensywnej czynnościowej insulinoterapii (IFIT) ma za zadanie odwzorowywać fizjologiczny rytm dobowego wydzielania insuliny (19). Dobowa dawka insuliny podzielona jest na tzw. "bazę", podawaną celem zastąpienia podstawowego wydzielania insuliny oraz zmienne dawki około posiłkowe, które zastępują sekrecję insuliny indukowaną spożyciem węglowodanów. Dawka insuliny bazowej zapewniana jest przez podskórne podanie preparatów insuliny o przedłużonym działaniu (preparaty insuliny typu NPH lub długodziałające analogi insuliny) (20). Zbliżonym do optymalnego sposobem odwzorowania podstawowego wydzielania insuliny jest zastosowanie ciągłego podskórnego wlewu insuliny przy pomocy osobistej pompy insulinowej. Z kolei przed posiłkami pacjent podaje preparaty szybko działające insuliny (preparaty szybko działające insuliny ludzkiej, szybko działające analogi insuliny) w dawce zależnej od glikemii przed posiłkiem, ilości węglowodanów w posiłku oraz zaplanowanej aktywności fizycznej (21). Podstawą bezpiecznego stosowania tej metody leczenia jest programowa edukacja (22, 23). Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaleca pięciodniowe szkolenie w warunkach specjalistycznego oddziału szpitalnego z udziałem lekarza, pielęgniarki edukacyjnej, dietetyka oraz psychologa klinicznego. Szkolenie to obejmuje ogólne wiadomości o cukrzycy, ma za zadanie nauczyć samodzielnego kalkulowania dawek insuliny przed posiłkami oraz zachowania w sytuacjach szczególnych. IFIT przy prawidłowym stosowaniu daje szansę na długotrwałą, dobrą kontrolę metaboliczną choroby, a tym samym na zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań cukrzycy (22-27).

3. Zjawisko insulinooporności w cukrzycy typu 1

Zjawisko insulinooporności (IR) to zmniejszona odpowiedź komórek docelowych na działanie insuliny, mimo prawidłowego a nawet zwiększonego stężenia tego hormonu (28). Początkowo oporność tkanek na działanie insuliny wiązano wyłącznie z otyłością i cukrzycą typu 2. Jednakże wykładniki insulinooporności można stwierdzić również u wielu pacjentów z cukrzycą typu 1. Prawdopodobnie jako pierwszy opisał to zjawisko Himsworth w 1936 r., kiedy zaobserwował różnice w zapotrzebowaniu dobowym na insulinę przy osiągnięciu

wyrównania glikemii (29). Znaczenie problemu insulinooporności wzrasta na świecie i również w Polsce, i ma ścisły związek z epidemią otyłości, która dotyczy coraz młodszych osób (30, 31). Zmniejszona wrażliwość tkanek na działanie insuliny u osób z autoimmunologicznym podłożem schorzenia może być obecna już w momencie rozpoznania cukrzycy, co znacznie utrudnia diagnostykę. Może również charakteryzować osoby z długim wywiadem, u których insulinooporność rozwinęła się z czasem trwania choroby. Współwystępowanie cukrzycy typu 1 i insulinooporności określane jest mianem „double diabetes” (podwójna cukrzyca) (32-38).

Oporność tkanek obwodowych na działanie insuliny zależy zarówno od czynników genetycznych jak i środowiskowych. Wiele z chorób, które związane są z insulinoopornością, charakteryzuje rodzinne występowanie np. cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, otyłość brzuszna (39, 40). Insulinooporność jest kluczowym elementem wiążącym te jednostki chorobowe w zespół zwany metabolicznym (41). Ponadto IR została uznana za czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w populacji ogólnej oraz wśród chorych na cukrzycę ze względu na swój udział w progresji miażdżycy (42). W przypadku pacjentów z typem 1 cukrzycy geny, które mogą odgrywać rolę w rozwoju insulinooporności to m.in. te, które odpowiadają za masę komórek beta wysp trzustki, przepływ krwi w mięśniach czy działanie transporterów glukozy (GLUT-4) (43).

Kluczową rolę w rozwoju zjawiska insulinooporności i otyłości odgrywa styl życia. Spożywanie zbyt dużej ilości kalorii przy niedostatecznej aktywności fizycznej wiąże się z rozwojem otyłości typu brzusznej (44, 45). Ponadto palenie papierosów oraz złe nawyki żywieniowe dodatkowo nasilają oporność tkanek na działanie insuliny (46). Zjawisko to osiąga rozmiary epidemii i obserwuje się je, u coraz młodszych osób, a nawet dzieci (47, 48).

Pacjenci z typem 1 cukrzycy, żyją dzięki substytucji insuliny egzogennej. Niestety insulina podawana w iniekcji podskórnej, nie przechodząc przez układ krążenia wrotnego, zdecydowanie słabiej hamuje wątrobową produkcję glukozy (36). Ponadto nie pozwala na całkowicie prawidłowy wychwyty glukozy przez tkanki insulinozależne. Lönnroth i wsp., wykorzystując badania biopsyjne tkanki tłuszczowej osób z cukrzycą typu 1, wykazali zaburzone oddziaływanie insuliny egzogennej na adipocyty w postaci nieprawidłowego metabolizmu glukozy oraz zmniejszonego efektu antylipolitycznego. Zasugerowali ponadto, że te zjawiska związane są ze zredukowaną liczbą receptorów dla insuliny oraz zaburzonym jej działaniem postreceptorowym (49, 50). Jednakże za obniżoną dystrybucję glukozy w

organizmie odpowiedzialny jest przede wszystkim zmniejszony wychwyty glukozy w mięśniach szkieletowych (51, 52). Defekt ten wynika najprawdopodobniej z nieprawidłowej funkcji transporterów glukozy. W biopsjach mięśni szkieletowych pacjentów z cukrzycą typu 1, u których stwierdzono insulinooporność podczas zastosowania klamry hiperinsulinemiczno-euglikemicznej, wykazano upośledzony wpływ insuliny na syntezę mRNA i białka transportera glukozy (GLUT-4). Stanowi to dowód, że jednym z mechanizmów biorących udział w patogenezie insulinooporności w cukrzycy typu 1 jest nieprawidłowa regulacja ekspresji genów transporterów glukozy (43, 53).

Dodatkowy wpływ na zmniejszenie wrażliwości tkanek na działanie insuliny u osób z autoimmunologicznym podłożem schorzenia mają zjawiska glukotoksyczności i przeinsulinowania. Oba ściśle wiążą się z terapią cukrzycy (36, 54-57). Wykazano, że im lepsza kontrola glikemii w tej grupie chorych tym większa wrażliwość tkanek na działanie insuliny oraz mniejsza wątrobowa produkcja glukozy (58). Z kolei przedłużona hiperglikemia (44 godziny), u pacjentów z cukrzycą typu 1, indukowała insulinooporność ocenianą przy pomocy klamry hiperinsulinemiczno-euglikemicznej (59). Giuffrida i wsp. wykazali w modelu regresji logistycznej skorygowanej względem wieku, płci i czasu trwania cukrzycy, że u pacjentów z cukrzycą typu 1 wzrost HbA1c o 1% zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia zespołu metabolicznego (ZM) wg definicji NCEP (National Cholesterol Education Program) (OR 1.22 [95% CI 1.04 –1.44]) (57). Podobnie w badaniu FinnDiane częstość zespołu metabolicznego rosła wraz z gorszym wyrównaniem metabolicznym. W grupie ze względnie dobrą kontrolą glikemii (HbA1c < 7.5%) ZM stwierdzono u 31%, podczas gdy w grupie źle kontrolowanej (> 9.0%) u 51% pacjentów (60).

Wystarczająca, skuteczna dawka insuliny podawanej podskórnie, taka aby była w stanie kontrolować funkcje wątroby, skutkuje obwodową hiperinsulinemią (55, 61). Hiperinsulinemia u zwierząt modyfikowanych genetycznie, będąca następstwem hipersekcji insuliny, powodowała, że myszy z normalną masą ciała charakteryzowały się zmniejszoną wrażliwością na insulinę, hiperglikemią i hipertrójglicydemią. Z kolei szczury leczone bardzo dużymi dawkami insuliny miały hiperinsulinemię i insulinooporność. Izolowane adipocyty tych szczurów charakteryzował zależny od dawki spadek receptorów dla insuliny oraz defekt postreceptorowego działania insuliny (62, 63) Porównując osoby zdrowe i pacjentów z nowo wykrytą cukrzycą typu 1 zaobserwowano średnio o 32% niższy wychwyty glukozy w warunkach hiperinsulinemii w grupie chorych. Z kolei wśród pacjentów,

którzy weszli w okres remisji działanie insuliny było średnio o 40% lepsze w porównaniu z osobami, które remisji nie uzyskały. Ponadto działanie insuliny było ujemnie skorelowane z masą ciała i wartością glikemii (32). Liu i wsp. w badaniach na mysim modelu cukrzycy typu 1 wykazali, że hiperinsulinemia silniej niż hiperglikemia indukuje IR. Autorzy sugerują, że po pierwsze insulina wpływa na akumulację tłuszczu poza adipocytami poprzez hamowanie lipolizy i stymulowanie lipogenezy (56). Wykazano, że IR z reguły jest nieobecna dopóki nie pojawi się "ektopowy" tłuszcz, nawet mimo obecności otyłości (56, 64). Z kolei u szczupłych zwierząt w momencie pojawienia się tłuszczu w wątrobie i mięśniach rozwijała się IR (65). Nagromadzenie tłuszczu poza adipocytami jest również związane z wystąpieniem IR u pacjentów z cukrzycą typu 1 (66). Po drugie insulina pośrednio lub bezpośrednio hamuje produkcję mitochondriów i zaburza ich funkcję (67, 68). W końcu poprzez ścieżkę sygnałową kinazy fosfatydyloinozytolowej-3 (PI3) insulina stymuluje produkcję reaktywnych form tlenu (ROS) przez peroksosomy (69). Konstelacja tych trzech zjawisk; akumulacja tłuszczu poza adipocytami, stres oksydacyjny oraz zmniejszona wydajność mitochondriów, ściśle wiąże się z rozwojem IR (56).

3.1 Metody pomiaru insulinooporności u osób z cukrzycą typu 1

U osób z cukrzycą typu 1 obiektywna ocena insulinooporności nie jest prosta i szeroko dostępna. Wiąże się to z bezwzględny niedoborem insuliny u tych pacjentów i dlatego nie wszystkie metody pomiaru mogą mieć zastosowanie. Na podstawie pomiaru stężenia insuliny i glikemii na czczo można obliczyć wskaźniki wrażliwości tkanek na działanie insuliny: Homeostatic Model Assessment (HOMA) czy Quantative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI), który jest logarytmem HOMA. Jednakże zostały one opracowane na podstawie badań z udziałem chorych na cukrzycę typu 2 z zachowaną sekrecją insuliny i dlatego nie można ich stosować w ocenie IR u osób z cukrzycą typu 1 (70). Podobnie wskaźniki: OGIS (Mari) (oral glucose insulin sensitivity), MCRest (Stumvoll), ISIcomp (Matsuda), SiORAL (Caumo) obliczane w przebiegu testu doustnego obciążenia glukozą zarezerwowane są do oceny insulinooporności u osób bez cukrzycy i pacjentów z cukrzycą typu 2 (71-75).

W celu obiektywnej oceny wrażliwości tkanek na działanie insuliny u osób z typem 1 cukrzycy wykonywana jest klamra hiperinsulinemiczno-euglikemiczną. Metoda ta, polegająca na jednoczesnym dożylnym wlewie insuliny i glukozy, opracowana została przez De Fronzo

w 1979 r. Insulina jest podawana w stałym wlewie dożylnym, w ilości takiej by osiągnąć hiperinsulinemię. Natomiast wlew glukozy jest tak modyfikowany, aby osiągnąć stałą w czasie obserwacji normoglikemię. Czas trwania badania wynosi średnio 2 godziny. Tkankowa wrażliwość na działanie insuliny egzogennej ustalana jest na podstawie szybkości wlewu glukozy w ostatnich 30 minutach procedury po uzyskaniu stabilnego poziomu glikemii. Odpowiada on wychwytowi glukozy przez tkanki i nazywany jest wskaźnikiem dystrybucji glukozy (GDR). Wartość GDR równa lub większa od 7,5 mg/kg/min odpowiada wrażliwości tkanek na działanie insuliny. Z kolei wartość GDR równa i mniejsza od 4,0 mg/kg/min wskazuje na insulinooporność. Wartości GDR pomiędzy 4,0 a 7,5 mg/kg/min są interpretowane jako wczesne wykładniki insulinooporności (76). Ze względu na skomplikowanie, koszt i czas związany z przeprowadzeniem klamry hiperinsulinemiczno-euglikemicznej nie ma ona szerszego zastosowania w praktyce klinicznej.

3.2 Pośrednie wykładniki insulinooporności

Wśród pacjentów z bezwzględny niedoborem insuliny poszukuje się innych sposobów oceny wrażliwości tkanek na działanie insuliny. W wielu badaniach skorelowano z wynikami klamry hiperinsulinemiczno-euglikemicznej tzw. pośrednie wykładniki insulinooporności, w celu znalezienia przydatnych klinicznie, prostych metod oceny wrażliwości tkanek na działanie insuliny (33, 77, 78).

Analizując wyniki klamry hiperinsulinemiczno-euglikemicznej u ponad 2300 pacjentów wykazano, że zjawisko insulinooporności związane jest z rodzinnym występowaniem cukrzycy typu 2, hipertrójglicydemią i obniżeniem frakcji HDL cholesterolu w surowicy, wzrostem wartości ciśnienia tętniczego krwi oraz większym wskaźnikiem masy ciała i wskaźnikiem talia biodra (WHR) (77). Wykazano, że najprostsze parametry, jakimi są pomiary antropometryczne mogą charakteryzować pacjentów ze zmniejszoną wrażliwością na działanie insuliny. Obwód pasa (WC) i BMI były najsilniejszymi predyktorami zespołu metabolicznego i insulinooporności mierzonej wskaźnikiem HOMA u osób starszych (79). W badaniach z użyciem tomografii komputerowej wykazano, że WC był znacznie lepszym wskaźnikiem zawartości trzewnej tkanki tłuszczowej niż WHR w populacji ogólnej (80), co uwzględniono definiując zespół metaboliczny wg NCEP (National Cholesterol Education Program) i IDF (International Diabetes Federation) (81, 82). Ponadto Kilpatrick i wsp. wykazali, że w populacji badania DCCT w ciągu 9-letniej obserwacji przyrost masy ciała był

związany ze stałym wzrostem rozpoznawania zespołu metabolicznego zarówno w grupie leczonej konwencjonalnie jak i w grupie leczonej intensywnie odpowiednio od 15,5 do 27,2% i od 13,7 do 45,4% (35).

Ze względu na całkowitą zależność od insuliny egzogennej u pacjentów z cukrzycą typu 1, dawka dobową insuliny przyjmowaną przez pacjenta wydaje się być markerem oporności na działanie insuliny (62, 83-85). Musimy jednak pamiętać, że zjawisko przeinsulinowania, z jednej strony odzwierciedla insulinooporność, z drugiej natomiast może ją generować (32, 56). Wiegand i wsp. na podstawie obserwacji ponad 20 tysięcy pacjentów z cukrzycą typu 1 zasugerowali, że wysokie dobowe dawki insuliny wynikają z insulinooporności. Taki wniosek wysunęli po wyeliminowaniu wpływu stosowania nadmiernych dawek egzogennej insuliny z powodu nie stosowania się do zaleceń lekarskich (83). Z kolei Balkau i wsp. wykazali, że aby ocenić oporność na działanie insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 1 lepiej zastosować przeliczenie dawki insuliny na m^2 powierzchni ciała lub na kg należnej masy ciała, niż na kg rzeczywistej masy ciała (84). W oparciu o grupę ponad 400 osób z cukrzycą typu 1 stwierdzono, że tym większe dobowe zapotrzebowanie na insulinę im wyższe BMI, WC i stężenie w surowicy trójglicerydów i niższe stężenie frakcji HDL cholesterolu (85). Szadkowska na podstawie klamry hiperinsulinemiczno-euglikemicznej wykazała, że u dzieci i młodych dorosłych z cukrzycą typu 1 wskaźnik dystrybucji glukozy koreluje z dobową dawką insuliny, z aktualną wartością HbA1c oraz z BMI, obwodem pasa i aterogenną dyslipidemią (86).

Aterogenna dyslipidemia, definiowana niskim stężeniem frakcji HDL cholesterolu i podwyższonym stężeniem TG w surowicy wykazuje ścisły związek ze zjawiskiem insulinooporności (87). W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, u których oceniono insulinooporność testem supresji insuliny wykazano, że osoczowe stężenie TG i wskaźnik TG/HDL były najlepszymi markerami charakteryzującymi osoby z nadwagą i z insulinoopornością (78). Również Chu i wsp. zaobserwowali u osób z poczuciem zdrowia, że grupa z IR w teście supresji insuliny, miała istotnie niższe stężenie HDL cholesterolu i wyższe stężenie TG w surowicy w porównaniu z grupą osób insulinoopornych (88). W badaniu, które oceniało ilość tkanki tłuszczowej przy pomocy tomografii komputerowej wykazano, że aterogenna dyslipidemia wynika głównie ze zwiększonej ilości tkanki tłuszczowej trzewnej odgrywającej kluczową rolę w indukcji IR (89).

W wielu publikacjach w ocenie IR u osób z cukrzycą typu 1 wykorzystywana jest definicja zespołu metabolicznego. W dużych badaniach klinicznych: fińskich FinnDiane oraz amerykańskich DCCT autorzy użyli odpowiednio kryteriów wg NCEP i IDF. W badaniu FinnDiane cechy zespołu metabolicznego spełniało 38% mężczyzn i 40% kobiet. Z kolei, wśród 1337 pacjentów z badania DCCT ZM stwierdzono u 22% z nich (35, 60). Wszystkie trzy definicje ZM (WHO, IDF, NCEP) zostały użyte i porównane z oszacowanym wskaźnikiem dystrybucji glukozy (eGDR) w badaniu Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. W tej grupie pacjentów ZM występował, w zależności od definicji, od 8% (IDF) do 21% (WHO) (34).

Ponadto istnieje uzasadnienie metaboliczne dla związku insulinooporności z laboratoryjnymi wykładnikami funkcji wątroby. Wzrost aktywności enzymów wątrobowych może świadczyć o stłuszczeniu wątroby, czy też o oporności hepatocytów na działanie insuliny (90). Jednym z parametrów opisujących funkcję wątroby jest aktywność gammaglutamylotranspeptydazy (GGTP) (91). Wykazano związek GGTP z cukrzycą (92). Perry i wsp. zaobserwowali, że aktywność GGTP jest zwiększona u osób otyłych i opisali szczególnie silny związek z typem brzuszny otyłości. Ponadto wykazali, że zwiększona aktywność GGTP jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2. GGTP jest zatem tanim i prostym wskaźnikiem insulinooporności wątroby (90). W badaniu DESIR (Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome) aktywność GGTP była związana zarówno ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu metabolicznego wg definicji IDF, jak również z insulinoopornością ocenianą przy pomocy wskaźnika HOMA (93). Istnieje wiele badań pokazujących, że pacjenci z cukrzycą typu 1 mają zwiększoną aktywność GGTP w surowicy niezależnie od ilości spożywanego alkoholu (91, 94-95). Ponadto sugeruje się związek GGTP ze stresem oksydacyjnym, w związku z jej funkcją polegającą na wychwycie glutationu z przestrzeni zewnątrzkomórkowej (96). Brakuje doniesień na temat związku GGTP z IR w tej grupie chorych.

3.3 Oszacowany wskaźnik dystrybucji glukozy

Niektóre z opisanych powyżej klinicznych wykładników insulinooporności posłużyły badaczom Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study (EDC) do oszacowania wskaźnika dystrybucji glukozy (estimated glucose disposal rate – eGDR) u osób z typem 1 cukrzycy. Na podstawie danych klinicznych takich jak: obecność nadciśnienia tętniczego, dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy typu 2, wartość WHR, stężenie w surowicy TG

i frakcji HDL cholesterolu oraz wartość hemoglobiny glikowanej (HbA1) wygenerowano matematyczny wzór szacujący wychwyty glukozy przez tkanki, pozostający w ścisłej korelacji z wynikami klamry hiperinsulinemiczno-euglikemicznej. Szacowany wskaźnik dystrybucji glukozy (eGDR) wykorzystano w badaniu EDC i DCCT jako wykładnik IR (33, 35). Został on również skorelowany z zawartością tkanki tłuszczowej ocenianej przy pomocy absorpcjometrii. Wykazano, że im niższy eGDR tym większa zawartość tłuszczu brzuszego (97). W przeciwieństwie do stosunkowo skomplikowanej i mało dostępnej procedury klamry oraz kosztownych odczynników oceniających stres oksydacyjny czy proces zapalny, eGDR wydaje się być prostym, łatwo dostępnym i tanim sposobem oceny wrażliwości tkanek na działanie insuliny. W formule matematycznej wyznaczającej eGDR są elementy powszechnie oceniane w praktyce klinicznej u pacjentów z cukrzycą typu 1. O przydatności eGDR, jako markera IR, świadczą wyniki badań stwierdzające jego związek z obecnością przewlekłych powikłań o charakterze mikro i makroangiopatii cukrzycowej (35, 98, 99).

4. Przewlekłe powikłania cukrzycy typu 1 o charakterze mikroangiopatii

Przewlekłe powikłania cukrzycy o charakterze mikroangiopatii to uszkodzenie naczyń o najmniejszej średnicy tzn. poniżej 100 nm. Szczególne zmiany dotyczą unaczynienia siatkówki, kłębuszków nerkowych oraz nerwów odpowiednio nazywane retinopatią, cukrzycową chorobą nerek (CChN) i neuropatią (100-102). Kluczowym czynnikiem warunkującym zmiany czynnościowe i strukturalne małych naczyń w przebiegu cukrzycy jest hiperglikemia. Prowadzi ona do zmian w mikrokrążeniu m. in. takich jak uszkodzenie śródbłonna, nasilenie stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego oraz hipoksji. Niedotlenienie wpływa na apoptozę komórek okołonaczyniowych. W siatkówce i naczyniach nerwów dotyczy to m.in. pericytów i komórek śródbłonna, natomiast w kłębuszkach nerkowych - podocytów. W obrazie patomorfologicznym obserwujemy głównie pogrubienie błony podstawnej oraz zwiększenie przepuszczalności naczyń z wynaczynieniem białek osocza i elementów morfotycznych krwi. Zaburzona interakcja śródbłonna z elementami morfotycznymi krwi prowadzi do leukostazy, czyli czopowania naczyń mikrokrążenia przez komórki odpowiedzi zapalnej oraz nowotworzenia naczyń w siatkówce. Natomiast dla CChN charakterystyczny jest rozplam mezangium zewnątrzkomórkowego i szkliwienia kłębuszków. Zmiany te prowadzą do uszkodzenia tkanek i zaburzeń podstawowych funkcji oka, nerek i nerwów (100, 101, 103).

Retinopatia - jedno z najczęstszych i najcięższych powikłań cukrzycy o charakterze mikroangiopatii. Uszkodzenie siatkówki może prowadzić do osłabienia wzroku i być przyczyną ciężkiego kalectwa, jakim jest ślepota. Po około 20 latach trwania choroby prawie każdy pacjent z cukrzycą typu 1 ma mniej lub bardziej zaawansowane zmiany na dnie oka. Skumulowane ryzyko retinopatii nieproliferacyjnej w 15. roku trwania schorzenia wynosi blisko 100% (104). Główną przyczyną ślepoty w cukrzycy jest kolejne stadium cukrzycowej choroby oczu - retinopatia proliferacyjna. Po 40 latach trwania schorzenia skumulowane ryzyko rozwoju retinopatii proliferacyjnej wynosi 62% (105-107). Dlatego tak istotne jest postępowanie prewencyjne w rozwoju kolejnych stadiów retinopatii. Makulopatia, czyli zmiany charakterystyczne dla cukrzycowej choroby oczu zlokalizowane w plamce, typowa dla osób z cukrzycą typu 2, u pacjentów z typem 1 schorzenia występuje w około 20% (108-110).

Klasyfikację retinopatii cukrzycowej zamieszczono w aneksie.

Cukrzycowa choroba nerek - powstaje na skutek uszkodzenia włóściczków kłębuszka nerkowego i może prowadzić w ostateczności do schyłkowej niewydolności nerek. Jest główną przyczyną niewydolności nerek wymagającą leczenia nerkozastępczego (111). Osoby z cukrzycą mają 12-17 – krotnie wyższe ryzyko uszkodzenia nerek niż pacjenci bez cukrzycy (112). Dane epidemiologiczne wskazują, że CChN rozwija się u 30-40% chorych na cukrzycę (111). Wśród pacjentów z cukrzycą typu 1 w pierwszych 10 latach trwania schorzenia zapadalność na jawną CChN jest mała i wynosi 0,5%/rok. Zmienia się to znacznie po 15 latach trwania schorzenia i rośnie ona do 2,5%/rok, a następnie maleje do 1%/rok w kolejnych latach. Skumulowane ryzyko wystąpienia albuminurii po 20 latach trwania choroby wynosi 20-30%. Gdy CChN nie jest stwierdzana w ciągu pierwszych 20 lat trwania choroby, ryzyko jej rozwoju w kolejnych latach jest niewielkie (113). CChN może pozostać w stadium albuminurii, ale u części pacjentów pogorszenie funkcji nerek postępuje i do białkomoczu dołącza się zmniejszenie filtracji kłębuszkowej oraz wzrost ciśnienia tętniczego krwi prowadząc do niewydolności nerek. Skumulowane ryzyko rozwoju niewydolności nerek u pacjentów z cukrzycą typu 1 wynosi od 8% po 25 latach trwania schorzenia aż do 15% po 35 latach (112-114). W 2007 roku wśród osób dializowanych w Polsce pacjenci z cukrzycą stanowili 25.3% (115). Główną przyczynę zgonów w tej populacji chorych stanowią choroby sercowo-naczyniowe. Praktycznie każde stadium CChN wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju choroby niedokrwiennej serca. Pacjenci z cukrzycą typu 1 oraz ze stwierdzoną

albuminurią mają 8-krotnie większe ryzyko rozwoju choroby wieńcowej niż chorzy bez tego powikłania (116, 117).

Stadia zaawansowania CChN oraz definicję albuminurii zamieszczono w aneksie (Tabela 1 i 2).

Neuropatia – jest to uszkodzenie obwodowego układu nerwowego w przebiegu cukrzycy, zarówno włókien somatycznych, jak i autonomicznych, przy jednoczesnym wykluczeniu wszelkich innych niż hiperglikemia przyczyn. W zależności od różnych kryteriów oraz ze względu na trudności diagnostyczne i subiektywizm badania częstość jej występowania waha się od 5% do 100%. Rozwija się skrycie przez wiele lat i często rozpoznawana jest przypadkowo. Postać bólowa neuropatii jest przyczyną największych dolegliwości pacjentów z cukrzycą, wpływając negatywnie na jakość życia. Neuropatia obwodowa jest główną, nieurazową przyczyną amputacji kończyn. Ze względu na właściwości włókien nerwowych istnieją dowody, że zmiany te mogą być odwracalne. Najpierw dochodzi do zmian czynnościowych, następnie do degeneracji włókien nerwowych i ostatecznie do trwałego uszkodzenia nerwów obwodowych. W zależności od rodzaju zajętych nerwów wyróżnia się wiele postaci neuropatii. Najczęstszą postacią jest symetryczna polineuropatia obwodowa czuciowo-ruchowa i neuropatia włókien cienkich. Ponadto niezwykle istotną klinicznie jest neuropatia autonomiczna, która daje objawy m.in. ze strony układu sercowo-naczyniowego (spoczynkowa tachykardia, hipotonia ortostatyczna), przewodu pokarmowego (przewlekła biegunka, gastropareza) czy układu moczowo-płciowego (zaburzenia potencji, pęcherz neurogeny). Neuropatia wykazuje ścisły związek z długością nerwów. Dlatego zarówno w badaniu podmiotowym jak i przedmiotowym wykładniki neuropatii stwierdzane są początkowo na stopach. W przypadku neuropatii układu autonomicznego stwierdzane zaburzenia od pasa w górę związane są z dominacją układu współczulnego, a od pasa w dół przywspółczulnego (118, 119).

Kliniczny podział neuropatii zamieszczono w aneksie.

Celem wczesnego rozpoznania mikroangiopatii zalecana jest ocena dna oka przy rozszerzonej źrenicy, ocena wydalania albumin z moczem i neuropatii po 5 latach trwania cukrzycy typu 1, z monitorowaniem w corocznych interwałach (120, 121).

4.1. Etiopatogeneza mikroangiopatii cukrzycowej

Uszkodzenie tkanek, które prowadzi do rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy wynika głównie z czasu trwania i stopnia nasilenia hiperglikemii. Wykazano mniejsze ryzyko rozwoju powikłań u osób, które mają lepsze wyrównanie glikemii oceniane przy pomocy HbA1c (122). Ponadto wykazano, że optymalizacja glikemii jest bardzo istotna już od samego początku choroby ze względu na istnienie zjawiska "pamięci hiperglikemii". Autorzy DCCT i EDIC zaobserwowali progresję mikroangiopatii u osób, u których intensyfikację leczenia rozpoczęto po kilku/kilkunastu latach stosowania konwencjonalnej insulinoterapii. Uczestnicy badania DCCT leczeni metodą intensywnej insulinoterapii zachowywali efekt protekcyjny 4 lata po zakończeniu badania, mimo że wyniki HbA1c były zbliżone do tych, uzyskanych w grupie leczonej konwencjonalnie (123-125).

W warunkach ponadfizjologicznych stężeń glukozy we krwi dochodzi do wzmożonej przemiany glukozy podstawowym torem glikolizy. Równolegle nasileniu ulegają, tkankowo swoiste, alternatywne tory przemian glukozy. Następstwem zwiększonej przemiany glukozy szlakiem polioliowym jest wewnątrzkomórkowy wzrost stosunku NADH/NAD^+ , będący wykładnikiem komórkowej hipoksji. W tkance mięśniowej, odgrywającej szczególną rolę w utylizacji glukozy i zjawisku insulinooporności, dominującym alternatywnym torem przemian glukozy jest szlak heksozaminowy. Powstałe w nadmiarze produkty przemiany glukozy tym torem łączą się z białkami przez swoiste wiązanie tlenowe zmieniając właściwości glikoprotein biorących udział w transkrypcyjnej modyfikacji cytokin, enzymów, czynników wzrostu oraz molekularnych reakcjach utrwalających zjawisko insulinooporności komórkowej (126, 127). W tkankach, w których transport glukozy odbywa się bez udziału insuliny, np. w komórkach śródbłonna, nasilenie przemian glukozy fizjologicznie podstawowym torem glikolizy prowadzi do nadprodukcji anionu nadadtlenkowego. Ten wolny rodnik tlenowym jest substratem do dalszego tworzenia reaktywnych form tlenu (ROS). Nadprodukcja ROS, przy równocześnie osłabionej aktywności układów antyutleniaczy leży u podłoża stresu oksydacyjnego towarzyszącego hiperglikemii. Nie można pominąć roli granulocytów obojętnochłonnych (PMN) w nasilaniu stresu oksydacyjnego. Komórki te są, bowiem potężnym źródłem ROS. W warunkach hiperglikemii nasileniu ulega przemiana glukozy w PMN torem heksozmonofosforanowym i w efekcie dochodzi do tzw. „wybuchu tlenowego”. Hiperglikemia prowadzi także do nasilenia nieenzymatycznej glikozylacji (glikacji) białek. W reakcjach prowadzących do powstawania bardzo toksycznych końcowych

produktów glikacji białek powstają pośrednie i uboczne produkty będące kolejnym źródłem reaktywnych form tlenu. Wszystkie wymienione zjawiska współwystępują i są ściśle powiązane z sobą u osób z cukrzycą prowadząc do aktywacji kinazy białkowej C (PKC) oraz aktywacji czynnika jądrowego kappa B. Wzrost aktywności PKC wywołuje szereg zmian charakterystycznych dla patologii przewlekłych powikłań cukrzycy, a ściśle związanych z procesem zapalnym (128). Opisane procesy indukują zmiany na etapie transkrypcji białek i w ten sposób konsekwencje toksycznego wpływu hiperglikemii zostają utrwalone. Zjawisko to nosi nazwę pamięci hiperglikemii. Pierwotnie opisane przez prof. Brownleego w badaniach eksperymentalnych znajduje uzasadnienie w badaniach klinicznych zarówno u chorych na cukrzycę typu 1 jak i typu 2 (127, 129-136).

Podsumowując w rozwoju swoistego dla cukrzycy powikłania, jakim jest mikroangiopatia kluczową rolę odgrywa hiperglikemia. W zaburzeniach funkcji i struktury śródbłonna, a tym samym w etiopatogenezie przewlekłych naczyniowych powikłań cukrzycy mają także znaczenie dyslipidemia, podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, palenie papierosów oraz insulinooporność (17, 137).

4.2 Znaczenie insulinooporności w patogenezie przewlekłych powikłań cukrzycy

Oporność tkanek na działanie insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 1 nie tylko utrudnia diagnostykę czy uzyskanie wyrównania metabolicznego, ale przede wszystkim ma związek z rozwojem przewlekłych powikłań schorzenia (16, 60, 98, 99, 138-140).

Badacze San Antonio Heart Study zaobserwowali, że u mężczyzn bez cukrzycy czy nieprawidłowej tolerancji glukozy ryzyko sercowo-naczyniowe było związane z insulinoopornością ocenianą przy pomocy wskaźnika HOMA. Zmniejszona wrażliwość na działanie insuliny zwiększała to ryzyko ok. 2-krotnie, nawet po skorygowaniu względem stężenia TG, cholesterolu frakcji LDL i HDL, skurczowego ciśnienia tętniczego, palenia papierosów, spożycia alkoholu, wysiłku fizycznego i obwodu pasa (141). Dalsze badania na modelach zwierzęcych i hodowlach komórkowych pokazały prawdopodobny mechanizm związku IR z uszkodzeniem komórek. W sytuacji oporności adipocytów na działanie insuliny przeważa proces lipolizy i nadprodukcji WKT. Dochodzi do zwiększonego napływu WKT do komórek śródbłonna, gdzie ulegają oksydacji przyczyniając się do wzmożonej produkcji reaktywnych form tlenu i nasilenia mechanizmów uszkodzenia komórek opisanych powyżej m.in. przez aktywację PKC (127, 142).

Już w latach 60-tych zasugerowano, że przebieg kliniczny powikłań naczyniowych u osób z długim wywiadem cukrzycy typu 1 koreluje ze zwiększoną opornością tkanek na działanie insuliny (143). Chorzy na cukrzycę typu 1, u których stwierdzono albuminurię mieli istotnie większą oporność tkanek na działanie insuliny w wykonanej klamrze hiperinsulinemiczno-euglikemicznej niż osoby bez wykładników CChN (139). Yip i wsp. wykorzystując metodę klamry u osób z typem 1 cukrzycy, zaobserwowali mniejszą insulinowrażliwość u pacjentów z albuminurią i wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego w porównaniu z osobami z normoalbuminurią (144). Z kolei Yki-Jarvinen i wsp. wykazali, że wartość wskaźnika dystrybucji glukozy była istotnie niższa u pacjentów z cukrzycą typu 1 w porównaniu ze zdrowymi (średnio o 40%, $p < 0.001$). Jednakże nie było różnic pomiędzy osobami z cukrzycą i retinopatią w porównaniu z pacjentami bez zmian na dnie oka (145, 146).

Oporność tkanek na działanie insuliny stanowi istotny problem kliniczny, przede wszystkim w związku z epidemią otyłości. Zidentyfikowanie wykładników insulinooporności u pacjentów z cukrzycą typu 1 wydaje się być konieczne w celu uzyskania lepszego wyrównania metabolicznego i profilaktyki przewlekłych powikłań schorzenia. Jak najwcześniejsze wykrycie obniżonej wrażliwości na działanie insuliny w tej grupie chorych zwiększa bowiem szanse na eliminację jej negatywnych następstw.

CEL PRACY

Celem pracy jest ocena związku pośrednich wykładników insulinooporności z występowaniem mikroangiopatii u pacjentów z typem 1 cukrzycy, leczonych od początku choroby metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii.

PACJENCI I METODY

1. Projekt badania

Do badania włączono 100 kolejnych osób, w tym 62 mężczyzn i 38 kobiet, hospitalizowanych na Oddziale Chorób Wewnętrznych i Diabetologii w latach 1994 – 1999 z powodu nowo wykrytej cukrzycy typu 1 z towarzyszącą kwasicą ketonową, leczonych od momentu rozpoznania schorzenia metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii.

Kryteria włączenia stanowiły:

1. Nowo wykryta cukrzyca, z wykładnikami bezwzględnego niedoboru insuliny (stężenie peptydu C w surowicy <0.05 ng/ml, wykładniki nasilonej ketogenezy: acetonuria, pH krwi <7.30 , niedobór zasad (BE) <-6 mmol/l, $\text{HCO}_3^- <18$ mmol/l),
2. Wiek < 35 roku życia,
3. Edukacja w zakresie metody intensywnej czynnościowej insulinoterapii w momencie rozpoznania cukrzycy, rozpoczęta po wyrównaniu kwasicy,
4. Zgoda pacjenta na udział w badaniu.

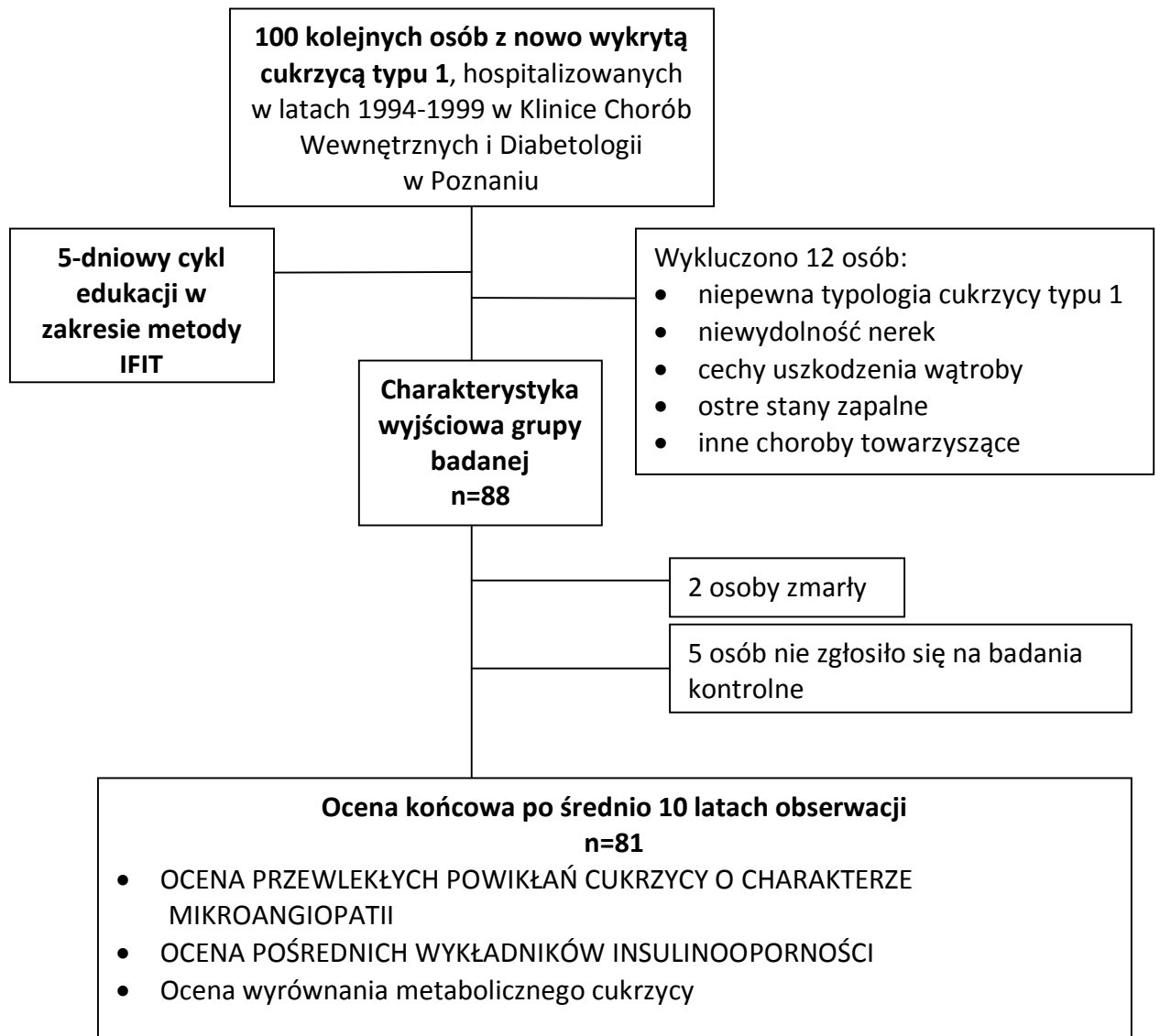
Wszyscy chorzy w momencie rozpoznania cukrzycy odbyli 5-dniowe szkolenie w zakresie metody intensywnej czynnościowej insulinoterapii według wytycznych WHO. Pacjenci w trakcie hospitalizacji poznali zasady prowadzenia samokontroli oraz dostosowywania dawek podawanego przed posiłkami preparatu szybko działającego insuliny do wartości glikemii, spożywanych w posiłku węglowodanów i aktywności fizycznej.

Z części obserwacyjnej badania wykluczono 12 osób z powodu:

1. Niepewnej typologii cukrzycy typu 1.
2. Niewydolności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy przekraczające normę laboratoryjną po stabilizacji stanu metabolicznego).
3. Cech uszkodzenia wątroby (przekraczające normę wartości enzymów wątrobowych po stabilizacji stanu metabolicznego).
4. Ostrego stanu zapalnego.
5. Innych chorób towarzyszących.

Projekt badania przedstawiono na rycinie 1.

Rycina 1. Projekt badania.



Ostatecznie obserwacją prospektywną objęto 88 pacjentów. W analizie końcowej uwzględniono 81 osób. 7 osób nie pojawiło się na badaniach kontrolnych. 5 osób nie zgłosiło się z powodu niemożności przybycia do Kliniki (pobyt czasowy poza granicami Polski), 2 osoby zmarły. Charakterystykę grupy badanej przedstawiono w **tabeli 3**. Wyjściowe parametry wyrównania metabolicznego cukrzycy oceniono po miesiącu od momentu rozpoznania cukrzycy, po stabilizacji stanu klinicznego pacjentów.

Tabela 3. Charakterystyka grupy badanej.

Oceniane zmienne	Charakterystyka wyjściowa	Charakterystyka końcowa	p
N	88	81	-
K/M	33/55	30/51	-
wiek [lata]	24.3±6.2	34.5±6.4	-
Czas trwania cukrzycy [lata]	Nowe zachorowanie	10.0±1.6	-
Palenie papierosów n (%)	33 (37.5)	25 (31)	0.36
Nadciśnienie tętnicze n (%)	0	19 (23.5)	-
BMI [kg/m²]	23.1±3.2	24.7±3.8	0.006
Glikemia na czczo [mmol/l]	7.3±2.4	9.0±2.8	<0.001
Glikemia 2h po posiłku [mmol/l]	8.6±2.1	8.9±2.1	0.35
HbA1c [%]	8.1±1.9	8.3±1.6	0.40
Cholesterol całkowity [mmol/l]	4.9±1.2	4.7±0.1	0.14
HDL cholesterol [mmol/l]	1.2±0.3	1.7±0.4	<0.001
LDL cholesterol [mmol/l]	2.9±0.8	2.8±0.8	0.42
TG [mmol/l]	1.2±0.8	1.1±0.6	0.36
RR _{sk} [mmHg]	115.2±28.2	117.8±15.2	0.46
RR_{rozk} [mmHg]	66.8±16.8	74.5±11.5	0.001

Wszystkie osoby, biorące udział w badaniu, zostały poinformowane o jego celu i wyraziły na nie zgodę. Program pracy przedstawiono w Komisji ds. Etyki i Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Poznaniu (obecnie Uniwersytet Medyczny) i uzyskano akceptację na jej przeprowadzenie (uchwała nr 125/08 z dnia 07.02.2008 r.).

Ponadto uzyskano finansowanie projektu w ramach grantu promotorskiego Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (aktualnie Narodowego Centrum Nauki); numer grantu NN402 357238.

Badanie ma charakter obserwacji prospektywnej z kontrolą prowadzoną w rocznych interwałach. Ocena końcowa przeprowadzona została po średnio 10 latach (10 ± 1.6 lat). Badanie jest zarejestrowane w ClinicalTrials.gov nr NCT01411033, akronim PoProStu (Poznan Prospective Study).

Badania kontrolne pacjentów obejmowały:

1. Badanie podmiotowe z uwzględnieniem: wykształcenia, wywiadu rodzinnego, palenia papierosów, nawyków żywieniowych, częstości epizodów hipoglikemii oraz dobowej dawki pobieranej insuliny (kwestionariusz w aneksie).
2. Ocenę samokontroli pacjentów (liczba pomiarów glikemii na dobę) oraz średnią glikemię na czczo i 2 godziny po posiłku na podstawie analizy dzienniczka samokontroli (wyliczono wartość średnią z przynajmniej 3 pomiarów w kolejnych dniach na czczo oraz 2 godziny po śniadaniu, obiedzie i kolacji) oraz informację na temat częstości wizyt w Poradni Diabetologicznej i ilości hospitalizacji z powodu cukrzycy.
3. Badanie przedmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem pomiaru wzrostu i masy ciała pacjentów z obliczeniem wskaźnika masy ciała (BMI), obwodu pasa i obwodu bioder wraz z obliczeniem wskaźnika talia-biodra (WHR) oraz pomiaru skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (dwukrotny pomiar za pomocą sfigmomanometru metodą Korotkowa, w pozycji siedzącej, po 5-minutowym odpoczynku). Przeprowadzono również ocenę miejsc iniekcji insuliny oraz badanie stóp (badanie neuropatii oraz ocena deformacji stóp, koloru skóry, obecności modzeli, badanie tętna na tętnicy grzbietowej stopy i piszczelowej tylnej).
4. Ocenę jakości życia pacjentów i zadowolenia z metody intensywnej czynnościowej insulinoterapii przy pomocy powszechnie stosowanego kwestionariusza DTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire). Składa się on z 8 pytań oceniających nastawienie pacjentów do choroby i zadowolenie z metody leczenia. Odpowiedzi na pytania pacjent udziela w skali punktowej od 0 do 6. Ocena przeprowadzona jest po zsumowaniu punktów w odpowiedziach na pytania 1, 4, 5, 6, 7 i 8. Wynik przedstawiany jest w skali od 0 (bardzo niezadowolony) do 36 (bardzo zadowolony) punktów. Pozostałe dwa

pytania służą do subiektywnej oceny przez pacjenta częstości występowania hipotensji i hiperglikemii.

5. Ocenę wiedzy pacjentów na temat cukrzycy i metody intensywnej czynnościowej insulinoterapii (IFIT). Dokonywano jej w oparciu o wyniki testu, składającego się z dwudziestu pytań. Maksymalna możliwa do uzyskania ilość punktów wynosiła 20.

W trakcie badań kontrolnych pobierano również krew i przeprowadzano 24-godzinną zbiórkę moczu w celu przeprowadzenia analiz biochemicznych. Krew do badań pobierano na czczo, z żyły zgięcia łokciowego, w ilości 15 ml. Materiał biologiczny w badaniach stanowiły krew pełna, osocze, surowica oraz mocz.

2. Badania laboratoryjne

Badania laboratoryjne wykonano w Szpitalu im. F. Raszei w Poznaniu oraz w laboratorium Kliniki Intensywnej Terapii Kardiologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Oceniano:

1. Stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo metodą standardową (norma: 3.9-5.6 mmol/l).
2. Odsetek glikowanej hemoglobiny (HbA1c) metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (norma: 4.8-6.5%) oraz obliczono średnią wartość HbA1c z 10 lat obserwacji.
3. Stężenie peptydu C w surowicy metodą immunoenzymatyczną (norma: 1.1-4.4 ng/ml).
4. Parametry gospodarki lipidowej: stężenie w surowicy cholesterolu całkowitego (norma: 130-200 mg/dl; 3.3-5.2 mmol/l), frakcji HDL (norma: K: 45-80 mg/dl; 1.1-2.0 mmol/l, M: 35-70 mg/dl; 0.9-1.8 mmol/l), LDL (norma: 60-130 mg/dl; 1.5-3.4 mmol/l) i trójglicerydów (norma: 30-150 mg/dl; 0.3-1.7 mmol/l), apolipoproteiny A (ApoA; norma: 104-202 mg/dl) i apolipoproteiny B (ApoB; norma: 66-133 mg/dl) metodą standardową.
5. Ocena funkcji wątroby: aktywność w surowicy aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) (norma: K: 10-31 U/L, M: 10-35 U/L) i alaninowej (AlAT) (norma: K: 10-34 U/L, M: 10-45 U/L), gammaglutamylotranspeptydazy (GGTP) (norma: K: 0-40 U/L, M: 0-60 U/L) metodą standardową.
6. Ocena funkcji nerek: stężenie w surowicy kreatyniny, norma: K < 0.9 mg/dl, M < 1.2 mg/dl) oraz obliczono wskaźnik filtracji kłębkowej wg Modification of Diet in Renal Disease Study Equation (MDRD) (147) norma: 90-120 ml/min.

7. Wydalanie albumin z moczem metodą immunoturbidymetryczną; wskaźnik albumina/kreatynina (norma < 30 ug/mg kreatyniny/dobę), albuminuria (norma < 30 mg/dobę).

Ocena wybranych markerów procesu zapalnego:

1. Stężenie metaloproteinazy 9 (MMP-9), w surowicy oceniano metodą ELISA z użyciem zestawów firmy R&D Systems, USA.
2. Stężenie adiponektyny w surowicy; oceniane metodą ELISA zestawami firmy R&D Systems, USA.
3. Aktywność osoczową mieloperoksydazy (MPO) oceniano metodą ortodianizydynową przy użyciu czytnika ELISA wg Williama i wsp.
4. Stężenie naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF) w surowicy oceniono metodą ELISA z użyciem zestawów firmy R&D Systems, USA.
5. Stężenie białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy oceniono wysoce czułą metodą z użyciem zestawu HITACHI 717 (norma: < 5.0 mg/l).

Do oceny markerów reakcji zapalnej wykorzystany został materiał biologiczny (surowica lub osocze) uzyskany przy pobraniu krwi na rutynowe, wymagane w corocznej kontroli badania laboratoryjne. Materiał biologiczny przechowywany był w temp. -80°C do momentu wykonania oznaczeń.

3. Wybrane pośrednie wykładniki insulinooporności

W badanej grupie oceniono wskaźniki, które pośrednio określają wrażliwość tkanek na działanie insuliny:

1. Wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy typu 2,
2. Dane antropometryczne (BMI, WC, WHR, masa ciała, masa ciała przed zachorowaniem – dane z wywiadu, przyrost masy ciała od momentu rozpoznania obliczony przy użyciu aktualnej masy ciała pomniejszonej o masę ciała z momentu rozpoznania – dane z historii choroby),
3. Dobowe zapotrzebowanie na insulinę (U/kg m.c./d),
4. Oszacowany wskaźnik dystrybucji glukozy (eGDR) wg wzoru:
 $24.31-12.22(\text{WHR})-3.29(\text{nadciśnienie tętnicze } 0/1)-0.57(\text{hemoglobina glikowana [HbA1c]})$ [mg/kg/min] (33, 35).

Wartość eGDR poniżej 7.5 mg/kg/min uznano za wykładnik zmniejszonej wrażliwości tkanek na działanie insuliny (76),

5. Parametry aterogennej dyslipidemii (frakcja HDL cholesterolu, TG),
6. Ocena funkcji wątroby (AspAT, AlAT, GGTP),
7. Cechy zespołu metabolicznego wg IDF (42). Warunkiem rozpoznania jest obecność otyłości typu brzusznej definiowanej jako obwód pasa u mężczyzn ≥ 94 cm i u kobiet ≥ 80 cm oraz współwystępowanie przynajmniej dwóch z dodatkowych kryteriów: zwiększone stężenie TG w surowicy (>1.7 mmol/l) i zmniejszone stężenie HDL cholesterolu (<1.03 mmol/l u mężczyzn i <1.29 mmol/l u kobiet) lub leczenie dyslipidemii, podwyższone ciśnienie tętnicze krwi (skurczowe ≥ 130 mmHg, rozkurczowe ≥ 85 mmHg) lub leczenie nadciśnienia tętniczego, lub podwyższone stężenie glukozy na czczo (>5.6 mmol/l) lub zdiagnozowana cukrzyca. Wszyscy pacjenci spełniali ostatnie kryterium.

4. Ocena przewlekłych powikłań cukrzycy o charakterze mikroangiopatii

W ocenie tzw. punktów końcowych prospektywnej obserwacji uwzględniono występowanie przewlekłych powikłań cukrzycy o charakterze mikroangiopatii: retinopatii, cukrzycowej choroby nerek i neuropatii cukrzycowej.

Ocena retinopatii cukrzycowej

Ocena oftalmoskopowa dna oka przeprowadzona była po rozszerzeniu źrenicy. U wszystkich pacjentów wykonano dokumentację zdjęciową dna oka przy użyciu Fundus Camera VISUSCAM (Zeiss, Niemcy). Retinopatię cukrzycową rozpoznawano przy stwierdzeniu, co najmniej jednego mikroaneuryzmatu w obu oczach. Zastosowano klasyfikację retinopatii cukrzycowej wg American Academy of Ophthalmology z podziałem na: retinopatię nieproliferacyjną, przedproliferacyjną, proliferacyjną i makulopatię cukrzycową (aneks).

Ocena cukrzycowej choroby nerek

Oceny wydalania albumin z moczem dokonywano na podstawie 12-godzinnej zbiórki moczu, z równoczesnym oznaczeniem wskaźnika albumina/kreatynina w porannej porcji moczu. Za dodatnią albuminurię uznano wydalanie albumin z moczem od 30 do 300 mg na dobę w dwóch z trzech zbiórek moczu oraz wskaźnik albumina/kreatynina > 30 mg/g w porannej próbce moczu. Cukrzycową chorobę nerek rozpoznawano u osób z patologiczną albuminurią i 10-letnim czasem trwania cukrzycy lub krótszym przy współistniejącej retinopatii (148).

Ocena neuropatii cukrzycowej

Oceny neuropatii cukrzycowej dokonywano badając czucie dotyku za pomocą monofilamentu Semmes-Weinsteina o ucisku 10g, czucie wibracji za pomocą kamertonu

(128MHz) i neurotesiomietru, czucie temperatury za pomocą walca z metalową i plastikową końcówką (Tiptherm) oraz badając odruch skokowy. Cukrzycową neuropatię rozpoznawano na podstawie obecności dwóch lub więcej z czterech składowych: obecność objawów neuropatii, brak odruchu skokowego, zaburzenie czucia dotyku i/lub wibracji i/lub temperatury.

W rozprawie doktorskiej do analizy ostatecznej wykorzystano dane ściśle związane z celem pracy tj. pośrednie wykładniki insulinooporności oraz dane dotyczące mikroangiopatii.

5. Analiza statystyczna wyników

Oceny statystycznej wyników dokonano za pomocą programu komputerowego STATISTICA 6.0. Normalność rozkładu wyników oceniono testem Kołmogorowa-Smirnowa i Lillieforsa. Porównując różnice w zakresie ocenianych parametrów pomiędzy grupami, w przypadku rozkładu normalnego danych liczbowych użyto testu t-Studenta, a przy rozkładzie nienormalnym danych nieparametrycznego testu Manna-Whitney'a. Różnice w zakresie danych kategoryalnych oceniono testem χ^2 lub Fishera.

Zależności pomiędzy ocenianymi wykładnikami insulinooporności a przewlekłymi powikłaniami cukrzycy o charakterze mikroangiopatii oceniono w modelu regresji jednoczynnikowej i wieloczynnikowej z eliminacją wpływu wieku, czasu trwania i płci na uzyskane wyniki. Analizie regresji jednoczynnikowej poddano elementy, których różnice pomiędzy badanymi grupami były istotne. Do modelu regresji wieloczynnikowej użyto parametrów istotnych w wynikach regresji jednoczynnikowej z wyjątkiem elementów, które znajdują się we wzorze eGDR, czyli HbA1c, WHR i ciśnienie tętnicze. Końcowy model regresji wieloczynnikowej powstał po krokowym włączaniu poszczególnych parametrów.

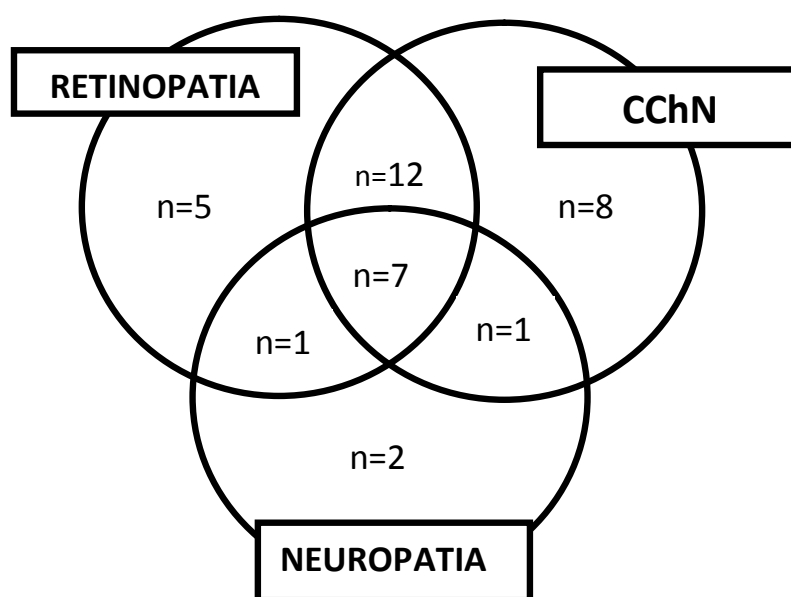
Wyniki przedstawiono jako wartości średnie \pm odchylenie standardowe (SD) dla rozkładu normalnego, mediany i rozstęp międzykwartylowy (IQR) dla rozkładu nienormalnego oraz liczba (%) dla kategorii. Za znamienne statystycznie przyjęto $p < 0.05$.

WYNIKI

1. Ocena punktów końcowych – występowania mikroangiopatii

W trakcie oceny końcowej pacjentów z typem 1 cukrzycy rozpoznano mikroangiopatię u 36 pacjentów (44.4%). Wśród tych 36 osób retinopatię stwierdzono u 25 pacjentów (30.9% całej grupy badanej), z czego 5 osób miało retinopatię proliferacyjną i 1 makulopatię, CChN u 28 (34.6%) oraz neuropatię u 11 (13.6%). U 7 osób stwierdzono obecność wszystkich trzech powikłań o charakterze mikroangiopatii. 15 osób miało tylko jedno powikłanie (8 osób miało CChN, 5 retinopatię i 2 neuropatię). Najczęstszym skojarzeniem było współwystępowanie retinopatii z CChN (12 pacjentów; 14.8%) (Rycina 2).

Rycina 2. Rozkład powikłań o charakterze mikroangiopatii



Pacjenci zostali podzieleni na grupy w zależności od obecności lub braku powikłań o charakterze mikroangiopatii oraz z wyszczególnieniem każdego powikłania: retinopatii, CChN i neuropatii osobno, celem niezależnej oceny czynników ryzyka ich występowania. W tabelach 4-7 przedstawiono charakterystykę kliniczną poszczególnych grup.

2. Porównanie grup z i bez obecności mikroangiopatii

W grupie osób z mikroangiopatią cukrzycową stwierdzono istotnie statystycznie wyższe wartości glikemii na czczo (FPG) (9.7 ± 2.9 vs 8.4 ± 2.6 mmol/l, $p=0.035$), glikemii poposiłkowej (PPG) [9.4 ($8.4-10.3$) vs 8.3 ($7.2-9.4$) mmol/l, $p=0.0036$], HbA1c (8.9 ± 1.3 vs 7.9 ± 1.6 %, $p=0.0016$), średniej HbA1c z 10 lat (8.8 ± 1.5 vs 7.6 ± 1.2 %, $p=0.0001$) oraz trójglicerydów (TG) (1.3 ± 0.8 vs 0.9 ± 0.3 mmol/l, $p=0.002$) w porównaniu z wartościami stwierdzanymi u osób bez mikroangiopatii. Ponadto, osoby z mikroangiopatią cukrzycową istotnie częściej były hospitalizowane z powodu cukrzycy [4.0 ($3.0-6.5$) vs 2.0 ($0.0-3.0$) pobyków w szpitalu, $p=0.000003$] oraz znamienne częściej paliły papierosy (42% vs 20% , $p=0.03$). Wyniki przedstawiono w **tabeli 4**.

Tabela 4. Charakterystyka kliniczna pacjentów z obecnością jakiegokolwiek powikłania o charakterze mikroangiopatii oraz osób, u których nie doszło do rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy. Średnie \pm SD (dla rozkładu normalnego), mediana i IQR (dla rozkładu nienormalnego) lub n (%).

Oceniane zmienne	Mikroangiopatia		p
	Tak n=36	Nie n=45	
K/M [n]	12/24	18/27	0.53
Wiek [lata]	34.0 (30.0-38.5)	33.0 (29.0-38.0)	0.54
Czas trwania cukrzycy [lata]	10.0 (9.0-11.0)	10.0 (9.0-11.0)	0.77
Palenie papierosów n (%)	15 (42)	9 (20)	0.03
Nadciśnienie tętnicze n (%)	12 (33)	7 (15.6)	0.06
RR _{sk} [mmHg]	120.0 (112.5-130.0)	120.0 (100.0-125.0)	0.06
RR _{rozk} [mmHg]	80.0 (70.0-85.0)	70.0 (60.0-80.0)	0.09
Samokontrola [liczba pomiarów glikemii na dobę]	4.5 (3.0-5.8)	4.5 (3.5-5.5)	0.74
Regularna opieka Poradni Diabetologicznej n (%)	33 (91.6%)	38 (84.4%)	0.3
Ilość hospitalizacji od początku choroby związana z cukrzycą	4.0 (3.0-6.5)	2.0 (0.0-3.0)	0.000003
Peptyd C [ng/ml]	0.014 (0.010-0.198)	0.028 (0.010-0.215)	0.4
FPG [mmol/l]	9.7\pm2.9	8.4\pm2.6	0.035
PPG [mmol/l]	9.4 (8.4-10.3)	8.3 (7.2-9.4)	0.0036
HbA1c [%]	8.9\pm1.3	7.9\pm1.6	0.0016
HbA1c średnia z 10 lat [%]	8.8\pm1.5	7.6\pm1.2	0.0001
TCH [mmol/l]	4.9 \pm 1.1	4.6 \pm 0.8	0.63
HDL cholesterol [mmol/l]	1.6 \pm 0.4	1.7 \pm 0.4	0.13
LDL cholesterol [mmol/l]	2.9 \pm 0.9	2.7 \pm 0.7	0.31
TG [mmol/l]	1.3\pm0.8	0.9\pm0.3	0.002
Apo A1 [g/l]	1.71 \pm 0.28	1.69 \pm 0.24	0.69
Apo B [g/l]	0.83 (0.70-0.97)	0.77 (0.68-0.96)	0.28

3. Porównanie grup z i bez obecności retinopatii

W grupie osób z retinopatią cukrzycową stwierdzono istotnie statystycznie wyższe wartości glikemii poposiłkowej [9.7 (8.6-10.3) vs 8.5 (7.4-9.4) mmol/l, $p=0.0007$], HbA1c [(8.3-9.7) vs 7.8 (6.8-8.6)%, $p=0.003$], średniej HbA1c z 10 lat (9.2 ± 1.4 vs 7.7 ± 1.2 %, $p=0.000004$), TG w surowicy [1.3 (0.9-1.9) vs 0.8 (0.65-1.2) mmol/l, $p=0.004$] oraz ciśnienia rozkurczowego [80.0 (70.0-90.0) vs 70.0 (60.0-80.0) mmHg, $p=0.02$] w porównaniu z wartościami stwierdzanymi u osób bez retinopatii. Ponadto, osoby z retinopatią cukrzycową istotnie częściej były hospitalizowane z powodu cukrzycy [4.5 (3.0-6.0) vs 2.0 (0.5-3.0) pobyków w szpitalu, $p=0.001$] oraz znamienne częściej paliły papierosy (52% vs 20%, $p=0.003$). Wyniki przedstawiono w **tabeli 5**.

Tabela 5. Charakterystyka kliniczna pacjentów z obecnością retinopatii oraz osób, u których nie doszło do rozwoju zmian na dnie oka. Średnie \pm SD (dla rozkładu normalnego), mediana i IQR (dla rozkładu nienormalnego) lub n (%).

Oceniane zmienne	Retinopatia		P
	Tak n=25	Nie n=56	
K/M [n]	6/19	24/32	0.1
Wiek [lata]	33.0 (29.0-36.0)	33.5 (29.0-38.5)	0.3
Czas trwania cukrzycy [lata]	10.0 (9.0-11.0)	10.0 (9.0-11.0)	0.26
Palenie papierosów n (%)	13 (52)	11 (20)	0.003
Nadciśnienie tętnicze n (%)	9 (36)	10 (18)	0.07
RR _{sk} [mmHg]	120.0 (110.0-130.0)	120.0 (105.0-125.0)	0.1
RR_{rozk} [mmHg]	80.0 (70.0-90.0)	70.0 (60.0-80.0)	0.02
Samokontrola [liczba pomiarów glikemii na dobę]	4.0 (3.0-5.0)	4.5 (3.5-5.5)	0.26
Regularna opieka Poradni Diabetologicznej n (%)	23 (92)	48 (86)	0.35
Ilość hospitalizacji od początku choroby związana z cukrzycą	4.5 (3.0-6.0)	2.0 (0.5-3.0)	0.001
Peptyd C [ng/ml]	0.26 \pm 0.64	0.14 \pm 0.23	0.2
FPG [mmol/l]	9.7 \pm 2.8	8.7 \pm 2.8	0.17
PPG [mmol/l]	9.7 (8.6-10.3)	8.5 (7.4-9.4)	0.0007
HbA1c [%]	8.9 (8.3-9.7)	7.8 (6.8-8.6)	0.003
HbA1c średnia z 10 lat [%]	9.2\pm1.4	7.7\pm1.2	0.000004
TCH [mmol/l]	4.9 \pm 1.3	4.7 \pm 0.8	0.4
HDL cholesterol [mmol/l]	1.6 \pm 0.4	1.7 \pm 0.4	0.27
LDL cholesterol [mmol/l]	2.9 \pm 1.1	2.8 \pm 0.7	0.66
TG [mmol/l]	1.3 (0.9-1.9)	0.8 (0.65-1.2)	0.004
Apo A1 [g/l]	173 \pm 29	168 \pm 24	0.4
Apo B [g/l]	0.80 (0.70-0.89)	0.80 (0.69-0.98)	0.5

4. Porównanie grup z i bez obecności cukrzycowej choroby nerek

U pacjentów z CChN stwierdzono istotnie wyższe wartości HbA1c (8.9 ± 1.4 vs 8.0 ± 1.6 %, $p=0.02$), średniej HbA1c z 10 lat (8.9 ± 1.4 vs 7.8 ± 1.3 %, $p=0.0008$), TG w surowicy [1.2 ($0.9-1.8$) vs 0.8 ($0.6-1.2$) mmol/l, $p=0.0004$] oraz ApoB [0.87 ($0.72-1.10$) vs 0.77 ($0.66-0.94$) g/l, $p=0.01$] w porównaniu z wartościami stwierdzanymi u osób bez CChN. Ponadto, osoby z CChN istotnie częściej były hospitalizowane z powodu cukrzycy [4.0 ($3.0-7.0$) vs 2.0 ($1.0-3.0$) pobytów w szpitalu, $p=0.0002$] oraz znamienne częściej paliły papierosy (46.4% vs 21% , $p=0.02$). Wyniki przedstawiono w **tabeli 6**.

Tabela 6. Charakterystyka kliniczna pacjentów z obecnością CChN oraz osób bez CChN. Średnie \pm SD (dla rozkładu normalnego), mediana i IQR (dla rozkładu nienormalnego) lub n (%).

Oceniane zmienne	CChN		p
	Tak n=28	Nie n=53	
K/M [n]	9/19	21/32	0.5
Wiek [lata]	34.0 (28.5-38.5)	33.0 (29.0-38.0)	0.7
Czas trwania cukrzycy [lata]	10.0 (9.0-10.5)	10.0 (9.0-11.0)	0.9
Palenie papierosów n (%)	13 (46.4)	11 (21)	0.02
Nadciśnienie tętnicze n (%)	10 (36)	9 (17)	0.058
RR _{sk} [mmHg]	120.0 (112.5-130.0)	120.0 (105.0-125.0)	0.09
RR _{rozk} [mmHg]	80.0 (70.0-85.0)	70.0 (60.0-80.0)	0.1
Samokontrola [liczba pomiarów glikemii na dobę]	4.5 (3.0-6.0)	4.5 (3.5-5.5)	0.7
Regularna opieka Poradni Diabetologicznej n (%)	25 (89)	46 (87)	0.5
Ilość hospitalizacji od początku choroby związana z cukrzycą	4.0 (3.0-7.0)	2.0 (1.0-3.0)	0.0002
Peptyd C [ng/ml]	0.016 (0.010-0.236)	0.014 (0.010-0.170)	0.1
FPG [mmol/l]	9.3 \pm 2.8	8.8 \pm 2.8	0.5
PPG [mmol/l]	9.2 (8.3-10.1)	8.7 (7.6-9.9)	0.06
HbA1c [%]	8.9\pm1.4	8.0\pm1.6	0.02
HbA1c średnia z 10 lat [%]	8.9\pm1.4	7.8\pm1.3	0.0008
TCH [mmol/l]	4.9 \pm 1.2	4.6 \pm 0.8	0.25
HDL cholesterol [mmol/l]	1.6 \pm 0.4	1.7 \pm 0.4	0.09
LDL cholesterol [mmol/l]	3.0 \pm 1.1	2.7 \pm 0.7	0.2
TG [mmol/l]	1.2 (0.9-1.8)	0.8 (0.6-1.2)	0.0004
Apo A1 [g/l]	171 \pm 29	170 \pm 24	0.8
Apo B [g/l]	0.87 (0.72-1.10)	0.77 (0.66-0.94)	0.01

5. Porównanie grup z i bez obecności neuropatii

Natomiast w grupie osób z neuropatią cukrzycową stwierdzono istotnie statystycznie wyższe wartości glikemii na czczo (10.7 ± 3.3 vs 8.7 ± 2.7 mmol/l, $p=0.03$), glikemii poposiłkowej [9.9 ($8.6-10.7$) vs 8.7 ($7.6-9.7$) mmol/l, $p=0.004$] oraz TG w surowicy [1.4 ($0.8-1.9$) vs 0.9 ($0.6-1.2$) mmol/l, $p=0.04$] w porównaniu z wartościami stwierdzanymi u osób bez retinopatii. Ponadto, osoby z neuropatią cukrzycową istotnie częściej były hospitalizowane z powodu cukrzycy [5.0 ($4.0-10.0$) vs 2.0 ($1.0-4.0$) pobyków w szpitalu, $p=0.004$] oraz znamienne częściej paliły papierosy (64% vs 24% , $p=0.01$). Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupą z i bez neuropatii cukrzycowej w przypadku wartości HbA1c i średniej HbA1c z całego okresu obserwacji. Wyniki przedstawiono w **tabeli 7**.

Tabela 7. Charakterystyka kliniczna pacjentów z obecnością neuropatii oraz osób bez wykładników uszkodzenia układu nerwowego. Średnie \pm SD (dla rozkładu normalnego), mediana i IQR(dla rozkładu nienormalnego) lub n (%).

Oceniane zmienne	Neuropatia		p
	Tak n=11	Nie n=70	
K/M [n]	3/8	27/43	0.3
Wiek [lata]	33.0 (29.0-42.0)	33.5 (29.0-38.0)	0.6
Czas trwania cukrzycy [lata]	10.0 (10.0-11.0)	10.0 (9.0-11.0)	0.4
Palenie papierosów n (%)	7 (64)	17 (24)	0.01
Nadciśnienie tętnicze n (%)	3 (27)	16 (23)	0.5
RR _{sk} [mmHg]	120.0 (115.0-130.0)	120.0 (105.0-125.0)	0.6
RR _{rozk} [mmHg]	80.0 (70.0-80.0)	75.5 (60.0-80.0)	0.6
Samokontrola [liczba pomiarów glikemii na dobę]	4.2 \pm 1.9	4.6 \pm 1.8	0.5
Regularna opieka Poradni Diabetologicznej n (%)	9 (82)	62 (89)	0.4
Ilość hospitalizacji od początku choroby związana z cukrzycą	5.0 (4.0-10.0)	2.0 (1.0-4.0)	0.004
Peptyd C [ng/ml]	0.014 (0.012-0.254)	0.016 (0.010-0.198)	0.2
FPG [mmol/l]	10.7\pm3.3	8.7\pm2.7	0.03
PPG [mmol/l]	9.9 (8.6-10.7)	8.7 (7.6-9.7)	0.004
HbA1c [%]	9.3 (8.1-10.3)	8.1 (7.0-9.2)	0.09
HbA1c średnia z 10 lat [%]	8.9 \pm 1.8	8.1 \pm 1.3	0.08
TCH [mmol/l]	4.6 \pm 0.8	4.7 \pm 0.9	0.8
HDL cholesterol [mmol/l]	1.6 \pm 0.5	1.7 \pm 0.4	0.5
LDL cholesterol [mmol/l]	2.8 \pm 0.8	2.8 \pm 0.8	0.8
TG [mmol/l]	1.4 (0.8-1.9)	0.9 (0.6-1.2)	0.04
Apo A1 [g/l]	168 \pm 31	170 \pm 25	0.8
Apo B [g/l]	0.80 (0.61-1.00)	0.80 (0.70-0.95)	0.6

6. Pośrednie wykładniki insulinooporności w całej grupie badanej, ocenione po średnio 10 latach obserwacji.

U pacjentów z typem 1 cukrzycy, leczonych od początku choroby metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii wartość średnia eGDR wynosiła 8.1 ± 2.3 mg/kg/min. Wartość eGDR < 7.5 mg/kg/min, świadcząca o insulinooporności, stwierdzono u 29 pacjentów (35.8%). Z kolei zespół metaboliczny wg definicji IDF rozpoznano u 16 osób (20%). Szczegółową charakterystykę pośrednich wykładników insulinooporności w grupie badanej przedstawiono **w tabeli 8**.

Tabela 8. Pośrednie wykładniki insulinooporności w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 od początku choroby leczonych IFIT, ocenione po ok. 10 latach obserwacji. Średnie \pm SD, mediana i IQR lub n (%).

Pośrednie wykładniki insulinooporności	Średnia \pm SD, mediana (IQR) lub n (%)
Wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy typu 2 n (%)	25 (31)
Masa ciała [kg]	76.2 \pm 15.1
Masa ciała przed zachorowaniem na cukrzycę [kg]	69.0 (60.0-83.0)
Przyrost masy ciała od początku choroby [kg]	13.4 \pm 10.5
BMI [kg/m ²]	24.7 \pm 3.8
Obwód pasa [cm]	86.0 \pm 11,1
Obwód pasa – mężczyźni [cm]	90.4 \pm 8.9
Obwód pasa - kobiety [cm]	78.4 \pm 10.6
WHR	0.88 \pm 0.08
WHR – mężczyźni	0.92 \pm 0.06
WHR – kobiety	0.81 \pm 0.08
Dobowe zapotrzebowanie na insulinę [U/kg/d]	0.67 \pm 0.19
TG [mmol/l]	0.9 (0.7-1.4)
HDL [mmol/l]	1.7 \pm 0.4
AIAT[U/l]	18.0 (14.0-24.0)
AspAT [U/l]	18.0 (15.0-23.0)
GGTP [U/l]	17.0 (13.0-30.0)
eGDR [mg/kg/min]	8.43 (6.40-9.80)
eGDR <7.5mg/kg/min n (%)	29 (35.8)
Zespół metaboliczny wg IDF n (%)	16 (20)

7. Porównanie pośrednich wykładników insulinooporności w grupie z i bez obecności mikroangiopatii.

Osoby z mikroangiopatią charakteryzowały się istotnie wyższą masą ciała przed zachorowaniem na cukrzycę (77.3 ± 17.1 vs 67.0 ± 12.5 kg, $p=0.008$), większym obwodem pasa (88.9 ± 11.7 vs 83.7 ± 10.2 cm, $p=0.036$) i wskaźnikiem WHR (0.90 ± 0.08 vs 0.86 ± 0.08 , $p=0.04$), wyższym stężeniem TG w surowicy (1.3 ± 0.8 vs 0.9 ± 0.3 mmol/l, $p=0.002$) oraz wyższą aktywnością GGTP [23.5 (14.0-36.0) vs 15.0 (12.0-23.0) U/l, $p=0.019$] w porównaniu z osobami bez mikroangiopatii. Ponadto osoby z mikroangiopatią miały znamienne niższe wartości eGDR [7.4 (4.9-8.9) vs 9.3 (7.9-10.2) mg/kg/min, $p=0.0019$] oraz częściej spełniały kryteria zespołu metabolicznego (33 % vs 8.9%, $p=0.006$) aniżeli osoby bez powikłań. Odsetek osób z $eGDR < 7.5$ mg/kg/min był istotnie wyższy w grupie z mikroangiopatią (53% vs 22%, $p=0.004$). Wyniki przedstawiono w **tabeli 9**.

Tabela 9. Pośrednie wykładniki insulinooporności u pacjentów z typem 1 cukrzycy z obecnością mikroangiopatii w porównaniu z osobami bez powikłań. Średnie \pm SD, mediana i IQR lub n (%).

Pośrednie wykładniki insulinooporności	Mikroangiopatia		p
	Tak n=36	Nie n=45	
Wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy typu 2 n (%)	8 (22)	17 (38)	0.1
Masa ciała [kg]	78.3 \pm 15.7	74.5 \pm 14.6	0.26
Masa ciała przed zachorowaniem na cukrzycę [kg]	77.3 \pm 17.1	67.0 \pm 12.5	0.008
Przyrost masy ciała od początku choroby [kg]	11.0 (5.5-20.0)	12.0 (8.2-19.2)	0.51
BMI [kg/m ²]	25.1 \pm 4.5	24.4 \pm 3.2	0.38
Obwód pasa [cm]	88.9 \pm 11.7	83.7 \pm 10.2	0.036
Obwód pasa – mężczyźni [cm]	92.0 \pm 9.2	89.1 \pm 8.5	0.24
Obwód pasa – kobiety [cm]	82.7 \pm 14.0	75.6 \pm 6.65	0.075
WHR	0.90 \pm 0.08	0.86 \pm 0.08	0.04
WHR – mężczyźni	0.93 \pm 0.05	0.90 \pm 0.07	0.08
WHR – kobiety	0.83 \pm 0.1	0.79 \pm 0.06	0.22
Dobowe zapotrzebowanie na insulinę [U/kg/d]	0.66 \pm 0.18	0.68 \pm 0.19	0.65
TG [mmol/l]	1.3\pm0.8	0.9\pm0.3	0.002
HDL cholesterol [mmol/l]	1.6 \pm 0.4	1.7 \pm 0.4	0.13
AIAT [U/l]	19.0 (14.5-24.0)	18.0 (12.0-22.0)	0.48
AspAT [U/l]	17.5 (15.0-24.0)	18.0 (16.0-22.0)	0.99
GGTP [U/l]	23.5 (14.0-36.0)	15.0 (12.0-23.0)	0.019
eGDR [mg/kg/min]	7.4 (4.9-8.9)	9.3-7.9-10.2)	0.0019
eGDR < 7.5 n (%)	19 (53%)	10 (22%)	0.004
Zespół metaboliczny n (%)	12 (33%)	4 (8.9%)	0.006

8. Porównanie pośrednich wykładników insulinooporności w grupie z i bez obecności retinopatii.

Osoby z retinopatią miały istotnie wyższą masę ciała przed zachorowaniem na cukrzycę (77.2 ± 17.3 vs 68.9 ± 13.9 kg, $p=0.025$), większy wskaźnik WHR (0.91 ± 0.07 vs 0.87 ± 0.09 , $p=0.04$), wyższe stężenie TG w surowicy [1.3 ($0.9-1.9$) vs 0.8 ($0.65-1.2$) mmol/l, $p=0.004$] oraz wyższą aktywność GGTP [26.0 ($14.0-36.0$) vs 15.5 ($13.0-23.0$) U/l, $p=0.03$] w porównaniu z osobami bez zmian na dnie oka. Ponadto osoby z retinopatią miały znamienne niższe wartości eGDR [7.4 ($5.0-8.4$) vs 9.2 ($7.5-10.2$) mg/kg/min, $p=0.00078$] oraz częściej spełniały kryteria zespołu metabolicznego (36 % vs 12.5%, $p=0.01$) aniżeli osoby bez retinopatii. Odsetek osób z eGDR < 7.5 mg/kg/min był istotnie wyższy w grupie z retinopatią (60% vs 25%, $p=0.002$). Wyniki przedstawiono w **tabeli 10**.

Tabela 10. Pośrednie wykładniki insulinooporności u pacjentów z typem 1 cukrzycy z obecnością retinopatii w porównaniu z osobami bez zmian na dnie oka. Średnie \pm SD, mediana i IQR lub n (%).

Pośrednie wykładniki insulinooporności	Retinopatia		p
	Tak n=25	Nie n=56	
Wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy typu 2 n (%)	5 (20)	20 (36)	0.1
Masa ciała [kg]	77.6 \pm 16.4	75.6 \pm 14.6	0.58
Masa ciała przed zachorowaniem na cukrzycę [kg]	77.2\pm17.3	68.9\pm13.9	0.025
Przyrost masy ciała od początku choroby [kg]	8.0 (2.0-20.0)	13.0 (9.0-19.5)	0.17
BMI [kg/m ²]	24.6 \pm 4.8	24.8 \pm 3.4	0.8
Obwód pasa [cm]	89 \pm 12	85 \pm 11	0.089
Obwód pasa – mężczyźni [cm]	90.8 \pm 9.2	90.2 \pm 8.8	0.84
Obwód pasa – kobiety [cm]	84.0 \pm 18.2	77.1 \pm 7.8	0.15
WHR	0.91\pm0.07	0.87\pm0.09	0.04
WHR – mężczyźni	0.93 \pm 0.05	0.91 \pm 0.06	0.16
WHR – kobiety	0.83 \pm 0.07	0.81 \pm 0.09	0.62
Dobowe zapotrzebowanie na insulinę [U/kg/d]	0.7 (0.5-0.8)	0.6 (0.5-0.8)	0.9
TG [mmol/l]	1.3 (0.9-1.9)	0.8 (0.65-1.2)	0.004
HDL cholesterol [mmol/l]	1.6 \pm 0.4	1.7 \pm 0.4	0.27
AIAT [U/l]	19.0 (14.0-21.0)	18.0 (13.0-24.5)	0.9
AspAT [U/l]	17.0 (15.0-22.0)	18.5 (16.0-23.0)	0.46
GGTP [U/l]	26.0 (14.0-36.0)	15.5 (13.0-23.0)	0.03
eGDR [mg/kg/min]	7.4 (5.0-8.4)	9.2 (7.5-10.2)	0.00078
eGDR < 7.5 mg/kg/min n (%)	15 (60)	14 (25)	0.002
Zespół metaboliczny n (%)	9 (36)	7 (12.5)	0.01

9. Porównanie pośrednich wykładników insulinooporności w grupie z i bez obecności cukrzycowej choroby nerek.

Osoby z CChN charakteryzowały się istotnie większym wskaźnikiem WHR (0.91 ± 0.08 vs 0.86 ± 0.08 , $p=0.01$), wyższym stężeniem TG w surowicy [1.2 ($0.9-1.8$) vs 0.8 ($0.6-1.2$) mmol/l, $p=0.0004$] oraz wyższą aktywnością GGTP [23.5 ($16.0-36.0$) vs 15.0 ($12.0-23.0$) U/l, $p=0.013$] w porównaniu z osobami bez CChN. Przy uwzględnieniu płci w przypadku wskaźnika WHR różnica pomiędzy grupami z i bez CChN była tylko istotna u kobiet (0.86 ± 0.11 vs 0.79 ± 0.06 , $p=0.036$). Ponadto osoby z CChN miały znamienne niższe wartości eGDR (6.96 ± 2.44 vs 8.64 ± 1.96 mg/kg/min, $p=0.001$) oraz częściej spełniały kryteria zespołu metabolicznego (36% vs 11%, $p=0.0086$) aniżeli osoby bez tego powikłania. Odsetek osób z eGDR < 7.5 mg/kg/min był istotnie wyższy w grupie z CChN (54% vs 26%, $p=0.015$). Wyniki przedstawiono w **tabeli 11**.

Tabela 11. Pośrednie wykładniki insulinooporności u pacjentów z typem 1 cukrzycy z obecnością CChN w porównaniu z osobami bez CChN. Średnie \pm SD, mediana i IQR lub n (%).

Pośrednie wykładniki insulinooporności	CChN		p
	Tak n=28	Nie n=53	
Wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy typu 2 n (%)	7 (25)	18 (34)	0.4
Masa ciała [kg]	78.0 \pm 16.4	75.3 \pm 14.5	0.45
Masa ciała przed zachorowaniem na cukrzycę [kg]	75.0 (64.5-89.5)	68.0 (60.0-76.0)	0.08
Przyrost masy ciała od początku choroby [kg]	13.7 (6.5-20.0)	11.8 (6.5-19.2)	0.8
BMI [kg/m ²]	24.9 \pm 4.6	24.6 \pm 3.4	0.77
Obwód pasa [cm]	89.4 \pm 12.1	84.2 \pm 10.2	0.05
Obwód pasa – mężczyźni [cm]	92.0 \pm 9.8	89.5 \pm 8.3	0.34
Obwód pasa – kobiety [cm]	83.9 \pm 15.2	76.1 \pm 7.2	0.06
WHR	0.91\pm0.08	0.86\pm0.08	0.01
WHR – mężczyźni	0.93 \pm 0.05	0.91 \pm 0.06	0.09
WHR – kobiety	0.86\pm0.11	0.79\pm0.06	0.036
Dobowe zapotrzebowanie na insulinę [U/kg/d]	0.65 \pm 0.19	0.68 \pm 0.19	0.45
TG [mmol/l]	1.2 (0.9-1.8)	0.8 (0.6-1.2)	0.0004
HDL [mmol/l]	1.6 \pm 0.4	1.7 \pm 0.4	0.09
AIAT [U/l]	19.0 (15.5-24.0)	17.0 (12.0-22.0)	0.21
AspAT [U/l]	18.5 (15.0-26.0)	18.0 (15.0-22.0)	0.39
GGTP [U/l]	23.5 (16.0-36.0)	15.0 (12.0-23.0)	0.013
eGDR [mg/kg/min]	6.96\pm2.44	8.64\pm1.96	0.001
eGDR < 7.5 mg/kg/min n (%)	15 (54)	14 (26)	0.015
Zespół metaboliczny n (%)	10 (36)	6 (11)	0.0087

10. Porównanie pośrednich wykładników insulinooporności w grupie z i bez obecności neuropatii.

Pacjenci z neuropatią charakteryzowali się istotnie większym wskaźnikiem WHR (0.94 ± 0.10 vs 0.87 ± 0.08 , $p=0.008$), wyższym stężeniem TG w surowicy [1.4 ($0.8-1.9$) vs 0.9 ($0.6-1.2$) mmol/l, $p=0.04$] oraz wyższą aktywnością GGTP [40.0 ($17.0-59.0$) vs 17.0 ($13.0-26.0$) U/l, $p=0.02$] w porównaniu z osobami bez neuropatii. Przy uwzględnieniu płci w przypadku wskaźnika WHR różnica pomiędzy grupami z i bez neuropatii była istotna tylko u mężczyzn (0.95 ± 0.06 vs 0.91 ± 0.06 , $p=0.04$). Ponadto osoby z neuropatią miały znamienne niższe wartości eGDR [6.96 ($4.20-8.40$) vs 8.86 ($7.29-10.07$) mg/kg/min, $p=0.038$] aniżeli osoby bez neuropatii. Odsetek osób z eGDR < 7.5 mg/kg/min był istotnie wyższy w grupie z neuropatią (73% vs 30%, $p=0.009$). Wyniki przedstawiono w **tabeli 12**.

Tabela 12. Pośrednie wykładniki insulinooporności u pacjentów z typem 1 cukrzycy z obecnością neuropatii w porównaniu z osobami bez neuropatii. Średnie \pm SD, mediana i IQR lub n (%).

Pośrednie wykładniki insulinooporności	Neuropatia		p
	Tak n=11	Nie n=70	
Wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy typu 2 n (%)	3 (27)	22 (31)	0.5
Masa ciała [kg]	76.0 \pm 13.7	76.2 \pm 15.4	0.97
Masa ciała przed zachorowaniem na cukrzycę [kg]	78.6 \pm 16.1	70.5 \pm 15.2	0.12
Przyrost masy ciała od początku choroby [kg]	6.0 (2.0-16.0)	12.0 (7.5-20.0)	0.11
BMI [kg/m ²]	24.0 \pm 4.0	24.8 \pm 3.8	0.47
Obwód pasa [cm]	89.3 \pm 10.3	85.5 \pm 11.2	0.29
Obwód pasa – mężczyźni [cm]	89.9 \pm 11.7	90.5 \pm 8.4	0.85
Obwód pasa – kobiety [cm]	90.0 (80.0-93.0)	74.0 (70.0-84.0)	0.057
WHR	0.94\pm0.10	0.87\pm0.08	0.008
WHR – mężczyźni	0.95\pm0.06	0.91\pm0.06	0.04
WHR – kobiety	0.79 (0.78-1.12)	0.80 (0.76-0.83)	0.38
Dobowe zapotrzebowanie na insulinę [U/kg/d]	0.67 \pm 0.17	0.67 \pm 0.19	0.96
TG [mmol/l]	1.4 (0.8-1.9)	0.9 (0.6-1.2)	0.04
HDL [mmol/l]	1.6 \pm 0.5	1.7 \pm 0.4	0.5
AIAT [U/l]	19.0 (17.0-24.0)	18.0 (14.0-22.0)	0.36
AspAT [U/l]	21.0 (15.0-25.0)	18.0 (15.0-23.0)	0.55
GGTP [U/l]	40.0 (17.0-59.0)	17.0 (13.0-26.0)	0.02
eGDR [mg/kg/min]	6.96 (4.20-8.40)	8.86 (7.29-10.07)	0.038
eGDR < 7.5 mg/kg/min n (%)	8 (73)	21 (30)	0.009
Zespół metaboliczny n (%)	4 (36)	12 (17)	0.14

11. Czynniki mające związek z występowaniem mikroangiopatii

W regresji jednoczynnikowej wykazano istotny związek palenia papierosów [OR 3.125 (95%CI 1.19-8.33), p=0.02] oraz obecności ZM [OR 5.3(95%CI 1.5-18.0), p=0.009] z występowaniem mikroangiopatii. Występowanie przewlekłych powikłań cukrzycy o charakterze mikroangiopatii było również związane z wyższymi wartościami: FPG [OR 1.01 (95%CI 1.00-1.02), p=0.04], PPG [OR 1.03(95%CI 1.01-1.04), p=0.004], HbA1c [OR 1.54 (95%CI 1.12-2.13), p=0.007] i średniej HbA1c z 10 lat [OR 2.04 (95%CI 1.33-3.12), p=0.0007], stężenia TG w surowicy [OR 1.02 (95%CI 1.01-1.03), p=0.002], masy ciała przed zachorowaniem na cukrzycę [OR 1.05 (95%CI 1.02-1.08), p=0.005] i obwodu pasa [OR 1.04 (95%CI 1.00-1.08), p=0.04], wyższą aktywnością GGTP [OR 1.03 (95%CI 1.00-1.06), p=0.046] i niższym wskaźnikiem eGDR [OR 0.71 (95%CI 0.56-0.91), p=0.003]. Wyniki przedstawiono w tabeli 13.

Tabela 13. Czynniki mające związek z występowaniem mikroangiopatii [regresja jednoczynnikowa OR(CI 95%)].

Oceniane zmienne	Mikroangiopatia	p
Płeć	1.33 (0.53-3.45)	0.5
Wiek	1.02 (0.95-1.08)	0.6
Czas trwania DM	1.04 (0.79-1.39)	0.8
Palenie papierosów	3.12 (1.19-8.33)	0.02
NT	2.70 (0.93-8.33)	0.06
RRsk	1.03 (0.83-1.06)	0.06
RRrozk	1.03 (1.00-1.07)	0.1
FPG	1.01 (1.00-1.02)	0.04
PPG	1.03 (1.01-1.04)	0.004
HbA1c	1.54 (1.12-2.13)	0.007
HbA1c śr. z 10 lat	2.04 (1.33-3.12)	0.0007
TCH	1.01 (1.00-1.02)	0.3
HDL	0.98 (0.94-1.01)	0.14
LDL	1.01 (1.00-1.02)	0.3
TG	1.02 (1.01-1.03)	0.002
Masa ciała	1.02 (0.99-1.05)	0.26
Masa ciała przed zachorowaniem na cukrzycę	1.05 (1.02-1.08)	0.005
Przyrost masy ciała od początku choroby	0.99 (0.94-1.03)	0.52
BMI	1.05 (0.93-1.19)	0.38
Obwód pasa	1.04 (1.00-1.08)	0.04
Dobowe zapotrzebowanie na insulinę	0.57 (0.05-6.25)	0.64
GGTP	1.03 (1.00-1.06)	0.046
AspAT	0.98 (0.91-1.06)	0.6
AlAT	0.97 (0.92-1.03)	0.3
eGDR	0.71 (0.56-0.91)	0.003
ZM	5.3 (1.5-18.0)	0.009

12. Czynniki mające związek z występowaniem retinopatii

W regresji jednoczynnikowej wykazano istotny związek palenia papierosów [OR 3.47 (95%CI 1.28-9.48), $p=0.01$] oraz obecności ZM [OR 3.94 (95%CI 1.24-12.50), $p=0.02$] z występowaniem retinopatii. Występowanie zmian na dnie oka było również związane z wyższymi wartościami: RRozk [OR 1.05 (95%CI 1.00-1.09), $p=0.03$], PPG [OR 1.03 (95%CI 1.01-1.05), $p<0.0001$], HbA1c [OR 1.6 (95%CI 1.14-2.25), $p=0.006$] i średniej HbA1c z 10 lat [OR 2.49 (95%CI 1.54-4.10), $p<0.0001$], stężenia TG w surowicy [OR 1.01 (95%CI 1.01-1.03), $p=0.01$], wyższą masą ciała przed zachorowaniem na cukrzycę [OR 1.03 (95%CI 1.00-1.07), $p=0.03$], wyższą aktywnością GGTP [OR 1.03 (95%CI 1.00-1.06), $p=0.03$] i niższym wskaźnikiem eGDR [OR 0.71 (95%CI 0.56-0.89), $p=0.003$]. Wyniki przedstawiono w **tabeli 14**.

Tabela 14. Czynniki mające związek z występowaniem retinopatii [regresja jednoczynnikowa OR(CI 95%)].

Oceniane zmienne	Retinopatia	p
Płeć	2.37 (0.81-6.97)	0.1
Wiek	0.96 (0.88-1.0)	0.3
Czas trwania DM	1.19 (0.88-1.62)	0.27
Palenie papierosów	3.47 (1.28-9.48)	0.01
NT	2.59 (0.88-7.63)	0.08
RRsk	1.02 (4.8-1.06)	0.14
RRrozsk	1.05 (1.00-1.09)	0.03
FPG	1.00 (0.99-1.02)	0.17
PPG	1.03 (1.01-1.05)	<0.0001
HbA1c	1.60 (1.14-2.25)	0.006
HbA1c śr. z 10 lat	2.49 (1.54-4.10)	<0.0001
TCH	1.00 (0.99-1.01)	0.4
HDL	0.98 (0.94-1.01)	0.27
LDL	1.00 (0.98-1.02)	1.00
TG	1.01 (1.00-1.03)	0.01
Masa ciała	1.00 (0.98-1.04)	0.6
Masa ciała przed zachorowaniem na cukrzycę	1.03 (1.00-1.07)	0.03
Przyrost masy ciała od początku choroby	0.97 (0.92-1.02)	0.3
BMI	0.98 (0.87-1.12)	0.8
Obwód pasa	1.04 (0.99-1.08)	0.09
Dobowe zapotrzebowanie na insulinę	0.77 (0.06-9.86)	0.84
GGTP	1.03 (1.00-1.06)	0.03
AspAT	1.0 (0.9-1.1)	0.9
AlAT	1.0 (0.9-1.1)	0.9
eGDR	0.71 (0.56-0.89)	0.003
ZM	3.94 (1.24-12.50)	0.02

13. Czynniki mające związek z występowaniem cukrzycowej choroby nerek

W regresji jednoczynnikowej wykazano istotny związek palenia papierosów [OR 4.17 (95%CI 1.54-11.11), $p=0.004$] oraz obecności ZM [OR 4.54 (95%CI 1.37-14.29), $p=0.01$] z występowaniem CChN. Występowanie CChN było również związane z wyższą wartością HbA1c [OR 1.41 (95%CI 1.03-1.92), $p=0.03$] i średniej HbA1c z 10 lat [OR 1.82 (95%CI 1.23-2.70), $p=0.002$], stężenia TG w surowicy [OR 1.02 (95%CI 1.01-1.03), $p=0.002$], większym WHR [OR 1667 (95%CI 3.3-10000), $p=0.02$], wyższą aktywnością GGTP [OR 1.03 (95%CI 1.01-1.05), $p=0.04$] i niższym wskaźnikiem eGDR [OR 0.71 (95%CI 0.56-0.89), $p=0.003$]. Wyniki przedstawiono w **tabeli 15**.

Tabela 15. Czynniki mające związek z występowaniem CChN [regresja jednoczynnikowa OR(CI 95%)].

Oceniane zmienne	CChN	p
Płeć	1.39(0.52-3.70)	0.5
Wiek	1.02(0.94-1.09)	0.7
Czas trwania DM	0.99(0.73-1.33)	0.9
Palenie papierosów	4.17(1.54-11.11)	0.004
NT	2.70(0.93-8.33)	0.06
RRsk	1.03(1.00-1.06)	0.09
RRrozsk	1.04(1.00-1.08)	0.1
FPG	1.01(1.00-1.02)	0.5
PPG	1.02(1.00-1.03)	0.07
HbA1c	1.41(1.03-1.92)	0.03
HbA1c śr. z 10 lat	1.82(1.23-2.70)	0.002
TCH	1.01(1.00-1.03)	0.25
HDL	0.98(0.94-1.01)	0.09
LDL	1.01(1.00-1.03)	0.2
TG	1.02(1.01-1.03)	0.002
Masa ciała	1.02(0.99-1.04)	0.45
Masa ciała przed zachorowaniem na cukrzycę	1.03(1.00-1.06)	0.07
Przyrost masy ciała od początku choroby	1.01(0.96-1.05)	0.9
BMI	1.02(0.90-1.15)	0.8
Obwód pasa	1.04(1.00-1.09)	0.05
Dobowe zapotrzebowanie na insulinę	0.39(0.03-5.26)	0.5
GGTP	1.03 (1.01-1.05)	0.04
AspAT	1.05 (0.97-1.15)	0.2
AIAT	1.04 (0.99-1.09)	0.1
eGDR	0.71(0.56-0.89)	0.003
ZM	4.54(1.37-14.29)	0.01

14. Czynniki mające związek z występowaniem neuropatii

W regresji jednoczynnikowej wykazano istotny związek palenia papierosów [OR 6.22 (95%CI 1.47-26.37), p=0.01] z występowaniem neuropatii. Występowanie neuropatii było również związane z wyższą wartością FPG [OR 1.01 (95%CI 1.00-1.03), p=0.04], PPG [OR 1.02 (95%CI 1.00-1.04), p=0.01], większym WHR [OR 27795 (95%CI 7-116054300), p=0.01], wyższą aktywnością GGTP [OR 1.03 (95%CI 1.00-1.05), p=0.03] i niższym wskaźnikiem eGDR [OR 0.76 (95%CI 0.57-1.00), p=0.047]. Wyniki przedstawiono w **tabeli 16**.

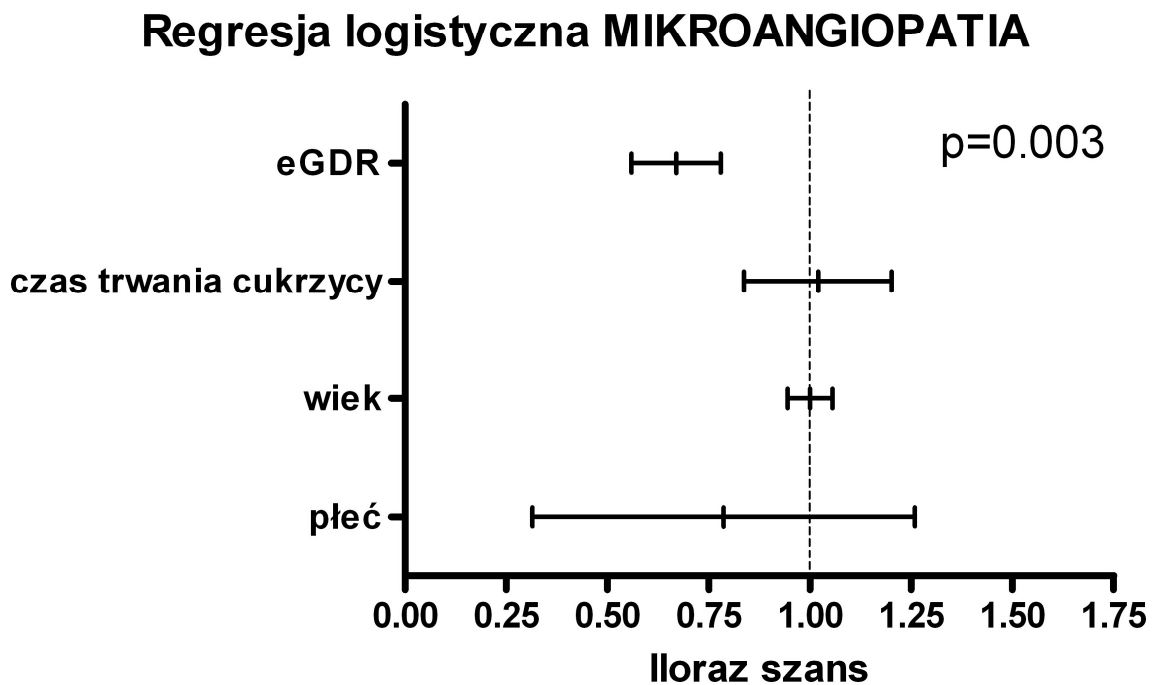
Tabela 16. Czynniki mające związek z występowaniem neuropatii [regresja jednoczynnikowa OR(CI 95%)].

Oceniane zmienne	Neuropatia	p
Płeć	1.67(0.39-7.02)	0.5
Wiek	1.02(0.93-1.13)	0.6
Czas trwania DM	1.17(0.78-1.76)	0.4
Palenie papierosów	6.22(1.47-26.37)	0.01
NT	1.26(0.29-5.46)	0.7
RRsk	1.01(0.97-1.06)	0.6
RRrozk	1.01(0.96-1.07)	0.6
FPG	1.01(1.00-1.03)	0.04
PPG	1.02(1.00-1.04)	0.01
HbA1c	1.39(0.93-2.10)	0.1
HbA1c śr. z 10 lat	1.46(0.93-2.28)	0.09
TCH	0.99(0.97-1.01)	0.35
HDL	0.99(0.94-1.03)	0.5
LDL	0.99(0.97-1.01)	0.7
TG	1.01(0.99-1.02)	0.08
Masa ciała	0.99(0.96-1.04)	0.97
Masa ciała przed zachorowaniem na cukrzycę	1.03(0.98-1.08)	0.1
Przyrost masy ciała od początku choroby	0.94(0.87-1.02)	0.2
BMI	0.93(0.78-1.12)	0.5
Obwód pasa	1.03(0.97-1.09)	0.3
Dobowe zapotrzebowanie na insulinę	1.08(0.03-33.31)	0.9
GGTP	1.03(1.00-1.05)	0.03
AspAT	1.02 (0.92-1.13)	0.7
AlAT	1.02 (0.95-1.09)	0.5
eGDR	0.76(0.57-1.00)	0.047
ZM	2.76(0.68-11.18)	0.15

15. Związek pośrednich wykładników insulinooporności z mikroangiopatią.

W modelu regresji wielowymiarowej lepsza wrażliwość na insulinę wyrażona szacowanym wskaźnikiem dystrybucji glukozy (eGDR) była istotnie związana z mniejszym ryzykiem mikroangiopatii niezależnie od płci, wieku i czasu trwania cukrzycy [OR 0.65 (95%CI 0.49-0.87), $p=0.003$]. Wyniki przedstawiono na **Rycinie 3**.

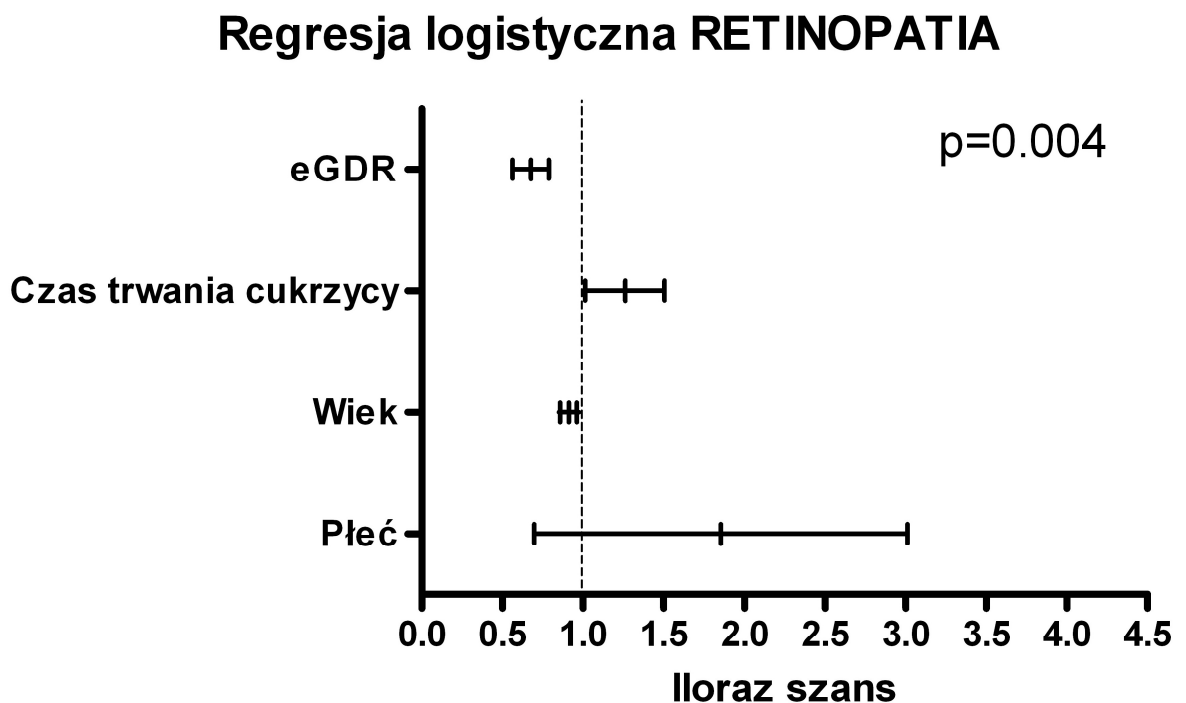
Rycina 3. Związek eGDR z wystąpieniem mikroangiopatii, skorygowany względem czasu trwania cukrzycy, wieku i płci.



16. Związek pośrednich wykładników insulinooporności z retinopatią.

W modelu regresji wielowymiarowej lepsza wrażliwość na insulinę wyrażona szacowanym wskaźnikiem dystrybucji glukozy (eGDR) była istotnie związana z mniejszym ryzykiem retinopatii niezależnie od płci, wieku i czasu trwania cukrzycy [OR 0.66 (95%CI 0.49-0.88), $p=0.004$]. Wyniki przedstawiono na **rycynie 4**.

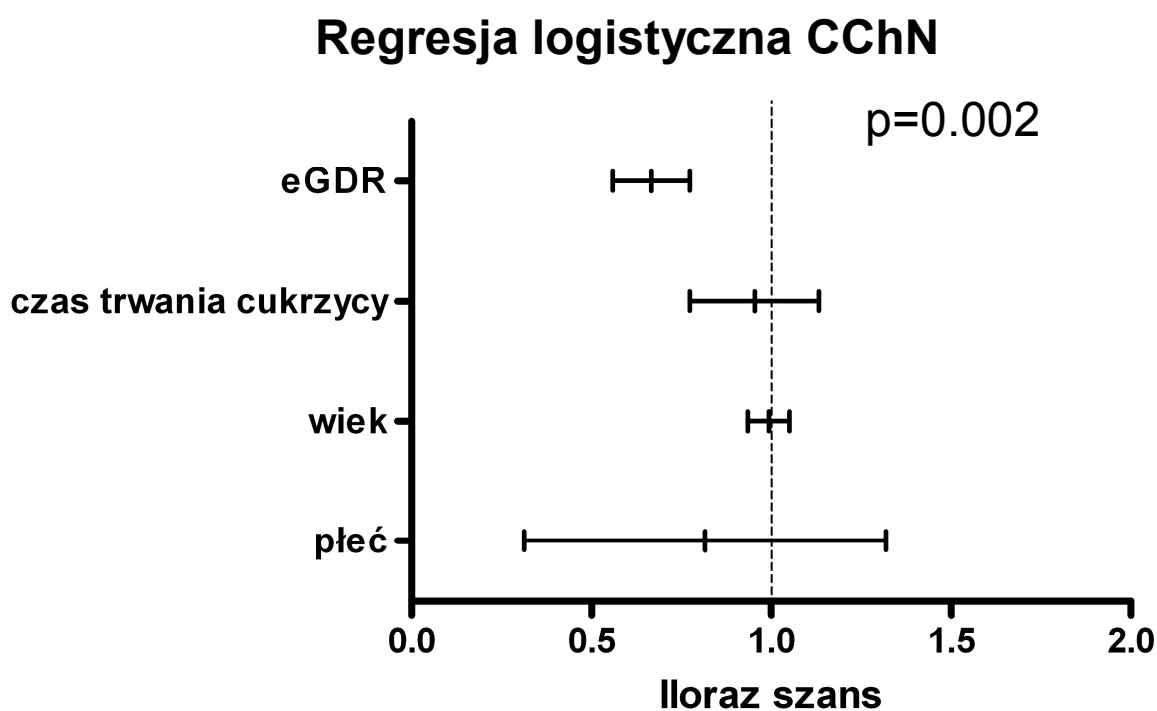
Rycina 4. Związek eGDR z wystąpieniem retinopatii, skorygowany względem czasu trwania cukrzycy, wieku i płci.



17. Związek pośrednich wykładników insulinooporności z cukrzycową chorobą nerek.

W modelu regresji wielowymiarowej lepsza wrażliwość na insulinę wyrażona szacowanym wskaźnikiem dystrybucji glukozy (eGDR) była istotnie związana z mniejszym ryzykiem CChN niezależnie od płci, wieku i czasu trwania cukrzycy [OR 0.65 (95%CI 0.49-0.86), $p=0.002$]. Wyniki przedstawiono na **Rycinie 5**.

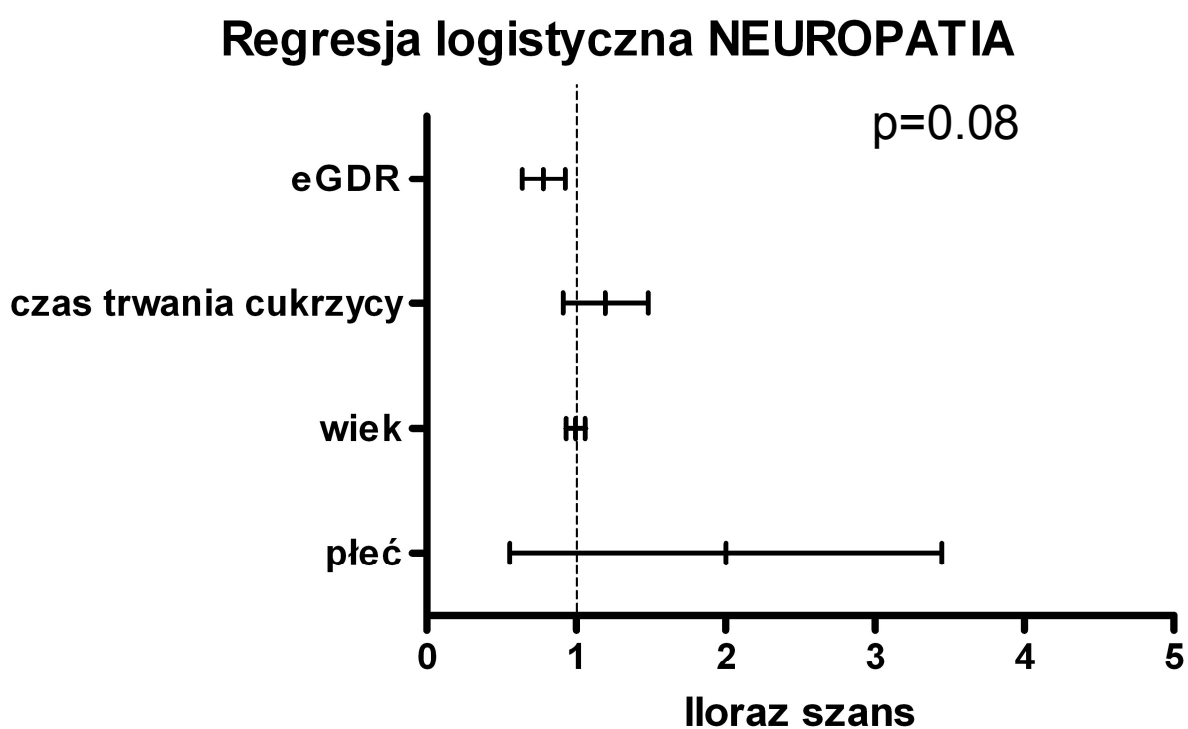
Rycina 5. Związek eGDR z wystąpieniem CChN, skorygowany względem czasu trwania cukrzycy, wieku i płci.



18. Związek pośrednich wykładników insulinooporności z neuropatią

W modelu regresji wielowymiarowej nie wykazano istotnego związku eGDR z wystąpieniem neuropatii niezależnie od płci, wieku i czasu trwania cukrzycy [OR 0.76 (95%CI 0.55-1.04), $p=0.08$]. Wyniki przedstawiono na **rycinie 6**.

Rycina 6. Związek eGDR z wystąpieniem neuropatii, skorygowany względem czasu trwania cukrzycy, wieku i płci.



OMÓWIENIE WYNIKÓW

Pomimo ogromnych postępów w leczeniu cukrzycy typu 1 przewlekłe powikłania schorzenia stanowią nadal istotny problem kliniczny. W ostatnich dwóch dekadach znacznie wzrosła wiedza na temat mechanizmów etiopatogenetycznych mikroangiopatii cukrzycowej, ale nie przyczyniło się to do prewencji jej rozwoju i progresji. Niestety pacjent z cukrzycą wciąż ma duże ryzyko ślepoty, niewydolności nerek, kalectwa z powodu amputacji związanej z zespołem stopy cukrzycowej. Retinopatia i neuropatia występują u blisko 100% chorych po ok. 20 latach trwania choroby. Z kolei na cukrzycową chorobę nerek cierpi co 3 pacjent z cukrzycą typu 1. W badaniach własnych pacjenci pozostają w stałej obserwacji od ponad 10 lat. Mimo rekomendowanej metody leczenia, czyli intensywnej insulinoterapii, zastosowanej w tej grupie od początku trwania choroby i corocznych wizyt kontrolnych nie udało się uniknąć rozwoju przewlekłych powikłań. U 36 pacjentów stwierdzono powikłania o charakterze mikroangiopatii. Najczęstszym powikłaniem była CChN, którą rozpoznano u 28 (34.6%) pacjentów. Drugim, co do częstości powikłaniem była retinopatia stwierdzona u 25 pacjentów (30.8%). Retinopatia zagrażająca utratą wzroku, czyli jej postać proliferacyjna, wystąpiła u 5 pacjentów. Najrzadziej rozpoznawano neuropatię, którą stwierdzono zaledwie u 11 osób (13.6%). Jednakże to powikłanie najtrudniej obiektywnie zdiagnozować. W badaniu EURODIAB najczęściej rozpoznawanym powikłaniem o charakterze mikroangiopatii była retinopatia bo u 46% pacjentów, nefropatia zaś była obecna u 30.6% (149). Różnice mogą wynikać z faktu, że od tej publikacji badania EURODIAB upłynęło już blisko 10 lat i obserwuje się tendencję do zmniejszania się częstości powikłań cukrzycy oraz uczestnicy badania EURODIAB nie byli od początku choroby leczeni IFIT (150). Ponadto zmieniły się kryteria rozpoznawania CChN (148).

Wśród czynników ryzyka rozwoju angiopatii cukrzycowej kluczowe znaczenie mają czas trwania i nasilenie hiperglikemii. Udowodniły to zarówno badania eksperymentalne jak i duże badania kliniczne (18, 126, 151). W badaniach własnych średnia wartość HbA1c, średnia glikemia na czczo i średnia glikemia poposiłkowa były istotnie wyższe w grupie, która rozwinęła jakiegokolwiek powikłanie o charakterze mikroangiopatii w porównaniu z grupą bez powikłań. Na uwagę zasługuje fakt, iż grupa badana pozostaje w obserwacji od momentu rozpoznania choroby i jest od początku choroby leczona metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii (IFIT). Pozwoliło to na obliczenie średniej wartości HbA1c z 10 lat obserwacji.

Pacjenci u których zdiagnozowano mikroangiopatię oraz podgrupy z retinopatią i CChN miały wyższą średnią HbA1c z 10 lat w porównaniu do grupy bez powikłań odpowiednio o 1.2%, 1.5% i 1.1%. Średnia HbA1c z całego czasu obserwacji w prospektywnym badaniu FinnDiane była predyktorem albuminurii. Podczas gdy zmienność HbA1c, mierzona wartościami odchylenia standardowego HbA1c, była niezależnie związana z wystąpieniem albuminurii, niewydolności nerek i makroangiopatii (152). Z kolei w badaniu DCCT średnia wartość HbA1c z całego czasu obserwacji w połączeniu ze zmiennością HbA1c miały jeszcze większy związek z wystąpieniem retinopatii i CChN niż pojedynczy pomiar HbA1c (153). Wynika z tego, że to przewlekła hiperglikemia wpływa na ryzyko angiopatii cukrzycowej. Dlatego też bardzo ważne jest dążenie do uzyskania jak najlepszego wyrównania glikemii od początku trwania choroby. Związane jest to ze zjawiskiem „pamięci hiperglikemii” (154). Dalsza obserwacja pacjentów z badania DCCT, czyli badanie EDIC wykazała, że po 15 latach trwania choroby mimo podobnego wyniku HbA1c mniejsze ryzyko przewlekłych powikłań miała grupa pacjentów na początku leczona metodą intensywną (124). W prawdzie grupa badana od początku choroby leczona jest IFIT, aczkolwiek efekty leczenia metoda intensywną zależą od sposobu jej stosowania i odpowiedniej edukacji, najlepiej systematycznie powtarzanej.

Niestety część pacjentów w grupie badanej, mimo stosowania rekomendowanej metody leczenia, rozwinęła przewlekłe powikłania. Jednakże cieszyć może fakt, że u żadnej z osób w grupie badanej nie rozwinęły się dotychczas najbardziej zaawansowane stadia powikłań, czyli ślepotą, schyłkowa niewydolność nerek czy konieczność amputacji. Hovind i wsp. przeprowadzili w 2003 r. analizę epidemiologiczną na temat powikłań u pacjentów z cukrzycą typu 1 i zaobserwowali zmniejszającą się częstość mikroangiopatii na przestrzeni ostatnich 35 lat. Wykazali, że grupa która rozwinęła najmniej powikłań miała lepszą kontrolę glikemii (niższe wartości HbA1c), niższe ciśnienie tętnicze krwi oraz rzadziej paliła papierosy (150). W prospektywnej obserwacji ok. 1200 pacjentów z cukrzycą typu 1 wykazano związek NT i palenia papierosów z ryzykiem wystąpienia neuropatii (137). Udowodniono również związek podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego z rozwojem CChN i retinopatii (155-157). Ponadto NT wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością wśród pacjentów z cukrzycą typu 1 z powodu chorób sercowo-naczyniowych (158). W grupie badanej nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 19 (23.5%) pacjentów. Częstość NT wśród pacjentów z cukrzycą typu 1 w jednym z największych europejskich badań EURODIAB, z udziałem ponad 3 tysięcy pacjentów, wynosiła 24% (159). Porównując grupy z i bez przewlekłych powikłań wykazano

jedynie, że grupa z retinopatią miała istotnie wyższe wartości ciśnienia rozkurczowego. W przypadku retinopatii bardzo podobne obserwacje uzyskał Lovestam-Adrian i wsp. W grupie ponad 450 pacjentów z cukrzycą typu 1 po około 10-letniej obserwacji wykazali, że ciśnienie rozkurczowe było czynnikiem ryzyka wystąpienia zmian na dnie oka (160). Zaciekawienie może budzić fakt, że w badaniach własnych nie wykazano związku obecności NT czy wartości ciśnienia tętniczego z CChN. Prawdopodobnie wpływ na brak tej zależności ma stosowanie przez pacjentów z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego leków z grupy inhibitorów enzymu konwertującego, które mają udowodnione działanie nefroprotekcjne u pacjentów z cukrzycą (161).

Kolejnym czynnikiem ryzyka jest palenie papierosów, które wśród pacjentów z cukrzycą typu 1, ma udowodniony niezależny wpływ zarówno na makro- jak i mikroangiopatię cukrzycową (162, 163). Niestety, aż co 3 pacjent w grupie badanej aktualnie pali papierosy (25 osób, 31%). Rozpowszechnienie palenia papierosów w populacji chorych na cukrzycę typu 1 jest porównywalne z populacją ogólną (164). Chaturvedi i wsp. wykazali, że palenie papierosów wiąże się z gorszym wyrównaniem glikemii oraz zwiększoną częstością mikroangiopatii w porównaniu z osobami, które nie palą (162). W badaniach własnych pacjenci z mikroangiopatią istotnie częściej byli palaczami, zarówno gdy analizowano wszystkie powikłania jednocześnie oraz przy podziale na grupy z retinopatią, CChN i neuropatią. Ponadto w grupie badanej wykazano istotny, niezależny od płci, wieku i czasu trwania cukrzycy, wpływ palenia papierosów na rozwój mikroangiopatii oraz retinopatii i neuropatii. Zaobserwowano również niezależny wpływ palenia papierosów na wystąpienie insulinooporności. Badania własne tylko potwierdzają jak w wielu płaszczyznach palenie papierosów jest szkodliwe. Ponadto są to pierwsze i jedyne, jak dotychczas wyniki wykazujące związek palenia papierosów z pośrednimi wykładnikami insulinooporności [dane w opracowaniu].

Obecność oporności tkanek na działanie insuliny wpływa istotnie na rozwój przewlekłych powikłań oraz przebieg cukrzycy typu 1. W związku z tym, że metoda klamry hiperinsulinemiczno-euglikemicznej jest skomplikowana, czasochłonna i mało dostępna insulinooporność w badanej grupie została oceniona przy pomocy pośrednich wykładników takich jak: eGDR, dane antropometryczne, dobowe zapotrzebowanie na insulinę, profil lipidowy i funkcja wątroby oraz występowanie ZM. W grupie badanej po średnio 10 latach obserwacji stwierdzono zmniejszoną wrażliwość na działanie insuliny, wyrażoną przy pomocy

eGDR < 7.5 mg/kg/min, u 29 (36%) osób. Ponadto u co 5 osoby zdiagnozowano zespół metaboliczny, stosując kryteria wg IDF. W badaniach FinnDiane i DCCT częstość ZM u pacjentów z DM 1 wahała się od 20 do 40 % (35, 60). Ze względu na fakt, iż grupa pozostaje w stałej obserwacji od momentu rozpoznania choroby porównano wybrane parametry z charakterystyką wyjściową. Od początku obserwacji pacjenci przybrali na masie ciała średnio 13.4 ± 10.4 kg a wskaźnik BMI wzrósł istotnie o średnio 1.6 kg/m². 12 osób (15%) spełniało kryteria nadwagi; BMI ≥ 25 kg/m² oraz 3 osoby miały otyłość z BMI > 30 kg/m². Tendencja do przyrostu masy ciała z wiekiem jest widoczna również w populacji ogólnej (165). Ponadto musimy pamiętać o tym, iż leczenie insuliną sprzyja przyrostowi masy ciała (166). W badaniu DCCT ten przyrost masy ciała w grupie leczonej intensywnie wiązał się ze zmianami w profilu lipidowym i wartościach ciśnienia tętniczego, typowymi dla cech zespołu insulinooporności (167). Analiza kohorty pacjentów z badania Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study pokazała niepokojące dane o przyroście masy ciała wśród pacjentów z cukrzycą typu 1 i bardzo dużym odsetku osób z nadwagą i otyłością. Po 18 latach częstość nadwagi wzrosła o blisko 50%, natomiast otyłości aż 7-krotnie. Czynniki związane z zmianą masy ciała były m. in. wyjściowa HbA1c oraz zmiana leczenia na metodę intensywnej insulinoterapii (168). W badaniach własnych porównując grupy z mikroangiopatią, retinopatią, CChN i neuropatią z osobami bez przewlekłych powikłań nie wykazano istotnych różnic pod względem BMI i przyrostu masy ciała.

Analizując inne dane antropometryczne nie możemy zapominać, że ze zmniejszoną wrażliwością na działanie insuliny związany jest nadmiar tłuszczu trzewnego i otyłość typu brzuszego (169). Dlatego też jednym z najczęściej stosowanych wykładników IR jest obwód pasa, i obliczony na jego podstawie wskaźnik WHR. Pomiar talii jest podstawowym kryterium określającym otyłość brzuszną w rozpoznaniu zespołu metabolicznego (81). Z kolei WHR jest jedną ze składowych wzoru matematycznego służącego do obliczenia eGDR (33). Stern i wsp. w wieloosrodkowym badaniu przeprowadzili ocenę IR metodą klamry hiperinsulinemiczno-euglikemicznej u ponad 2300 pacjentów. Zaobserwowali, że dane antropometryczne takie jak: BMI i wskaźnik WHR w równym stopniu co klamra mogą służyć do pomiaru oporności tkanek na działanie insuliny (77). W prospektywnym badaniu z udziałem zdrowych mężczyzn, u których po 20 latach oceniono IR przy pomocy klamry hiperinsulinemiczno-euglikemicznej okazało się, że BMI jest najsilniejszym predyktorem wrażliwości na insulinę. Wzrost BMI o jedno odchylenie standardowe wiązał się z 19% obniżeniem insulinowrażliwości (170).

W badaniach własnych grupa, u której wykryto powikłania, zarówno analizowane zbiorczo jak i każde powikłanie z osobna, charakteryzowała się istotnie wyższym wskaźnikiem WHR w porównaniu do grupy bez powikłań. Obwód pasa był istotnie większy tylko w grupie z mikroangiopatią analizowaną zbiorczo w porównaniu do osób bez powikłań. Niestety istotność ta znoszona była przy uwzględnieniu podziału na płeć, prawdopodobnie ze względu na małą liczbę pacjentów. Kontynuacja badania DCCT, czyli badanie EDIC pokazało, że WC jest niezależnym czynnikiem ryzyka albuminurii. Na każde 10 cm więcej w talii ryzyko względne albuminurii wynosiło 1.34 (95%CI 1.07-1.68) (171). Ponadto zaobserwowano, że w ciągu ponad 6-letniej obserwacji ponad 4 tysięcy osób z cukrzycą typu 1, przedwczesne zgony były związane m.in. z większym obwodem pasa oraz aterogenną dyslipidemią (172). Z kolei badacze DCCT wykazali, że progresja retinopatii była związana z BMI (173). Również Dorchy i wsp. zaobserwowali, że BMI ma predykcyjną wartość dla ryzyka progresji retinopatii nieproliferacyjnej do postaci proliferacyjnej u osób z cukrzycą typu 1 (174). Z kolei w prospektywnym badaniu EURODIAB wskaźnik talia-biodro był istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia albuminurii a podwyższony wskaźnik masy ciała był związany z wystąpieniem neuropatii (137, 175). Ponadto obwód pasa był jednym z czynników ryzyka przedwczesnych zgonów u osób z cukrzycą typu 1 (172). W badaniach własnych nie zaobserwowano istotnych różnic pod względem masy ciała, BMI i przyrostu masy ciała w trakcie obserwacji pomiędzy grupami z i bez powikłań. Być może wynika to z faktu, że w grupie badanej bardzo mało osób spełniało kryterium otyłości wg BMI i akurat ten wskaźnik u stosunkowo młodych pacjentów z cukrzycą typu 1 nie nadaje się do oceny IR i bardziej obiektywny jest eGDR.

Interesującym wydaje się być fakt, iż grupę z mikroangiopatią charakteryzowała istotnie wyższa masa ciała przed rozpoznaniem cukrzycy. Być może były to osoby predysponowane do rozwoju IR lub miały jej wykładniki już w momencie rozpoznania choroby. Profesor Wilkins i jego teoria akceleratora wyjaśnia bardzo prosto, że zmniejszona wrażliwość na działanie insuliny może być jednym z czynników przyspieszających rozwój cukrzycy. Sugeruje on wspólne elementy patogenetyczne obu typów cukrzycy (176, 177). Wzajemne przenikanie się w rodzinach cukrzycy o różnej etiologii wydaje się potwierdzać powyższą hipotezę. W badaniu Insulin Resistance Atherosclerosis (IRAS) Family Study osoby z udowodnionym podłożem autoimmunologicznym schorzenia, będące potomkami osób z cukrzycą typu 2, częściej miały stwierdzone wykładniki insulinooporności (178). W grupie badanej dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy typu 2 był obecny u 31% osób.

Jednakże pacjenci z mikroangiopatią w porównaniu do osób bez powikłań nie różnili się pod względem wywiadu rodzinnego. W praktyce klinicznej co raz częściej obserwujemy współwystępowanie fenotypu cukrzycy typu 2 z pozytywnym wynikiem autoprzeciwciał w surowicy, co istotnie utrudnia typologię schorzenia. Kibirige i wsp. pokazali, że osoby z wyższą wyjściowo masą ciała i BMI oraz z większym przyrostem masy ciała od urodzenia byli istotnie młodsi w momencie rozpoznania cukrzycy typu 1. Choroba zaczynała się u nich istotnie szybciej (177). Hipoteza akceleratora sugeruje, że rozwój cukrzycy może być konsekwencją autoimmunologicznej destrukcji komórek beta, zmniejszonej wrażliwości na działanie insuliny oraz przyspieszonej apoptozy komórek beta. Wymienione trzy mechanizmy mogą ze sobą współistnieć i nawzajem na siebie wpływać. Insulinooporność może przyspieszać apoptozę komórek beta, powodować uwolnienie antygenów, które mogą doprowadzić do wystymulowania reakcji autoimmunologicznej u osób genetycznie predysponowanych (176).

Rozwój insulinooporności wśród pacjentów z cukrzycą typu 1 może wynikać z ich stylu życia, ale również ze sposobu leczenia. Udowodniono, że złe wyrównanie metaboliczne (glukotoksyczność, lipotoksyczność) oraz zbyt duża dawka insuliny (przeinsulinowanie) mogą zmniejszać wrażliwość tkanek na działanie insuliny (56, 59, 179, 180). Zakłada się, że optymalna dawka dobową insuliny dla dorosłego pacjenta z bezwzględnym niedoborem insuliny wynosi 0.5-0.7 j/kg masy ciała. Sugeruje się, że dawki około 1 j/kg masy ciała/dobę świadczą o insulinooporności. Ponadto wraz z czasem trwania choroby zapotrzebowanie dobowe na insulinę rośnie (84, 181). Grupa badana miała średnią dawkę dobową insuliny 0.67 ± 0.19 U/kg/d. Jednakże musimy pamiętać, że średni czas trwania cukrzycy w tej grupie to ponad 10 lat. Balkau i wsp. wykazali jedynie niezależny związek dobowej dawki insuliny z poziomem TG. Nie zaobserwowali jej związku z BMI, WHR, ciśnieniem tętniczym, cholesterolem całkowitym, ApoA1, ApoB i wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy (83, 84). Obie grupy z i bez powikłań miały podobne dobowe zapotrzebowanie na insulinę wyrażone jako dawka insuliny na kg masy ciała na dobę. Być może grupa z mikroangiopatią, która była istotnie gorzej wyrównana metabolicznie, w rzeczywistości w celu osiągnięcia lepszej kontroli glikemii potrzebowałaby wyższych dawek insuliny. Wyniki badań własnych są zgodne z danymi z badania DCCT, w którym dawka dobową insuliny była gorszym predyktorem angiopatii w porównaniu z eGDR (35). Wpływ na wyniki badań własnych mogła mieć również wielkość grupy badanej. Ponadto Fowelin i wsp. wykazali, że okres

przedłużonej hiperglikemii istotnie zmniejszał wrażliwość tkanek na działanie insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 1 (59). W badaniach własnych wykazano wpływ m.in. HbA1c z 10 lat obserwacji na IR ocenianą przy pomocy eGDR (182).

Tanim, łatwym i szeroko dostępnym sposobem oceny wrażliwości tkanek na działanie insuliny wydaje się być eGDR. Wskaźnik ten uwzględnia stopień wyrównania glikemii, dane antropometryczne opisujące otyłość brzusznią oraz wartość ciśnienia tętniczego (33). Średni wynik całej grupy badanej wyniósł 8.1 ± 2.3 mg/kg/min i aż 29 pacjentów (36%) miała eGDR < 7.5 mg/kg/min, świadczący o IR. Chillaron i wsp. uzyskali w grupie 91 pacjentów z DM1 średni wynik eGDR 8.92 ± 2.3 mg/kg/min. Wykazali ponadto, że wartości eGDR poniżej 8.77 mg/kg/min wykazywały czułość 100% i specyficzność 85.2% dla diagnozy zespołu metabolicznego wg definicji NCEP (140). W badaniach własnych wykazano związek eGDR z obecnością powikłań o charakterze mikroangiopatii. Grupy z powikłaniami zarówno analizowanymi zbiorczo, jak i każde z osobna, miały istotnie niższe wartości eGDR w porównaniu z pacjentami bez mikroangiopatii. Zależność eGDR z obecnością mikroangiopatii, izolowanej retinopatii i CChN była niezależna od płci, wieku i czasu trwania cukrzycy. Nie zaobserwowano związku eGDR z neuropatią. Było to najrzadziej rozpoznawane powikłanie i być może na uzyskane wyniki miała wpływ wielkość podgrupy pacjentów z neuropatią. Chillaron i wsp. również wykazali niższe wartości eGDR u pacjentów z retinopatią, CChN i neuropatią oraz wykazali, że osoby, które rozwinęły mikroangiopatię mieściły się w najniższym tercylu eGDR (< 8.16 mg/kg/min) (140). Wyniki badań własnych są zgodne z wynikami dużych badań klinicznych z udziałem osób z cukrzycą typu 1, takich jak Pittsburgh EDC i DCCT, gdzie wykazano związek eGDR zarówno z makroangiopatią jak i z CChN i retinopatią. W żadnym z tych badań nie brano pod uwagę neuropatii (34, 35, 98, 139). Twórcy oszacowanego GDR, autorzy prospektywnego badania Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study, w swojej 10-letniej obserwacji wykazali, że ryzyko makroangiopatii w postaci choroby niedokrwiennej serca i miażdżycy tętnic kończyn dolnych jest związane z niskimi wartościami eGDR (98, 183). Oszacowany GDR był również silnym czynnikiem ryzyka cukrzycowej choroby nerek w tej populacji (138). Ponadto eGDR był niezależnym czynnikiem predykcyjnym dla śmiertelności u pacjentów z cukrzycą typu 1 i może być wykorzystywany do identyfikacji osób z wysokim ryzykiem zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej (184). Pambianco i wsp. porównali eGDR z trzema definicjami ZM (wg WHO, IDF, NCEP) i ich składowymi pod względem wpływu na wystąpienie takich

punktów końcowych jak: choroba wieńcowa, niewydolność nerek i zgon z powodu cukrzycy. Najsilniejszym predyktorem cukrzycowej choroby nerek okazał się eGDR. W przypadku wszystkich punktów końcowych najlepiej sprawdzała się definicja wg WHO. Jednakże, składowe każdej z definicji ZM były znacznie lepszymi czynnikami ryzyka niż sam ZM (34). Z kolei badanie DCCT wykazało, że czynnikiem predykcyjnym wystąpienia retinopatii, CChN i makroangiopatii była wartość eGDR, a nie dawka insuliny czy obecność cech zespołu metabolicznego (35). Badanie własne wyróżnia spośród wszystkich innych cytowanych fakt, że grupa jest w stałej obserwacji od momentu rozpoznania i jednolita pod względem metody leczenia wdrożonej od początku choroby (26). Podczas gdy, w badaniu DCCT pacjenci wyjściowo mieli średni czas trwania cukrzycy 2.6+1.4 lat (18).

Z rutynowych badań laboratoryjnych mających związek z IR należy wymienić profil lipidowy. Wykazano, że podwyższone stężenie TG i obniżone stężenie HDL cholesterolu w surowicy ściśle wiąże się z aktywnością adipocytów w warunkach zmniejszonej ich wrażliwości na działanie insuliny (87). Taki profil lipidowy jest również jednym ze składowych zespołu metabolicznego. W badaniach z użyciem testu supresji insuliny do oceny insulinowrażliwości u osób zdrowych wykazano, że pacjenci z IR mieli istotnie wyższe wartości TG i niższe HDL-cholesterolu (78, 88). Z kolei Nieves i wsp. wykazali, że zwiększona ilość tkanki tłuszczowej trzewnej w tomografii komputerowej ma związek z aterogenną dyslipidemią (89). W badaniach własnych grupa z mikroangiopatią, zarówno analizowaną zbiorczo jak i każde powikłanie oddzielnie, charakteryzowała się istotnie wyższym stężeniem TG w surowicy. W badaniu FinnDiane zaburzenia profilu lipidowego a szczególnie hipertriglicerydemia zwiększały ryzyko progresji cukrzycowej choroby nerek (185). Z kolei w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą (placebo vs inhibitor reduktazy aldozowej) z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 oraz polineuropatią stwierdzono, że nawet krótka poprawa kontroli glikemii i stężenia TG ma niezależny i długotrwały, korzystny wpływ na przywrócenie funkcji nerwów (186). Chaturvedi i wsp. zaobserwowali w ciągu 7-letniej obserwacji, że stężenie TG w surowicy było istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia albuminurii (175). W prospektywnej obserwacji ok. 1200 pacjentów z cukrzycą typu 1 EURODIAB wykazano, że poza kontrolą glikemii z rozwojem neuropatii są związane podwyższone stężenie TG w surowicy, zwiększony wskaźnik BMI, palenie papierosów i nadciśnienie tętnicze (137). W przeciwieństwie do TG podkreśla się protekcyjny wpływ HDL-cholesterolu. Stężenie HDL cholesterolu było nieznacznie wyższe w grupach bez powikłań.

Wcześniejsze obserwacje własne pokazały, że pacjenci z długim wywiadem chorobowym i wyższymi stężeniami HDL cholesterolu mają mniejsze ryzyko rozwoju retinopatii (187). Z kolei Molitch i wsp. zaobserwowali w grupie chorych z DM1 ochronny wpływ HDL cholesterolu na rozwój albuminurii (188). Ponadto w badaniu EURODIAB wykazano związek obniżonego stężenia HDL cholesterolu z albuminurią (189) jak również z retinopatią (190). Na frakcję HDL cholesterolu wpływa substytucja insuliny, co pokazały również badania własne. W grupie badanej zaobserwowano istotnie wyższe wartości HDL cholesterolu w trakcie ostatniej obserwacji w porównaniu do danych wyjściowych z momentu rozpoznania choroby. Wzrost stężenia HDL cholesterolu w odpowiedzi na insulinoterapię może tłumaczyć fakt, iż insulina aktywuje lipazę lipoproteinową, która odpowiada za zmniejszenie syntezy VLDL, chylomikronów i TG (191).

W badanej grupie zostało ocenione również występowanie zespołu metabolicznego wg definicji IDF. W badaniach własnych zdecydowano o wykorzystaniu definicji wg IDF, gdyż jest ona najnowsza i w swych kryteriach najsurowsza, co wydawało się ważne w tak młodej grupie osób i ze względu na wątpliwości jakie pojawiają się w literaturze odnośnie sensowności stosowania pojęcia ZM. Ponadto w dużych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z DM1 najczęściej stosowano właśnie tę definicję. 20% pacjentów spełniało kryteria ZM i istotnie częściej byli to pacjenci z przewlekłymi powikłaniami o charakterze mikroangiopatii. Podobnie w badaniu Pittsburgh EDC, FinnDiane i DCCT zaobserwowano związek wystąpienia ZM z mikroangiopatią. Thorn i wsp. wykazali, że wykrycie zespołu metabolicznego wg definicji NCEP wiązało się z 3-krotnie częstszym rozpoznaniem retinopatii i CChN. Zależność ta pozostawała istotna po skorygowaniu względem wieku, płci, palenia papierosów i wartości HbA1c. Ponadto obecność cech składających się na definicję zespołu metabolicznego wg NCEP charakteryzowała osoby z gorszym wyrównaniem metabolicznym (60). Aczkolwiek w badaniu DCCT, przy użyciu definicji ZM wg IDF, autorzy zaobserwowali, że lepszym predyktorem angiopatii był eGDR niż ZM (35). Natomiast badacze Pittsburgh EDC stwierdzili, że ZM miał związek z wystąpieniem punktów końcowych (choroba wieńcowa, niewydolność nerek i zgon z powodu cukrzycy) (34).

Kolejnym interesującym czynnikiem, powiązany z insulinoopornością, jest GGTP (91). Wykazano niezależny związek aktywności GGTP, z rozwojem cukrzycy typu 2 (90, 92, 96) oraz stłuszczeniem wątroby (192). Badania własne wskazują na wyższą aktywność GGTP w grupie z IR. Ponadto grupy z mikroangiopatią analizowaną zbiorczo oraz z retinopatią,

CChN i neuropatią charakteryzowały się istotnie wyższą aktywnością GGTP w porównaniu do grupy bez powikłań. Wyniki te potwierdzają doniesienia innych autorów, że pacjenci z cukrzycą typu 1, a szczególnie osoby z angiopatią cukrzycową, mają podwyższoną aktywność GGTP (94, 95). W badaniu EURODIAB wyższa aktywność GGTP była istotnie związana z wystąpieniem retinopatii, aczkolwiek nie była jej niezależnym predyktorem (94). Z kolei Arkkila i wsp. zaobserwowali wyższą aktywność GGTP u pacjentów z cukrzycą typu 1 z neuropatią i retinopatią, niezależnie od spożycia alkoholu, BMI i kontroli metabolicznej cukrzycy (95).

Podsumowując insulinooporność jest zjawiskiem, które występuje również w populacji chorych na cukrzycę typu 1. Uzyskane wyniki wskazują potrzebę identyfikacji pacjentów ze zmniejszoną wrażliwością tkanek na działanie insuliny, gdyż mają oni większe ryzyko rozwoju przewlekłych powikłań schorzenia. Zjawisko insulinooporności wśród pacjentów z cukrzycą typu 1 można ocenić wykorzystując proste, tanie i łatwo dostępne wskaźniki takie jak eGDR i definicję zespołu metabolicznego wg IDF. Ze względu na fakt, iż IR jest modyfikowalnym czynnikiem ryzyka przewlekłych powikłań cukrzycy należy propagować zdrowe nawyki już od najmłodszych lat, a przede wszystkim od momentu rozpoznania choroby. Tym bardziej, że badania własne wskazują, iż wyższa masa ciała przed zachorowaniem w istotny sposób wpływała na obecność IR i mikroangiopatii po około 10 latach obserwacji. Ponadto istotne jest by oceniać IR już w momencie rozpoznania choroby, gdyż autoimmunologiczne podłoże schorzenia nie wyklucza obecności obniżonej wrażliwości tkanek na działanie insuliny. Wykrycie insulinooporności u pacjentów z cukrzycą typu 1 powinno nieść za sobą implikacje terapeutyczne, które pozwolą zwiększyć wrażliwość tkanek na działanie insuliny. Należą do nich: zmiana stylu życia, zaprzestanie palenia papierosów oraz zwiększenie wysiłku fizycznego. Wykazano, że zastosowanie treningu fizycznego jako elementu terapii cukrzycy typu 1 istotnie poprawia profil lipidowy oraz pozwala na zredukowanie dobowej dawki insuliny, BMI i obwodu pasa (193). Dieta izokaloryczna i ubogotłuszczowa u pacjentów z cukrzycą typu 1, po 3 miesiącach wpłynęła na istotną poprawę wrażliwości tkanek na działanie insuliny, zmierzonej przy pomocy klamry euglikemicznej. Jednocześnie nie obserwowano poprawy kontroli glikemii ani zmiany masy ciała (194). Również zaprzestanie palenia papierosów związane jest ze zmniejszeniem IR u osób zdrowych (195). Aczkolwiek brakuje tego typu danych w populacji osób z cukrzycą typu 1. Istnieją ponadto doniesienia na temat zastosowania leków zwiększających

insulinowrażliwość u pacjentów z cukrzycą typu 1. W 3-miesięcznym randomizowanym badaniu dołączenie metforminy do terapii dużymi dawkami insuliny u chorych ze źle wyrównaną metabolicznie cukrzycą typu 1, spowodowało istotne obniżenie dawki dobowej insuliny oraz wartości HbA1c w porównaniu z placebo (196). Metaanaliza badań z użyciem metforminy u pacjentów z cukrzycą typu 1 jedynie potwierdza jej wpływ na istotne zmniejszenie dobowego zapotrzebowania na insulinę (197). Profilaktyka rozwoju IR oraz jak najszybsze jej wykrywanie i zwalczanie wydaje się być sposobem na lepsze wyrównanie metaboliczne i, co istotniejsze zmniejszenie ryzyka rozwoju przewlekłych powikłań u osób z cukrzycą typu 1.

Uzyskane w pracy wyniki wskazują na związek insulinooporności z rozwojem przewlekłych powikłań cukrzycy o charakterze mikroangiopatii. Programowa edukacja i leczenie rekomendowaną metodą czynnościowej insulinoterapii od rozpoznania cukrzycy typu 1 nie zapobiega tym zjawiskom.

WNIOSKI

1. Po średnio 10-letniej obserwacji aż u 36 osób (44.4 %) stwierdzono obecność przewlekłych powikłań o charakterze mikroangiopatii cukrzycowej, pomimo leczenia metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii od momentu rozpoznania cukrzycy typu 1.
2. Zjawisko insulinooporności stanowi istotny problem kliniczny u osób z typem 1 cukrzycy, leczonych od początku choroby metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii. W badanej grupie aż 36% osób miało obniżoną wrażliwość tkanek na działanie insuliny ocenianą przy pomocy szacowanego wskaźnika dystrybucji glukozy (eGDR).
3. Insulinooporność oceniana przy pomocy pośrednich jej wykładników wykazuje związek z występowaniem przewlekłych powikłań o charakterze mikroangiopatii u osób z typem 1 cukrzycy, leczonych od początku choroby metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii.
4. Uzyskane wyniki potwierdzają przydatność szacowanego wskaźnika dystrybucji glukozy (eGDR) w ocenie ryzyka występowania mikroangiopatii cukrzycowej.

Piśmiennictwo

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21(9):1414-1431.
2. www.idf.org/diabetesatlas
3. Rewers M. The changing face of the epidemiology of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM): research designs and models of disease causation. *Ann Med*. 1991;23(4):419-426.
4. Harjutsalo V, Sjoberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet*. 2008;371(9626):1777-1782.
5. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care*. 2000;23(10):1516-1526.
6. Secular trends in incidence of childhood IDDM in 10 countries. Diabetes Epidemiology Research International Group. *Diabetes*. 1990;39(7):858-864.
7. Jarosz-Chobot P, Polanska J, Szadkowska A, Kretowski A, Bandurska-Stankiewicz E, Ciechanowska M, Deja G, Mysliwiec M, Peczyńska J, Rutkowska J, Sobel-Maruniak A, Fichna P, Chobot A, Rewers M. Rapid increase in the incidence of type 1 diabetes in Polish children from 1989 to 2004, and predictions for 2010 to 2025. *Diabetologia*. 2011;54(3):508-515.
8. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes*. 1974;23(2):105-111.
9. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16(2):434-444.
10. Wikblad K, Leksell J, Wibell L. Health-related quality of life in relation to metabolic control and late complications in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Qual Life Res*. 1996;5(1):123-130.
11. Brown GC, Brown MM, Sharma S, Brown H, Gozum M, Denton P. Quality of life associated with diabetes mellitus in an adult population. *J Diabetes Complications*. 2000;14(1):18-24.
12. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, Gatling W, Bingley PJ, Patterson CC. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*. 2003;46(6):760-765.
13. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Botha JL, Burden AC, Waugh NR, Smith AW, Hill RD, Bingley PJ, Patterson CC, Qiao Z, Keen H. The British Diabetic Association Cohort Study, II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1999;16(6):466-471.
14. Reunanen A, Kangas T, Martikainen J, Klaukka T. Nationwide survey of comorbidity, use, and costs of all medications in Finnish diabetic individuals. *Diabetes Care*. 2000;23(9):1265-1271.
15. Laliberte F, Bookhart BK, Vekeman F, Corral M, Duh MS, Bailey RA, Piech CT, Lefebvre P. Direct all-cause health care costs associated with chronic kidney disease in patients with diabetes and hypertension: a managed care perspective. *J Manag Care Pharm*. 2009;15(4):312-322.

16. Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, Ebeling P, Muggeo M, Stephenson J, Idzior-Walus B. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care*. 1996;19(7):689-697.
17. Krishnan S, Short KR. Prevalence and significance of cardiometabolic risk factors in children with type 1 diabetes. *J Cardiometab Syndr*. 2009;4(1):50-56.
18. 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.
19. Wierusz-Wysocka B, Zozulinska D. Praktyczne wskazówki z zakresu intensywnej insulinoterapii.
20. Witthaus E, Stewart J, Bradley C. Treatment satisfaction and psychological well-being with insulin glargine compared with NPH in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2001;18(8):619-625.
21. Berger M, Muhlhauser I. Implementation of intensified insulin therapy: a European perspective. *Diabet Med*. 1995;12(3):201-208.
22. Muhlhauser I, Bruckner I, Berger M, Cheta D, Jorgens V, Ionescu-Tirgoviste C, Scholz V, Mincu I. Evaluation of an intensified insulin treatment and teaching programme as routine management of type 1 (insulin-dependent) diabetes. The Bucharest-Dusseldorf Study. *Diabetologia*. 1987;30(9):681-690.
23. Araszkievicz A, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Trepinska M, Wierusz-Wysocka B. Knowledge after five-day teaching program in intensive insulin therapy performed at the onset of type 1 diabetes influence the development of late diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;81(1):61-67.
24. Pieber TR, Brunner GA, Schnedl WJ, Schattenberg S, Kaufmann P, Krejs GJ. Evaluation of a structured outpatient group education program for intensive insulin therapy. *Diabetes Care*. 1995;18(5):625-630.
25. Samann A, Muhlhauser I, Bender R, Kloos C, Muller UA. Glycaemic control and severe hypoglycaemia following training in flexible, intensive insulin therapy to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: a prospective implementation study. *Diabetologia*. 2005;48(10):1965-1970.
26. Araszkievicz A, Zozulinska D, Trepinska M, Wierusz-Wysocka B. Is intensive functional insulin therapy the method of choice in newly diagnosed type-1 diabetes mellitus?. *Pol Merkur Lekarski*. 2004;17(101):463-466.
27. Lemozy-Cadroy S, Crognier S, Gourdy P, Chauchard MC, Chale JP, Tauber Dagger JP, Hanaire-Broutin H. Intensified treatment of type 1 diabetes: prospective evaluation at one year of a therapeutic patient education programme. *Diabetes Metab*. 2002;28(4 Pt 1):287-294.
28. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106(2):171-176.
29. Pang TT, Narendran P. Addressing insulin resistance in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2008;25(9):1015-1024.
30. Szadkowska A, Pietrzak I, Szlawska J, Kozera A, Gadzicka A, Mlynarski W. Abdominal obesity, metabolic syndrome in type 1 diabetic children and adolescents. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2009;15(4):233-239.
31. Hoffmann K, Bryl W, Marcinkowski JT, Strazynska A, Pupek-Musialik D. Estimation of physical activity and prevalence of excessive body mass in rural and urban Polish adolescents. *Ann Agric Environ Med*. 2011;18(2):398-403.

32. Yki-Jarvinen H, Koivisto VA. Natural course of insulin resistance in type I diabetes. *N Engl J Med.* 1986;315(4):224-230.
33. Williams KV, Erbey JR, Becker D, Arslanian S, Orchard TJ. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes.* 2000;49(4):626-632.
34. Pambianco G, Costacou T, Orchard TJ. The prediction of major outcomes of type 1 diabetes: a 12-year prospective evaluation of three separate definitions of the metabolic syndrome and their components and estimated glucose disposal rate: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes Care.* 2007;30(5):1248-1254.
35. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: "double diabetes" in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care.* 2007;30(3):707-712.
36. DeFronzo RA, Simonson D, Ferrannini E. Hepatic and peripheral insulin resistance: a common feature of type 2 (non-insulin-dependent) and type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1982;23(4):313-319.
37. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med.* 1986;315(4):215-219.
38. Nijs HG, Radder JK, Frolich M, Krans HM. Insulin action is normalized in newly diagnosed type I diabetic patients after three months of insulin treatment. *Metabolism.* 1988;37(5):473-478.
39. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, Knowler WC, Bennett PH, Bogardus C. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med.* 1993;329(27):1988-1992.
40. Perseghin G, Ghosh S, Gerow K, Shulman GI. Metabolic defects in lean nondiabetic offspring of NIDDM parents: a cross-sectional study. *Diabetes.* 1997;46(6):1001-1009.
41. Kiess W, Bottner A, Raile K, Kapellen T, Muller G, Galler A, Paschke R, Wabitsch M. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: a review from a European perspective. *Horm Res.* 2003;59 Suppl 1:77-84.
42. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet.* 2005;366(9491):1059-1062.
43. Kahn BB, Rosen AS, Bak JF, Andersen PH, Damsbo P, Lund S, Pedersen O. Expression of GLUT1 and GLUT4 glucose transporters in skeletal muscle of humans with insulin-dependent diabetes mellitus: regulatory effects of metabolic factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74(5):1101-1109.
44. Lottenberg SA, Glezer A, Turatti LA. Metabolic syndrome: identifying the risk factors. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83(5 Suppl):S204-208.
45. Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes.* 2007;56(11):2655-2667.
46. Chiolero A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(4):801-809.
47. Weiss R, Kaufman FR. Metabolic complications of childhood obesity: identifying and mitigating the risk. *Diabetes Care.* 2008;31 Suppl 2:S310-316.

48. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, Selby JV, Saad MF, Savage P, Bergman R. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation*. 1996;93(10):1809-1817.
49. Lonroth P, Blohme G, Lager I, Tisell LE, Smith U. Insulin resistance in fat cells from insulin-treated type I diabetic individuals. *Diabetes Care*. 1983;6(6):586-590.
50. Hjollund E, Pedersen O, Richelsen B, Beck-Nielsen H, Sorensen NS. Glucose transport and metabolism in adipocytes from newly diagnosed untreated insulin-dependent diabetics. Severely impaired basal and postinsulin binding activities. *J Clin Invest*. 1985;76(6):2091-2096.
51. Baron AD, Laakso M, Brechtel G, Edelman SV. Mechanism of insulin resistance in insulin-dependent diabetes mellitus: a major role for reduced skeletal muscle blood flow. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73(3):637-643.
52. Makimattila S, Virkamaki A, Malmstrom R, Utriainen T, Yki-Jarvinen H. Insulin resistance in type I diabetes mellitus: a major role for reduced glucose extraction. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(2):707-712.
53. Yki-Jarvinen H, Vuorinen-Markkola H, Koranyi L, Bourey R, Tordjman K, Mueckler M, Permutt AM, Koivisto VA. Defect in insulin action on expression of the muscle/adipose tissue glucose transporter gene in skeletal muscle of type 1 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(3):795-799.
54. Noczynska A, Filipowski H, Wasikowa R. Is overweight in patients with type 1 diabetes in the puberty a problem?. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw*. 2003;9(2):89-92.
55. Lebovitz HE. Adjunct therapy for type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(6):326-334.
56. Liu HY, Cao SY, Hong T, Han J, Liu Z, Cao W. Insulin is a stronger inducer of insulin resistance than hyperglycemia in mice with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *J Biol Chem*. 2009;284(40):27090-27100.
57. Giuffrida FM, Sallum CF, Gabbay MA, Gomes MB, Pires AC, Dib SA. Relationship between glycated hemoglobin and metabolic syndrome of type 1 and type 2 diabetes: a factor analysis study. *Diabetes Care*. 2010;33(6):e80.
58. Yki-Jarvinen H, Koivisto VA. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy decreases insulin resistance in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;58(4):659-666.
59. Fowelin J, Attvall S, von Schenck H, Bengtsson BA, Smith U, Lager I. Effect of prolonged hyperglycemia on growth hormone levels and insulin sensitivity in insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism*. 1993;42(3):387-394.
60. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, Thomas MC, Pettersson-Fernholm K, Saraheimo M, Waden J, Ronnback M, Rosengard-Barlund M, Bjorkesten CG, Taskinen MR, Groop PH. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care*. 2005;28(8):2019-2024.
61. Shishko PI, Kovalev PA, Goncharov VG, Zajarny IU. Comparison of peripheral and portal (via the umbilical vein) routes of insulin infusion in IDDM patients. *Diabetes*. 1992;41(9):1042-1049.
62. Shanik MH, Xu Y, Skrha J, Dankner R, Zick Y, Roth J. Insulin resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse? *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 2:S262-268.

63. Marshall S, Olefsky JM. Effects of insulin incubation on insulin binding, glucose transport, and insulin degradation by isolated rat adipocytes. Evidence for hormone-induced desensitization at the receptor and postreceptor level. *J Clin Invest.* 1980;66(4):763-772.
64. Kim JY, van de Wall E, Laplante M, Azzara A, Trujillo ME, Hofmann SM, Schraw T, Durand JL, Li H, Li G, Jelicks LA, Mehler MF, Hui DY, Deshaies Y, Shulman GI, Schwartz GJ, Scherer PE. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J Clin Invest.* 2007;117(9):2621-2637.
65. Wang MY, Grayburn P, Chen S, Ravazzola M, Orci L, Unger RH. Adipogenic capacity and the susceptibility to type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(16):6139-6144.
66. Perseghin G, Lattuada G, Danna M, Sereni LP, Maffi P, De Cobelli F, Battezzati A, Secchi A, Del Maschio A, Luzi L. Insulin resistance, intramyocellular lipid content, and plasma adiponectin in patients with type 1 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;285(6):E1174-1181.
67. Liu HY, Hong T, Wen GB, Han J, Zuo D, Liu Z, Cao W. Increased basal level of Akt-dependent insulin signaling may be responsible for the development of insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;297(4):E898-906.
68. Liu HY, Yehuda-Shnaidman E, Hong T, Han J, Pi J, Liu Z, Cao W. Prolonged exposure to insulin suppresses mitochondrial production in primary hepatocytes. *J Biol Chem.* 2009;284(21):14087-14095.
69. Goldstein BJ, Mahadev K, Wu X. Redox paradox: insulin action is facilitated by insulin-stimulated reactive oxygen species with multiple potential signaling targets. *Diabetes.* 2005;54(2):311-321.
70. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1487-1495.
71. Mari A, Pacini G, Murphy E, Ludvik B, Nolan JJ. A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care.* 2001;24(3):539-548.
72. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 1999;22(9):1462-1470.
73. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Van Haefen T, Renn W, Gerich J. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 2000;23(3):295-301.
74. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Van Haefen T, Haring H, Fritsche A, Gerich J. Assessment of insulin secretion from the oral glucose tolerance test in white patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23(9):1440-1441.
75. Caumo A, Bergman RN, Cobelli C. Insulin sensitivity from meal tolerance tests in normal subjects: a minimal model index. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):4396-4402.
76. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979;237(3):E214-223.
77. Stern SE, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes.* 2005;54(2):333-339.

78. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med.* 2003;139(10):802-809.
79. Wannamethee SG, Shaper AG, Morris RW, Whincup PH. Measures of adiposity in the identification of metabolic abnormalities in elderly men. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(6):1313-1321.
80. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 1994;73(7):460-468.
81. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006;23(5):469-480.
82. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285(19):2486-2497.
83. Wiegand S, Raile K, Reinehr T, Hofer S, Nake A, Rabl W, Holl RW. Daily insulin requirement of children and adolescents with type 1 diabetes: effect of age, gender, body mass index and mode of therapy. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(4):543-549.
84. Balkau B, Tichet J, Caces E, Vol S, Eschwege E, Cahane M. Insulin dose and cardiovascular risk factors in type 1 diabetic children and adolescents. *Diabetes Metab.* 1998;24(2):143-150.
85. Muis MJ, Bots ML, Bilo HJ, Hoogma RP, Hoekstra JB, Grobbee DE, Stolk RP. Determinants of daily insulin use in Type 1 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2006;20(6):356-360.
86. Szadkowska A, Pietrzak I, Mianowska B, Bodalska-Lipinska J, Keenan HA, Toporowska-Kowalska E, Mlynarski W, Bodalski J. Insulin sensitivity in Type 1 diabetic children and adolescents. *Diabet Med.* 2008;25(3):282-288.
87. Laws A, Reaven GM. Evidence for an independent relationship between insulin resistance and fasting plasma HDL-cholesterol, triglyceride and insulin concentrations. *J Intern Med.* 1992;231(1):25-30.
88. Chu JW, Abbasi F, Kulkarni KR, Lamendola C, McLaughlin TL, Scalisi JN, Reaven GM. Multiple lipoprotein abnormalities associated with insulin resistance in healthy volunteers are identified by the vertical auto profile-II methodology. *Clin Chem.* 2003;49(6 Pt 1):1014-1017.
89. Nieves DJ, Cnop M, Retzlaff B, Walden CE, Brunzell JD, Knopp RH, Kahn SE. The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat. *Diabetes.* 2003;52(1):172-179.
90. Perry IJ, Wannamethee SG, Shaper AG. Prospective study of serum gamma-glutamyltransferase and risk of NIDDM. *Diabetes Care.* 1998;21(5):732-737.
91. Penn R, Worthington DJ. Is serum gamma-glutamyltransferase a misleading test? *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;286(6364):531-535.
92. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Whincup PH. Hepatic enzymes, the metabolic syndrome, and the risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes Care.* 2005;28(12):2913-2918.
93. Andre P, Balkau B, Vol S, Charles MA, Eschwege E. Gamma-glutamyltransferase activity and development of the metabolic syndrome (International Diabetes Federation

- Definition) in middle-aged men and women: Data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) cohort. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2355-2361.
94. Chaturvedi N, Sjoelie AK, Porta M, Aldington SJ, Fuller JH, Songini M, Kohner EM. Markers of insulin resistance are strong risk factors for retinopathy incidence in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(2):284-289.
 95. Arkkila PE, Koskinen PJ, Kantola IM, Ronnema T, Seppanen E, Viikari JS. Diabetic complications are associated with liver enzyme activities in people with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001;52(2):113-118.
 96. Lee DH, Ha MH, Kim JH, Christiani DC, Gross MD, Steffes M, Blomhoff R, Jacobs DR, Jr. Gamma-glutamyltransferase and diabetes--a 4 year follow-up study. *Diabetologia*. 2003;46(3):359-364.
 97. Momesso DP, Bussade I, Lima GA, Fonseca LP, Russo LA, Kupfer R. Body composition, metabolic syndrome and insulin resistance in type 1 diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(3):189-193.
 98. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, Williams K, Forrest KY, Smithline Kinder L, Ellis D, Becker DJ. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10-year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1374-1379.
 99. Uruska A, Araszkiwicz A, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Uruski P, Wierusz-Wysocka B. Insulin resistance is associated with microangiopathy in type 1 diabetic patients treated with intensive insulin therapy from the onset of disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118(8):478-484.
 100. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Mauer M. Sequential renal biopsies in insulin-dependent diabetic patients: structural factors associated with clinical progression. *Kidney Int*. 1995;48(6):1929-1935.
 101. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL, 3rd, Klein R. Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S84-87.
 102. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*. 2005;28(1):164-176.
 103. Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2001;44(11):1973-1988.
 104. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(4):520-526.
 105. Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. Risk of proliferative diabetic retinopathy in juvenile-onset type I diabetes: a 40-yr follow-up study. *Diabetes Care*. 1986;9(5):443-452.
 106. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(2):237-243.
 107. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, LaPorte RE, Kuller LH. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes*. 1990;39(9):1116-1124.

108. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, Freeman WM, Gardner TW, Jefferson LS, Kester M, Kimball SR, Krady JK, LaNoue KF, Norbury CC, Quinn PG, Sandirasegarane L, Simpson IA. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes*. 2006;55(9):2401-2411.
109. Mirkiewicz-Sieradzka B. Cukrzycowa choroba oczu. W: Sieradzki J. Cukrzyca. Gdańsk 2006.
110. Bandurska-Stankiewicz E, Wiatr D. Diabetes related visual disability incidence as an indicator of the quality of ophthalmic and diabetic care. *Klin Oczna*. 2007;109(7-9):301-303.
111. Grzeszczak W. Cukrzycowa choroba nerek. W: Sieradzki J. Cukrzyca. Gdańsk 2006.
112. Perneger TV, Brancati FL, Whelton PK, Klag MJ. End-stage renal disease attributable to diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1994;121(12):912-918.
113. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med*. 1985;78(5):785-794.
114. Krolewski M, Eggers PW, Warram JH. Magnitude of end-stage renal disease in IDDM: a 35 year follow-up study. *Kidney Int*. 1996;50(6):2041-2046.
115. Rutkowski B, Lichodziejewska-Niemierko, M., Grenda, R., Czekalski, S., Durlik, M., Bautembach, S. Report on the renal replacement therapy in Poland - 2007. Gdańsk 2009.
116. Jensen T, Borch-Johnsen K, Kofoed-Enevoldsen A, Deckert T. Coronary heart disease in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy: incidence and risk factors. *Diabetologia*. 1987;30(3):144-148.
117. Fagerudd J, Forsblom C, Pettersson-Fernholm K, Groop PH. Implementation of guidelines for the prevention of diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2004;27(3):803-804.
118. Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL. Diabetic neuropathies. *Diabetologia*. 2000;43(8):957-973.
119. Loba J, Czupryniak, L. Neuropatia cukrzycowa. W: Sieradzki J. Cukrzyca. Gdańsk 2006.
120. Czupryniak L. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2012. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Clinical Diabetology*. 2012;Supl. A.
121. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes 2012. *Diabetes Care*. 2012;35(Supl. 1).
122. Klein R, Klein BE, Moss SE. Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1996;124(1 Pt 2):90-96.
123. White NH, Sun W, Cleary PA, Tamborlane WV, Danis RP, Hainsworth DP, Davis MD. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents. *Diabetes*. 2010;59(5):1244-1253.
124. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Feldman EL, Martin CL, Cleary PA, Waberski BH, Lachin JM. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care*. 2010;33(5):1090-1096.
125. Molitch ME, Steffes M, Sun W, Rutledge B, Cleary P, de Boer IH, Zinman B, Lachin J. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the

- epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1536-1543.
126. Du XL, Edelstein D, Rossetti L, Fantus IG, Goldberg H, Ziyadeh F, Wu J, Brownlee M. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(22):12222-12226.
 127. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615-1625.
 128. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev*. 1997;18(1):4-25.
 129. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care*. 1996;19(3):257-267.
 130. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia*. 2001;44(2):129-146.
 131. Stehouwer CD, Lambert J, Donker AJ, van Hinsbergh VW. Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovasc Res*. 1997;34(1):55-68.
 132. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, Giardino I, Brownlee M. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*. 2000;404(6779):787-790.
 133. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes*. 1999;48(1):1-9.
 134. Zozulinska D. [The role of inflammation in the pathogenesis of late diabetic complications]. *Przegl Lek*. 2006;63(5):243-245.
 135. Zozulinska DA, Wierusz-Wysocka B, Wysocki H, Majchrzak AE, Wykretowicz A. The influence of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) duration on superoxide anion and hydrogen peroxide production by polymorphonuclear neutrophils. *Diabetes Res Clin Pract*. 1996;33(3):139-144.
 136. de Winther MP, Kanters E, Kraal G, Hofker MH. Nuclear factor kappaB signaling in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(5):904-914.
 137. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, Witte DR, Fuller JH. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005;352(4):341-350.
 138. Orchard TJ, Chang YF, Ferrell RE, Petro N, Ellis DE. Nephropathy in type 1 diabetes: a manifestation of insulin resistance and multiple genetic susceptibilities? Further evidence from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication Study. *Kidney Int*. 2002;62(3):963-970.
 139. Ekstrand AV, Groop PH, Gronhagen-Riska C. Insulin resistance precedes microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(12):3079-3083.
 140. Chillaron JJ, Goday A, Flores-Le-Roux JA, Benaiges D, Carrera MJ, Puig J, Cano-Perez JF, Pedro-Botet J. Estimated glucose disposal rate in assessment of the metabolic syndrome and microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3530-3534.
 141. Hanley AJ, Williams K, Stern MP, Haffner SM. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 2002;25(7):1177-1184.

142. Rask-Madsen C, King GL. Proatherosclerotic mechanisms involving protein kinase C in diabetes and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(3):487-496.
143. Martin FI, Stocks AE. Insulin sensitivity and vascular disease in insulin-dependent diabetics. *Br Med J.* 1968;2(5597):81-82.
144. Yip J, Mattock MB, Morocutti A, Sethi M, Trevisan R, Viberti G. Insulin resistance in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Lancet.* 1993;342(8876):883-887.
145. Yki-Jarvinen H, Helve E, Laatikainen L, Karonen SL, Koivisto VA. No association between retinopathy and insulin resistance in type 1 diabetes. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1986;111(4):522-527.
146. Hjollund E, Beck-Nielsen H, Pedersen O, Richelsen B, Sorensen NS. Defective non-insulin-mediated and insulin-mediated glucose transport and metabolism in adipocytes from obese and lean patients with untreated type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1985;2(6):468-473.
147. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461-470.
148. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(2 Suppl 2):S12-154.
149. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia.* 1994;37(3):278-285.
150. Hovind P, Tarnow L, Rossing K, Rossing P, Eising S, Larsen N, Binder C, Parving HH. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(4):1258-1264.
151. 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. *Lancet.* 1998;352(9131):837-853.
152. Waden J, Forsblom C, Thorn LM, Gordin D, Saraheimo M, Groop PH. A1C variability predicts incident cardiovascular events, microalbuminuria, and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2009;58(11):2649-2655.
153. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care.* 2008;31(11):2198-2202.
154. Genuth S. Insights from the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study on the use of intensive glycemic treatment to reduce the risk of complications of type 1 diabetes. *Endocr Pract.* 2006;12 Suppl 1:34-41.
155. Janka HU, Warram JH, Rand LI, Krolewski AS. Risk factors for progression of background retinopathy in long-standing IDDM. *Diabetes.* 1989;38(4):460-464.
156. Gallego PH, Craig ME, Hing S, Donaghue KC. Role of blood pressure in development of early retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: prospective cohort study. *BMJ.* 2008;337:a918.
157. Thomas W, Shen Y, Molitch ME, Steffes MW. Rise in albuminuria and blood pressure in patients who progressed to diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(2):333-340.

158. Wang SL, Head J, Stevens L, Fuller JH. Excess mortality and its relation to hypertension and proteinuria in diabetic patients. The world health organization multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 1996;19(4):305-312.
159. Collado-Mesa F, Colhoun HM, Stevens LK, Boavida J, Ferriss JB, Karamanos B, Kempler P, Michel G, Roglic G, Fuller JH. Prevalence and management of hypertension in type 1 diabetes mellitus in Europe: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med*. 1999;16(1):41-48.
160. Lovestam-Adrian M, Agardh CD, Torffvit O, Agardh E. Diabetic retinopathy, visual acuity, and medical risk indicators: a continuous 10-year follow-up study in Type 1 diabetic patients under routine care. *J Diabetes Complications*. 2001;15(6):287-294.
161. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*. 2000;355(9200):253-259.
162. Chaturvedi N, Stephenson JM, Fuller JH. The relationship between smoking and microvascular complications in the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetes Care*. 1995;18(6):785-792.
163. Moy CS, LaPorte RE, Dorman JS, Songer TJ, Orchard TJ, Kuller LH, Becker DJ, Drash AL. Insulin-dependent diabetes mellitus mortality. The risk of cigarette smoking. *Circulation*. 1990;82(1):37-43.
164. Sinha RN, Patrick AW, Richardson L, Wallymahmed M, MacFarlane IA. A six-year follow-up study of smoking habits and microvascular complications in young adults with type 1 diabetes. *Postgrad Med J*. 1997;73(859):293-294.
165. Dennis BH, Pajak A, Pardo B, Davis CE, Williams OD, Piotrowski W. Weight gain and its correlates in Poland between 1983 and 1993. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(11):1507-1513.
166. Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Diabetes Care*. 1988;11(7):567-573.
167. Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, Steffes MW, Cleary PA, Brunzell JD. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. *Diabetes Control and Complications Trial*. *JAMA*. 1998;280(2):140-146.
168. Conway B, Miller RG, Costacou T, Fried L, Kelsey S, Evans RW, Orchard TJ. Temporal patterns in overweight and obesity in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2010;27(4):398-404.
169. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, Shofer JB, Fish BE, Knopp RH, Kahn SE. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2004;53(8):2087-2094.
170. Riserus U, Arnlov J, Berglund L. Long-term predictors of insulin resistance: role of lifestyle and metabolic factors in middle-aged men. *Diabetes Care*. 2007;30(11):2928-2933.
171. de Boer IH, Sibley SD, Kestenbaum B, Sampson JN, Young B, Cleary PA, Steffes MW, Weiss NS, Brunzell JD. Central obesity, incident microalbuminuria, and change in creatinine clearance in the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(1):235-243.
172. Makinen VP, Forsblom C, Thorn LM, Waden J, Gordin D, Heikkila O, Hietala K, Kyllonen L, Kyto J, Rosengard-Barlund M, Saraheimo M, Tolonen N, Parkkonen M, Kaski K, Ala-

- Korpela M, Groop PH. Metabolic phenotypes, vascular complications, and premature deaths in a population of 4,197 patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2008;57(9):2480-2487.
173. Zhang L, Krzentowski G, Albert A, Lefebvre PJ. Risk of developing retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control. *Diabetes Care*. 2001;24(7):1275-1279.
 174. Dorchy H, Claes C, Verougstraete C. Risk factors of developing proliferative retinopathy in type 1 diabetic patients : role of BMI. *Diabetes Care*. 2002;25(4):798-799.
 175. Chaturvedi N, Bandinelli S, Mangili R, Penno G, Rottiers RE, Fuller JH. Microalbuminuria in type 1 diabetes: rates, risk factors and glycemic threshold. *Kidney Int*. 2001;60(1):219-227.
 176. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. *Diabetologia*. 2001;44(7):914-922.
 177. Kibirige M, Metcalf B, Renuka R, Wilkin TJ. Testing the accelerator hypothesis: the relationship between body mass and age at diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(10):2865-2870.
 178. Mitchell BD, Zaccaro D, Wagenknecht LE, Scherzinger AL, Bergman RN, Haffner SM, Hokanson J, Norris JM, Rotter JI, Saad MF. Insulin sensitivity, body fat distribution, and family diabetes history: the IRAS Family Study. *Obes Res*. 2004;12(5):831-839.
 179. Makimattila S, Virkamaki A, Groop PH, Cockcroft J, Utriainen T, Fagerudd J, Yki-Jarvinen H. Chronic hyperglycemia impairs endothelial function and insulin sensitivity via different mechanisms in insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*. 1996;94(6):1276-1282.
 180. Kruszynska YT, Home PD, Alberti KG. Insulin insensitivity and skeletal muscle enzyme activities in response to overinsulinization in the rat. *Metabolism*. 1987;36(3):281-285.
 181. Kruszynska YT, Home PD. Insulin insensitivity in type 1 diabetes. *Diabet Med*. 1987;4(5):414-422.
 182. Araszkievicz A, Uruska A, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Pilacinski S, Wierusz-Wysocka B. Factors related to insulin resistance in type 1 diabetic patients treated with intensive insulin therapy from the onset of the disease. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;90(2):e23-24.
 183. Olson JC, Erbey JR, Forrest KY, Williams K, Becker DJ, Orchard TJ. Glycemia (or, in women, estimated glucose disposal rate) predict lower extremity arterial disease events in type 1 diabetes. *Metabolism*. 2002;51(2):248-254.
 184. Olson JC, Erbey JR, Williams KV, Becker DJ, Edmundowicz D, Kelsey SF, Tyrrell KS, Orchard TJ. Subclinical atherosclerosis and estimated glucose disposal rate as predictors of mortality in type 1 diabetes. *Ann Epidemiol*. 2002;12(5):331-337.
 185. Tolonen N, Forsblom C, Thorn L, Waden J, Rosengard-Barlund M, Saraheimo M, Feodoroff M, Makinen VP, Gordin D, Taskinen MR, Groop PH. Lipid abnormalities predict progression of renal disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(12):2522-2530.
 186. Perkins BA, Dholasania A, Buchanan RA, Bril V. Short-term metabolic change is associated with improvement in measures of diabetic neuropathy: a 1-year placebo cohort analysis. *Diabet Med*. 2010;27(11):1271-1279.
 187. Wierusz-Wysocka B, Zozulinska DA, Araszkievicz A, Pisarczyk-Wiza D. Higher levels of HDL cholesterol are associated with a decreased likelihood of albuminuria in patients

- with long-standing type 1 diabetes: Response to Molitch et al. *Diabetes Care*. 2006;29(5):1176-1177.
188. Molitch ME, Rupp D, Carnethon M. Higher levels of HDL cholesterol are associated with a decreased likelihood of albuminuria in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(1):78-82.
 189. Mattock MB, Cronin N, Cavallo-Perin P, Idzior-Walus B, Penno G, Bandinelli S, Standl E, Kofinis A, Fuller JH. Plasma lipids and urinary albumin excretion rate in Type 1 diabetes mellitus: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med*. 2001;18(1):59-67.
 190. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk CG, Fuller JH, Stehouwer CD. Markers of inflammation are cross-sectionally associated with microvascular complications and cardiovascular disease in type 1 diabetes--the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia*. 2005;48(2):370-378.
 191. Fukui T, Hirano T. High-density lipoprotein subspecies between patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes without / with intensive insulin therapy. *Endocr J*. 2012.
 192. Tiikkainen M, Bergholm R, Vehkavaara S, Rissanen A, Hakkinen AM, Tamminen M, Teramo K, Yki-Jarvinen H. Effects of identical weight loss on body composition and features of insulin resistance in obese women with high and low liver fat content. *Diabetes*. 2003;52(3):701-707.
 193. Salem MA, Aboelasar MA, Elbarbary NS, Elhilaly RA, Refaat YM. Is exercise a therapeutic tool for improvement of cardiovascular risk factors in adolescents with type 1 diabetes mellitus? A randomised controlled trial. *Diabetol Metab Syndr*. 2010;2(1):47.
 194. Rosenfalck AM, Almdal T, Viggers L, Madsbad S, Hilsted J. A low-fat diet improves peripheral insulin sensitivity in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2006;23(4):384-392.
 195. Eliasson B, Attvall S, Taskinen MR, Smith U. Smoking cessation improves insulin sensitivity in healthy middle-aged men. *Eur J Clin Invest*. 1997;27(5):450-456.
 196. Hamilton J, Cummings E, Zdravkovic V, Finegood D, Daneman D. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2003;26(1):138-143.
 197. Vella S, Buetow L, Royle P, Livingstone S, Colhoun HM, Petrie JR. The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy. *Diabetologia*. 2010;53(5):809-820.

STRESZCZENIE

Przewlekłe powikłania cukrzycy pozostają nadal istotnym problemem klinicznym. Poszukuje się czynników warunkujących rozwój i progresję mikro- i makroangiopatii cukrzycowej. Jednym z takich czynników jest zjawisko insulinooporności. Złotym standardem oceny wrażliwości tkanek na działanie insuliny jest metoda klamry hiperinsulinemiczno-euglikemicznej. Ze względu na koszt i skomplikowanie tego badania wykorzystuje się je głównie w celach naukowych. W praktyce klinicznej poszukuje się prostych, tanich i szeroko dostępnych metod oceny insulinooporności. Celem pracy była ocena związku pośrednich wykładników insulinooporności z występowaniem mikroangiopatii u pacjentów z typem 1 cukrzycy, leczonych od początku choroby metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii.

Badaniem objęto 81 pacjentów (51 mężczyzn) w wieku 34 ± 6.4 lat, z cukrzycą typu 1, od początku leczonych IFI, będących w ciągłej obserwacji Kliniki (10 ± 1.5 lat) - badanie Poznan Prospective Study (PoProStu). W badanej grupie oceniono m. in. pośrednie wykładniki insulinooporności (obwód pasa, wskaźnik talia/biodra [WHR], wskaźnik masy ciała [BMI], przyrost masy ciała od początku choroby, wskaźnik dystrybucji glukozy [eGDR], cechy zespołu metabolicznego wg IDF oraz obecność przewlekłych powikłań cukrzycy. Pacjentów podzielono na dwie grupy w zależności od obecności lub braku mikroangiopatii cukrzycowej analizowanej zbiorczo oraz z wyodrębnieniem retinopatii, cukrzycowej choroby nerek i neuropatii.

W trakcie oceny końcowej pacjentów z typem 1 cukrzycy rozpoznano mikroangiopatię u 36 pacjentów (44.4%). Wśród tych 36 osób retinopatię stwierdzono u 25 pacjentów (30.9% całej grupy badanej), z czego 5 osób miało retinopatię proliferacyjną i 1 makulopatię, CChN u 28 (34.6%) oraz neuropatię u 11 (13.6%).

W grupie osób z mikroangiopatią w porównaniu do osób bez powikłań naczyniowych cukrzycy wykazano: wyższą masę ciała przed zachorowaniem (77.3 ± 17.0 vs 67.0 ± 12.5 kg; $p=0.008$), większy obwód pasa (88.9 ± 11.7 vs 83.7 ± 10.2 cm; $p=0.036$), większy WHR (0.90 ± 0.08 vs 0.86 ± 0.08 ; $p=0.048$), wyższe stężenie w surowicy trójglicerydów (119.3 ± 70.6 vs 78.7 ± 30.7 mg/dl; $p=0.002$), większą aktywność GGTP [23.5 ($14.0-36.0$) vs 15.0 ($12.0-23.0$) U/l; $p=0.019$] oraz niższy eGDR (7.17 ± 2.4 vs 8.8 ± 1.9 mg/kg/min; $p=0.0019$). Ponadto u osób z obecnością powikłań cukrzycy częściej stwierdzano występowanie cech zespołu

metabolicznego wg IDF [12 (33.3%) vs 4 (8.9%); $p=0.006$]. W modelu regresji wieloczynnikowej wykazano związek eGDR z wystąpieniem mikroangiopatii, niezależnie od płci, wieku i czasu trwania cukrzycy [OR 0.65 (95%CI 0.49-0.86); $p=0.003$].

Osoby z retinopatią miały istotnie wyższą masę ciała przed zachorowaniem na cukrzycę (77.2 ± 17.3 vs 68.9 ± 13.9 kg, $p=0.025$), większy wskaźnik WHR (0.91 ± 0.07 vs 0.87 ± 0.09 , $p=0.04$), wyższe stężenie TG w surowicy [1.3 (0.9-1.9) vs 0.8 (0.65-1.2) mmol/l, $p=0.004$] oraz wyższą aktywność GGTP [26.0 (14.0-36.0) vs 15.5 (13.0-23.0) U/l, $p=0.03$] w porównaniu z osobami bez zmian na dnie oka. Ponadto osoby z retinopatią miały znamienne niższe wartości eGDR [7.4 (5.0-8.4) vs 9.2 (7.5-10.2) mg/kg/min, $p=0.00078$] oraz częściej spełniały kryteria zespołu metabolicznego (36 % vs 12.5%, $p=0.01$) aniżeli osoby bez retinopatii. Odsetek osób z eGDR < 7.5 mg/kg/min był istotnie wyższy w grupie z retinopatią (60% vs 25%, $p=0.002$). Stwierdzono istotny związek eGDR z wystąpieniem retinopatii, niezależny od płci, wieku i czasu trwania cukrzycy [OR 0.66 (95%CI 0.49-0.88), $p=0.004$].

Osoby z CChN charakteryzowały się istotnie większym wskaźnikiem WHR (0.91 ± 0.08 vs 0.86 ± 0.08 , $p=0.01$), wyższym stężeniem TG w surowicy [1.2 (0.9-1.8) vs 0.8 (0.6-1.2) mmol/l, $p=0.0004$] oraz wyższą aktywnością GGTP [23.5 (16.0-36.0) vs 15.0 (12.0-23.0) U/l, $p=0.013$] w porównaniu z osobami bez CChN. Przy uwzględnieniu płci w przypadku wskaźnika WHR różnica pomiędzy grupami z i bez CChN była tylko istotna u kobiet (0.86 ± 0.11 vs 0.79 ± 0.06 , $p=0.036$). Ponadto osoby z CChN miały znamienne niższe wartości eGDR (6.96 ± 2.44 vs 8.64 ± 1.96 mg/kg/min, $p=0.001$) oraz częściej spełniały kryteria zespołu metabolicznego (36% vs 11%, $p=0.0086$) aniżeli osoby bez tego powikłania. Odsetek osób z eGDR < 7.5 mg/kg/min był istotnie wyższy w grupie z CChN (54% vs 26%, $p=0.015$). W modelu regresji wielowymiarowej lepsza wrażliwość na insulinę wyrażona szacowanym wskaźnikiem dystrybucji glukozy (eGDR) była istotnie związana z mniejszym ryzykiem CChN niezależnie od płci, wieku i czasu trwania cukrzycy [OR 0.65 (95%CI 0.49-0.86), $p=0.002$].

Pacjenci z neuropatią charakteryzowali się istotnie większym wskaźnikiem WHR (0.94 ± 0.10 vs 0.87 ± 0.08 , $p=0.008$), wyższym stężeniem TG w surowicy [1.4 (0.8-1.9) vs 0.9 (0.6-1.2) mmol/l, $p=0.04$] oraz wyższą aktywnością GGTP [40.0 (17.0-59.0) vs 17.0 (13.0-26.0) U/l, $p=0.02$] w porównaniu z osobami bez neuropatii. Przy uwzględnieniu płci w przypadku wskaźnika WHR różnica pomiędzy grupami z i bez neuropatii była istotna tylko u mężczyzn (0.95 ± 0.06 vs 0.91 ± 0.06 , $p=0.04$). Ponadto osoby z neuropatią miały znamienne niższe wartości eGDR [6.96 (4.20-8.40) vs 8.86 (7.29-10.07) mg/kg/min, $p=0.038$] aniżeli osoby bez

neuropatii. Odsetek osób z eGDR < 7.5 mg/kg/min był istotnie wyższy w grupie z neuropatią (73% vs 30%, p=0.009). W modelu regresji wielowymiarowej nie wykazano istotnego związku eGDR z wystąpieniem neuropatii niezależnie od płci, wieku i czasu trwania cukrzycy [OR 0.76 (95%CI 0.55-1.04), p=0.08].

Na podstawie uzyskanych wyników wysunięto wnioski:

1. Po średnio 10-letniej obserwacji aż u 36 osób (44.4 %) stwierdzono obecność przewlekłych powikłań o charakterze mikroangiopatii cukrzycowej, pomimo leczenia metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii od momentu rozpoznania cukrzycy typu 1.
2. Zjawisko insulinooporności stanowi istotny problem kliniczny u osób z cukrzycą typu 1 od początku choroby leczonych metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii. W badanej grupie aż 36% osób miało obniżoną wrażliwość tkanek na działanie insuliny ocenianą przy pomocy szacowanego wskaźnika dystrybucji glukozy (eGDR).
3. Insulinooporność oceniana przy pomocy pośrednich jej wykładników wykazuje związek z występowaniem przewlekłych powikłań o charakterze mikroangiopatii u osób z typem 1 cukrzycy, leczonych od początku choroby metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii.
4. Uzyskane wyniki potwierdzają przydatność szacowanego wskaźnika dystrybucji glukozy (eGDR) w ocenie ryzyka występowania mikroangiopatii cukrzycowej.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, insulinooporność, mikroangiopatia

ABSTRACT

Chronic complications of diabetes still remain significant clinical problem. One of the risk factors of diabetic microangiopathy seems to be insulin resistance. The gold standard of assessing insulin sensitivity is hyperinsulinemic-euglycemic clamp technique. However, because of cost and difficulty, it is used only in scientific purpose. Thus, in clinical practice simple, cheap and widely used methods of evaluation of insulin resistance are investigated. The aim of the study was to evaluate the relationship of indirect markers of insulin resistance with presence of microangiopathy in patients with type 1 diabetes treated from the onset of the disease with intensive functional insulin therapy.

The study group consist of 81 patients (51 men) in age 34 ± 6.4 years, with type 1 diabetes, treated from the onset of the disease with intensive insulin therapy, who are in continuous observation (10 ± 1.5 years) - Poznan Prospective Study (PoProStu). Indirect markers of insulin resistance such as: waist circumference, WHR, BMI, weight gain, estimated glucose disposal rate (eGDR) and metabolic syndrome according to IDF definition were evaluated and chronic complications of diabetes were examined. Patients were divided into groups according to the presence of microangiopathy and retinopathy, diabetic kidney disease and neuropathy.

Microangiopathy was present in 36 patients (44.4%). In those 36 patients retinopathy was in 25 patients (30.9% of the whole study group), diabetic kidney disease in 28 (34.6%) and neuropathy in 11 (13.6%).

Patients with microangiopathy in comparison with patients with no complications, had higher: weight before the onset of the diabetes (77.3 ± 17.0 vs 67.0 ± 12.5 kg; $p=0.008$), waist circumference (88.9 ± 11.7 vs 83.7 ± 10.2 cm; $p=0.036$), WHR (0.90 ± 0.08 vs 0.86 ± 0.08 ; $p=0.048$), serum TG level (119.3 ± 70.6 vs 78.7 ± 30.7 mg/dl; $p=0.002$), higher GGTP activity [23.5 (14.0-36.0) vs 15.0 (12.0-23.0) U/l; $p=0.019$] and lower eGDR (7.17 ± 2.4 vs 8.8 ± 1.9 mg/kg/min; $p=0.0019$). Moreover, patients with microangiopathy had more often metabolic syndrome [12 (33.3%) vs 4 (8.9%); $p=0.006$]. In multiple regression model significant relationship of eGDR with the presence of microangiopathy, adjusted for sex, age and diabetes duration was revealed [OR 0.65 (95%CI 0.49-0.86); $p=0.003$].

Patients with retinopathy had higher: weight before the onset of the diabetes (77.2 ± 17.3 vs 68.9 ± 13.9 kg, $p=0.025$), WHR (0.91 ± 0.07 vs 0.87 ± 0.09 , $p=0.04$), serum TG

level [1.3 (0.9-1.9) vs 0.8 (0.65-1.2) mmol/l, $p=0.004$] and GGTP activity [26.0 (14.0-36.0) vs 15.5 (13.0-23.0) U/l, $p=0.03$] in comparison with patients without retinopathy. Moreover, patients with retinopathy had lower level of eGDR [7.4 (5.0-8.4) vs 9.2 (7.5-10.2) mg/kg/min, $p=0.00078$] and had metabolic syndrome diagnosed more often (36 % vs 12.5%, $p=0.01$) than patients without retinopathy. In multiple regression model significant relationship of eGDR with the presence of retinopathy, adjusted for sex, age and diabetes duration was revealed [OR 0.66 (95%CI 0.49-0.88), $p=0.004$].

Patients with diabetic kidney disease had higher: WHR (0.91 ± 0.08 vs 0.86 ± 0.08 , $p=0.01$), serum TG level [1.2 (0.9-1.8) vs 0.8 (0.6-1.2) mmol/l, $p=0.0004$] and GGTP activity [23.5 (16.0-36.0) vs 15.0 (12.0-23.0) U/l, $p=0.013$] than patients without diabetic kidney disease. Moreover, patients with diabetic kidney disease had lower eGDR (6.96 ± 2.44 vs 8.64 ± 1.96 mg/kg/min, $p=0.001$) and had metabolic syndrome diagnosed more often (36% vs 11%, $p=0.0086$) than patients without diabetic kidney disease. In multiple regression model significant relationship of eGDR with the presence of diabetic kidney disease, adjusted for sex, age and diabetes duration was revealed [OR 0.65 (95%CI 0.49-0.86), $p=0.002$].

Patients with neuropathy had higher: WHR (0.94 ± 0.10 vs 0.87 ± 0.08 , $p=0.008$), serum TG level [1.4 (0.8-1.9) vs 0.9 (0.6-1.2) mmol/l, $p=0.04$] and GGTP activity [40.0 (17.0-59.0) vs 17.0 (13.0-26.0) U/l, $p=0.02$] than patients without neuropathy. Moreover, patients with neuropathy had lower eGDR [6.96 (4.20-8.40) vs 8.86 (7.29-10.07) mg/kg/min, $p=0.038$] than patient without neuropathy. In multiple regression model no significant relationship of eGDR with the presence of neuropathy, adjusted for sex, age and diabetes duration was revealed [OR 0.76 (95%CI 0.55-1.04), $p=0.08$].

Conclusions:

1. After 10 years of follow-up 36 patients (44.4 %) with type 1 diabetes developed microangiopathic complications, despite treatment from the onset of the disease with intensive functional insulin therapy.
2. Insulin resistance is a significant clinical problem in patients with type 1 diabetes treated from the onset of the disease with intensive functional insulin therapy. In the study group 36% of patients had decreased insulin sensitivity assessed with estimated glucose disposal rate. (eGDR).

3. Insulin resistance evaluated with indirect markers is related to the presence of microangiopathy in patients with type 1 diabetes treated from the onset of the disease with intensive functional insulin therapy.
4. Results confirmed usefulness of estimated glucose disposal rate in the risk assessment of diabetic microangiopathy.

Key words: diabetes mellitus type 1, insulin resistance, microangiopathy

SPIS TABEL I RYCIN

- Tabela 1.** Stadia zaawansowania przewlekłego uszkodzenia nerek
- Tabela 2.** Definicja nieprawidłowego wydalania albumin z moczem
- Tabela 3.** Charakterystyka grupy badanej. Dane kliniczne.
- Tabela 4.** Charakterystyka kliniczna pacjentów z obecnością jakiegokolwiek powikłania o charakterze mikroangiopatii oraz osób, u których nie doszło do rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy
- Tabela 5.** Charakterystyka kliniczna pacjentów z obecnością retinopatii oraz osób, u których nie doszło do rozwoju zmian na dnie oka
- Tabela 6.** Charakterystyka kliniczna pacjentów z obecnością CChN oraz osób bez CChN.
- Tabela 7.** Charakterystyka kliniczna pacjentów z obecnością neuropatii oraz osób bez wykładników uszkodzenia układu nerwowego.
- Tabela 8.** Pośrednie wykładniki insulinooporności w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 od początku choroby leczonych IFIT.
- Tabela 9.** Pośrednie wykładniki insulinooporności u pacjentów z typem 1 cukrzycy z obecnością mikroangiopatii w porównaniu z osobami bez powikłań.
- Tabela 10.** Pośrednie wykładniki insulinooporności u pacjentów z typem 1 cukrzycy z obecnością retinopatii w porównaniu z osobami bez zmian na dnie oka
- Tabela 11.** Pośrednie wykładniki insulinooporności u pacjentów z typem 1 cukrzycy z obecnością CChN w porównaniu z osobami bez CChN
- Tabela 12.** Pośrednie wykładniki insulinooporności u pacjentów z typem 1 cukrzycy z obecnością neuropatii w porównaniu z osobami bez neuropatii.
- Tabela 13.** Czynniki mające związek z występowaniem mikroangiopatii [regresja jednoczynnikowa]
- Tabela 14.** Czynniki mające związek z występowaniem retinopatii [regresja jednoczynnikowa]
- Tabela 15.** Czynniki mające związek z występowaniem CChN [regresja jednoczynnikowa]
- Tabela 16.** Czynniki mające związek z występowaniem neuropatii [regresja jednoczynnikowa]

- Rycina 1.** Projekt badania
- Rycina 2.** Rozkład powikłań o charakterze mikroangiopatii.
- Rycina 3.** Związek eGDR z wystąpieniem mikroangiopatii, skorygowany względem czasu trwania cukrzycy, wieku i płci.
- Rycina 4.** Związek eGDR z wystąpieniem retinopatii, skorygowany względem czasu trwania cukrzycy, wieku i płci.
- Rycina 5.** Związek eGDR z wystąpieniem CChN, skorygowany względem czasu trwania cukrzycy, wieku i płci.
- Rycina 6.** Związek eGDR z wystąpieniem neuropatii, skorygowany względem czasu trwania cukrzycy, wieku i płci.

ANEKS

Klasyfikacja retinopatii cukrzycowej wg American Academy of Ophthalmology

1. Retinopatia nieproliferacyjna
2. Retinopatia przedproliferacyjna (najcięższe stadium retinopatii nieproliferacyjnej)
3. Retinopatia proliferacyjna (nowotworzenie naczyń i rozrost tkanki łącznej w siatkówce) prowadząca do utraty wzroku w mechanizmie:
 - nawracających wylewów do ciała szklanego z nowo utworzonych naczyń
 - odwarstwienia siatkówki w wyniku jej pociągania przez błony proliferacyjne;
 - rozwoju jaskry.
4. Cukrzycowy obrzęk plamki - makulopatia cukrzycowa (wyżej wymienione zmiany w okolicy plamki, mogące wystąpić w każdym stadium retinopatii)

Tabela 1. Stadia zaawansowania przewlekłego uszkodzenia nerek wg Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego

Stadium	Opis	Wskaźnik filtracji kłębkowej(GFR) [ml/min/1.73m ²]
I	Uszkodzenie nerek* z normalnym lub podwyższonym eGFR	≥ 90
II	Uszkodzenie nerek* z łagodnie obniżonym eGFR	60-89
III	Umiarkowane obniżenie eGFR	30-59
IV	Znaczne obniżenie eGFR	15-29
V	Niewydolność krańcowa nerek	< 15

* - gdy występują patologiczne zmiany w moczu, we krwi lub w badaniach obrazowych

Tabela 2. Definicja nieprawidłowego wydalania albumin z moczem

Kategoria	Przygodna próbka moczu [ug/mg kreatyniny] - badanie przesiewowe	Wydalenie albuminy [ug/min] - zbiórka moczu, badanie diagnostyczne
Normoalbuminuria	< 30	< 20
Albuminuria	30-299	20-200
Jawny białkomocz	≥ 300	> 200

Kliniczny podział neuropatii wg Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego

1. Uogólnione symetryczne polineuropatie:
 - przewlekła czuciowo-ruchowa,
 - autonomiczna,
 - ostra czuciowa (bólowa).
2. Ogniskowe i wielogniskowe neuropatie:
 - nerwów czaszkowych,
 - nerwów rdzeniowych (piersiowych i lędźwiowych),
 - ogniskowe neuropatie kończyn, w tym zespoły uciskowe,
 - proksymalna ruchowa (amiotofia),
 - współistniejąca przewlekła zapalna polineuropatia demielinizująca.

KWESTIONARIUSZ

1. Imię i nazwisko:.....
2. Data urodzenia:.....
3. Adres zamieszkania:.....
4. Telefon:.....
5. E-mail:.....
6. Data rozpoznania cukrzycy:
7. Wykształcenie:....., zawód wykonywany:.....
8. Ile jednostek insuliny podaje sobie Pani/Pan na dobę i w ilu wstrzyknięciach:

BAZA:	InsulatardHM.....	Insulina okołopożytkowa: Actrapid HM.....
	Humulin N.....	Novorapid.....
	Lantus.....	Humulin R
	Levemir.....	Humalog.....
	Gensulin N.....	Gensulin R.....

POMPA OSOBISTA.....

9. Czy w ostatnich 3 miesiącach występowały u Pani/Pana „lekkie” niedocukrzenia ?
codziennie
raz w tygodniu
raz w miesiącu
10. Czy od początku trwania choroby występowały niedocukrzenia z utratą przytomności
(ile razy): TAK NIE
jeśli tak to ile razy
.....
11. Czy prowadzi Pani/Pan regularnie dzienniczek samokontroli (wpisy pomiarów i dawek insuliny z każdego dnia)? Jeśli nie to dlaczego?.....
12. Ile razy dziennie (prosimy o szczerłość!!!) kontroluje Pani/Pan wartość cukru we krwi?
.....
Czy okresowo kontroluje Pani/Pan cukier 2 godziny po posiłku?.....
13. Ile Pan(i) ważył(a): zanim zachorował(a) na cukrzycę?:kg
w chwili rozpoznania cukrzycy?:kg
obecnie?:..... kg
przy urodzeniu (waga urodzeniowa)?:..... g

14. Czy ktoś w rodzinie choruje na cukrzycę: NIE WIEM -
- typ 1 – TAK - NIE - typ 2 – TAK - NIE -
- jeśli tak to kto:.....
15. Czyli pali Pani/Pan papierosy – TAK - NIE -
- a. jeśli TAK to od kiedy:....., ile sztuk na dzień.....
- b. Jeśli już Pan/i NIE pali to, od kiedy NIE:.....
16. Jak często pije Pani/Pan alkohol:
- wcale - , 1-4 razy / miesiąc - , 5-8 razy / miesiąc - , 9-12 razy / miesiąc -
- 13-18 razy / miesiąc - , >18 razy / miesiąc -
17. Jak często spożywa Pani/Pan mięso:
- codziennie - , 6 dni w tygodniu - , rzadziej niż 6 dni w tygodniu - , wcale -
18. Jak często spożywa Pani/Pan ryby:
- codziennie - , kilka razy w tygodniu - , raz w tygodniu - , wcale -
19. Czy spożywa Pani/Pan białe pieczywo: tak - , nie -
20. Jak często stosuje Pani/Pan wysiłek fizyczny?
- wcale - , rzadziej niż raz w tygodniu - , 1-5 razy w tygodniu - , codziennie -
21. Jak często je Pani/Pan słodczy:
- wcale – , 1 raz na miesiąc - , 1 raz na tydzień - , kilka razy na tydzień -
22. Czy choruje Pani/Pan na inne choroby przewlekłe? TAK NIE
- Jeśli tak to jakie i od kiedy:.....
23. Czy przyjmuje Pani/Pan przewlekle inne leki oprócz insuliny? TAK NIE
- Jeśli tak to jakie:.....
24. Czy jest Pani/Pan pod opieką Poradni Diabetologicznej? TAK NIE
25. Liczba pobytów w Szpitalu z powodu cukrzycy od czasu rozpoznania choroby.....
- DOTYCZY KOBIET:**
26. Liczba porodów....., masa urodzeniowa dzieci.....
27. Czy stosuje Pani środki antykoncepcyjne? TAK NIE
-
28. Wzrost.....cm, masa ciała.....kg,
29. Obwód pasa.....cm, obwód bioder.....cm
30. RR...../.....mmHg
31. glikemie na czczo:.....
32. glikemie popołudniowe:.....