

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

**WPLYW WYSTĄPIENIA I CZASU TRWANIA REMISJI NA  
ROZWÓJ PRZEWLEKŁYCH POWIKŁAŃ U OSÓB Z  
CUKRZYCĄ TYPU 1.**

lek. Paweł Niedźwiecki

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz

Poznań 2014

*Pani Prof. Bognie Wierusz-Wysockiej dziękuję za stwarzanie możliwości rozwoju naukowego oraz cenne, życiowe wskazówki.*

*Pani Prof. Dorocie Zozulińskiej-Ziólkiewicz serdecznie dziękuję za pomoc i motywowanie na każdym z etapów przygotowania pracy doktorskiej.*

*Żonie dziękuję za cierpliwość, wyrozumiałość i wsparcie...*

## Spis treści

1. Wykaz skrótów stosowanych w tekście .....	5
2. Wstęp.....	8
2.1 Wprowadzenie.....	8
2.2 Historia naturalna cukrzycy typu 1.....	9
2.3 Postępowanie w cukrzycy typu 1 .....	10
2.4 Remisja kliniczna cukrzycy typu 1.....	12
2.5 Przewlekłe powikłania cukrzycy typu 1 .....	18
3. Cel pracy .....	22
4. Pacjenci i metody .....	23
4.1 Projekt badania.....	23
4.2 Definicja okresu remisji cukrzycy typu 1.....	27
4.3 Metodyka oceny parametrów antropometrycznych, danych klinicznych i analiz laboratoryjnych.....	27
4.4 Metodyka oceny przewlekłych powikłań cukrzycy o charakterze mikroangiopatii .....	30
4.5 Metodyka oceny przewlekłych powikłań cukrzycy o charakterze makroangiopatii.....	32
4.6 Metodyka oceny parametrów kontroli metabolicznej oraz insulinooporności. Przeprowadzone badania ankietowe.....	32
4.7 Analiza statystyczna wyników .....	34
5. Wyniki.....	35
5.1 Charakterystyka grupy badanej.....	35
5.2 Porównanie grupy bez remisji i z remisją .....	36
5.3 Porównanie grupy z remisją poniżej i powyżej 1 roku .....	41
5.4 Ocena twardych punktów końcowych tj. występowania przewlekłych powikłań w badanej grupie .....	45
5.5 Porównanie grupy z powikłaniami i bez powikłań cukrzycy.....	46
5.6 Ocena występowania przewlekłych powikłań w grupie, w której nie wystąpiła remisja i w grupie z remisją w przeszłości lub remisją aktualnie .....	50
5.7 Ocena występowania przewlekłych powikłań w grupie z remisją powyżej i poniżej 1 roku. ....	51
5.8 Czynniki mające związek z wystąpieniem przewlekłych powikłań cukrzycy .....	52
5.9 Ocena wpływu wystąpienia i czasu trwania okresu remisji na wystąpienie przewlekłych powikłań cukrzycy .....	55
6. Omówienie wyników .....	57
7. Piśmiennictwo .....	67

8.	Streszczenie .....	78
9.	Abstract .....	81
10.	Spis tabel i rycin .....	83
11.	Aneks .....	85

## 1. Wykaz skrótów stosowanych w tekście

<b>AF</b>	autofluorescencja (ang. autofluorescency)
<b>AGE</b>	końcowe produkty glikacji białek (ang. advanced glycation end products)
<b>ALT</b>	amniotransferaza alaninowa
<b>AST</b>	amniotransferaza asparaginianowa
<b>BMI</b>	wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
<b>CChN</b>	cukrzycowa choroba nerek
<b>hsCRP</b>	białko C-reaktywne oznaczane metodą wysokiej czułości (ang. C-reactive protein)
<b>DCCT</b>	Diabetes Control and Complications Trial
<b>EDIC</b>	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
<b>EURODIAB</b>	European Diabetes Prospective Complications Study Group
<b>FPG</b>	glikemia na czczo (ang. fasting plasma glucose)
<b>GAD65</b>	przeciwciała przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego (ang. glutamic acid decarboxylase autoantibody)
<b>GDR</b>	wskaźnik dystrybucji glukozy (ang. glucose distribution rate)
<b>GFR</b>	wskaźnik filtracji kłębkowej (ang. glomerular filtration rate)
<b>GGTP</b>	Gammaglutamylotranspeptydaza
<b>GLUT</b>	białko transportujące glukozę (ang. glucose transporter)
<b>HbA1c</b>	hemoglobina glikowana
<b>HDL</b>	lipoproteiny o dużej gęstości (ang. high density lipoprotein)
<b>HLA</b>	antygeny ludzkich leukocytów (ang. human leukocyte antigen)
<b>HR</b>	współczynnik hazardu (iloraz szans) (ang. hazard ratio)
<b>IAA</b>	przeciwciała przeciwinsulinowe (ang. insulin autoantibodies)

<b>IA-2</b>	przeciwciała przeciw błonowej fosfatazie tyrozyny białkowej (ang. tyrosine phosphatase-related islet antigen 2)
<b>IDDM</b>	cukrzyca insulinozależna (ang. insulin-dependent diabetes mellitus)
<b>ICA</b>	przeciwciała przeciw wyspce (ang. islet cell autoantibodies)
<b>IDF</b>	Międzynarodowa Federacja Cukrzycy (ang. International Diabetes Federation)
<b>IFIT</b>	intensywna czynnościowa insulinoterapia (ang. intensive functional insulin therapy)
<b>IMT</b>	grubość kompleksu intima-media (ang. intima-media thickness)
<b>IQR</b>	rozstęp międzykwartyłowy (ang. interquartile range)
<b>IR</b>	insulinooporność (ang. insulin resistance)
<b>LDL</b>	lipoproteiny o małej gęstości (ang. low density lipoprotein)
<b>MDRD</b>	obliczany wskaźnik filtracji kłębkowej (ang. Modification of Diet in Renal Disease Study Equation )
<b>NT</b>	nadciśnienie tętnicze
<b>OGTT</b>	test doustnego obciążenia glukozą (ang. oral glucose tolerance test)
<b>OB</b>	odczyn opadania krwinek czerwonych
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>PPG</b>	glikemia poposiłkowa (ang. postprandial plasma glucose)
<b>ROS</b>	reaktywne formy tlenu (ang. reactive oxygen species)
<b>RR<sub>sk</sub></b>	ciśnienie tętnicze skurczowe
<b>RR<sub>rozk</sub></b>	ciśnienie tętnicze rozkurczowe
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>TCH</b>	cholesterol całkowity (ang. total cholesterol)
<b>TG</b>	triglicerydy (ang. triglyceride)

<b>TSH</b>	hormon tyreotropowy (ang. Thyroid stimulation hormone)
<b>VEGF</b>	naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (ang. vascular endothelial growth factor)
<b>WC</b>	obwód pasa (ang. waist circumference)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organisation)
<b>WHR</b>	wskaźnik talia-biodra (ang. waist to hip ratio)
<b>WKT</b>	wolne kwasy tłuszczowe
<b>WW</b>	wymiennik węglowodanowy
<b>ZM</b>	zespół metaboliczny

## 2. Wstęp

### 2.1 Wprowadzenie

Cukrzyca należy do schorzeń metabolicznych o różnorodnej etiologii, charakteryzujących się przewlekłą hiperglikemią, związaną ze względnym lub bezwzględnym niedoborem insuliny. Za rozwój cukrzycy odpowiada szereg procesów patogenetycznych, z których jedne prowadzą do zniszczenia komórek beta w trzustce z następowym niedoborem insuliny, inne zaś do rozwoju oporności na działanie insuliny. Cukrzyca typu 1 stanowi ok. 10% wszystkich zaburzeń metabolizmu glukozy. Może rozwinąć się w każdym wieku jednak najczęściej dotyczy dzieci i młodych dorosłych. Rozwija się w skutek selektywnego niszczenia komórek beta wysp trzustkowych przez proces autoimmunologiczny. W etiopatogenezie istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne, związane między innymi z antygenami zgodności tkankowej (HLA) oraz czynniki środowiskowe, takie jak: infekcje wirusowe, stres oraz niektóre składniki pokarmowe.

Stopniowo wzrastająca zapadalność na cukrzycę, sprawia że cukrzyca staje się globalną epidemią [1, 2]. Szacowane jest, że światowa populacja pacjentów z cukrzycą w latach 2000-2025 zwiększy się dwukrotnie by w 2030 osiągnąć liczbę ok. 370 milionów osób dorosłych z cukrzycą [3]. Według danych epidemiologicznych w Polsce również obserwuje się wzrost liczby chorych na cukrzycę. Według prognoz na lata 2010-2025, w populacji dziecięcej, może wystąpić ok. 46 600 nowych zachorowań na cukrzycę [4].

Wzrastające wskaźniki chorobowości oraz przedłużający się czas przeżycia pacjentów z cukrzycą, wiążą się ze wzrostem znaczenia problemów klinicznych dotyczących przewlekłych powikłań o charakterze mikro- i makroangiopatii. Pomimo, iż dzięki odkryciu insuliny w latach 20-tych XX wieku cukrzyca typu 1, z choroby śmiertelnej, stała się



schorzeniem przewlekłym, wymagającym stałej insulinoterapii i samokontroli, nadal jest chorobą związaną z ryzykiem ostrych i przewlekłych powikłań.

Prewencja przewlekłych powikłań schorzenia jest jednym z głównych celów terapeutycznych oraz jest istotnym parametrem weryfikującym nowe metody postępowania w grupie chorych na cukrzycę. Jest też punktem odniesienia wielu badań, mających na celu ocenę wpływu wybranych czynników na wystąpienie powikłań mikro- i makroangiopatycznych.

## **2.2 Historia naturalna cukrzycy typu 1**

Do ujawnienia klinicznego cukrzycy typu 1 dochodzi gdy funkcjonalna masa komórek  $\beta$  wysp trzustkowych jest zbyt mała, aby zapewnić prawidłowy metabolizm. Stan ten poprzedzony jest fazą utajenia, która może trwać różnie długo u poszczególnych pacjentów. Do rozwoju cukrzycy może dochodzić w skutek działania negatywnych czynników środowiskowych wśród osób, które są predysponowane genetycznie, co zapoczątkowuje proces autoimmunologicznej destrukcji komórek  $\beta$  [5]. Rozwój stanu zapalnego w obrębie wysp trzustki zapoczątkowany i kontrolowany jest przez limfocyty T. Dochodzi do produkcji autoprzeciwciał skierowanych przeciwko antygenom komórek  $\beta$ . Należą do nich przeciwciała przeciwwyspowe (ICA), przeciwinulinowe (IAA), przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GAD65), przeciw błonowej fosfatazie tyrozyny białkowej (IA-2) oraz przeciw transporterowi cynku (ZnT8). Obecność autoprzeciwciał często wyprzedza kliniczne wystąpienie cukrzycy o kilka miesięcy a nawet kilkanaście lat [6-8].

W wyniku narastających zaburzeń insulinosekrecji i postępującej destrukcji komórek  $\beta$  dochodzi do wzrostu wartości glikemii, przekraczających próg nerkowy tj. około 180 mg/dl (10.0 mmol/l) i do wystąpienia objawów klinicznych. Dochodzi do zwiększenia wydalania moczu (poliuria) w mechanizmie diurezy osmotycznej. Celem bilansowania nadmiernej utraty

płynów i przeciwdziałając odwodnieniu pojawia się wzmożone pragnienie (polidypsja). Z powodu braku insuliny nasilają się procesy kataboliczne, dochodzi do utraty masy ciała, pomimo wzmożonego łaknienia i spożywania większej ilości pokarmu (polifagia). Bezwzględny niedobór insuliny prowadzi do nasilonej lipolizy i ketogenezy, co w konsekwencji przyczynia się do rozwoju kwasicy ketonowej. Rozpoczęcie insulinooterapii przywraca zachwianą homeostazę ustrojową.

Profesor Wilkin uważa, że u podłoża cukrzycy typu pierwszego i drugiego leżą te same czynniki. Do rozwoju cukrzycy, wg Wilkina prowadzi postępująca utrata komórek  $\beta$  w wyniku działania trzech akceleratorów: konstytucjonalnie przyspieszonego tempa apoptozy komórek beta, insulinooporności oraz destrukcji autoimmunologicznej [9]. Czynniki te są ze sobą powiązane i mogą występować w różnych proporcjach. Na przestrzeni lat Wilkin poddał swoją teorię weryfikacji i podkreślił, iż w patogenezie cukrzycy typu 1 i typu 2 główną rolę odrywa insulinooporność, tylko z powodu różnego wpływu czynników genetycznych odmienny jest obraz kliniczny schorzenia. Hipoteza ta nie zaprzecza teorii autoimmunologicznej destrukcji komórek wysp Langerhansa. Podkreśla tylko różne tempo utraty funkcji komórek  $\beta$  w obu typach cukrzycy. Insulinooporność jest ściśle związana z przyrostem masy ciała, nadwagą i otyłością. Z uwagi na obserwowaną zwiększoną zapadalność na cukrzycę (zarówno typu 1 jak i typu 2) oraz obserwowaną epidemię otyłości, insulinooporność jest stawiana w centralnym punkcie hipotezy akceleracji [10].

### **2.3 Postępowanie w cukrzycy typu 1**

W leczeniu osób z cukrzycą typu 1 istotne znaczenie ma nie tylko substytucja insuliny ale również modyfikacja stylu życia, edukacja terapeutyczna, a także wsparcie psychologiczne.

Insulina w leczeniu przewlekłym może być stosowana według kilku różnych modeli. Różnią się one nie tylko liczbą wstrzyknięć insuliny w ciągu doby, ale również liczbą wymaganych pomiarów glikemii oraz skutecznością w zakresie kontroli glikemii.

Od roku 1993 i publikacji wyników badania DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) rekomendowaną metodą leczenia cukrzycy typu 1 jest intensywna insulinoterapia [11]. Metoda intensywnej czynnościowej insulinoterapii (IFIT) w najbardziej zbliżony sposób odzwierciedla dobowy rytm sekrecji insuliny [12]. Dzięki elastycznemu dopasowywaniu dawek insuliny do aktywności i posiłków pacjenta umożliwia osobom chorym na cukrzycę dopasowanie terapii do indywidualnych potrzeb. Dobowa dawka insuliny egzogennej wykorzystywana w tym modelu pokrywa zarówno zapotrzebowanie podstawowe, tzw. dawka „bazowa”, jak i zapotrzebowanie związane ze spożywaniem posiłków, naśladując stymulowaną węglowodanami sekrecję insuliny. Dawka insuliny bazowej zapewniana jest przez podskórne podanie preparatów insuliny o przedłużonym działaniu (preparaty insuliny typu NPH lub długodziałające analogi insuliny). Stanowi ona około 40-50% dobowego zapotrzebowania na insulinę. Precyzyjniejszym sposobem odwzorowania podstawowego wydzielania insuliny jest zastosowanie ciągłego podskórnego wlewu analogu insuliny przy pomocy osobistej pompy insulinowej. Przed posiłkami pacjent podaje preparat szybko działający insuliny lub jej analogu (bolus) w dawce ustalonej w zależności od glikemii przed posiłkiem, zawartości w nim węglowodanów oraz planowanego wysiłku fizycznego [13].

Metoda intensywnej czynnościowej insulinoterapii wymaga od pacjenta zrozumienia metody, umiejętności wykorzystania wiedzy w praktyce oraz prowadzenia systematycznej samokontroli. Podstawą bezpiecznego stosowania tej metody leczenia jest programowa edukacja [14, 15]. Są to niezbędne warunki prowadzenia leczenia metodą IFIT, dzięki którym

zapewnione może być nie tylko bezpieczeństwo terapii lecz również osiągnięcie celów terapeutycznych [16].

Podstawową rolę w postępowaniu leczniczym u osób z typem 1 cukrzycy odgrywa edukacja terapeutyczna. Powinna ona być prowadzona od momentu rozpoznania cukrzycy. W Poznańskich Badaniach Prospektywnych (PoProStu) wykazano, iż wysoki poziom wiedzy o cukrzycy uzyskany na początku choroby procentuje po wielu latach lepszą kontrolą metaboliczną schorzenia [15, 17]. 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, zasady obliczania dawek insuliny oraz zachowania się w sytuacjach szczególnych. IFIT przy prawidłowym stosowaniu daje szansę na długotrwałą, dobrą kontrolę metaboliczną choroby, a tym samym na zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań cukrzycy [14, 15, 18-21].

## **2.4 Remisja kliniczna cukrzycy typu 1**

W naturalnym przebiegu cukrzycy stopniowo dochodzi do redukcji masy komórek  $\beta$  wysp trzustki. Objawy cukrzycy pojawiają się, gdy masa komórek wydzielających insulinę osiągnie punkt, w którym stężenie insuliny jest niewystarczające, aby utrzymać właściwy poziom glikemii. U wielu pacjentów wkrótce po rozpoznaniu cukrzycy i rozpoczęciu insulinoterapii dochodzi do odnowy komórek  $\beta$ . Zjawisko to określane jest mianem remisji choroby.

Częstość występowania remisji szacowana jest od kilku do prawie 90% w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 [22]. Zwykle pojawia się między 3 a 6 miesiącem trwania choroby [22-24]. Charakteryzuje się niewielkim zapotrzebowaniem na egzogenną insulinę, przy utrzymaniu normoglikemii. Remisję możemy podzielić na całkowitą i częściową. W

pierwszym przypadku możliwe jest zaprzestanie leczenia insuliną, a w drugim zredukowanie dawki dobowej do ilości  $<0.3$  U/kg m.c. przy zachowaniu normoglikemii. Jednak całkowite zaprzestanie insulinoterapii z reguły prowadzi do szybkiego wyczerpania zdolności komórek  $\beta$  do produkcji insuliny i nie jest zalecaną opcją terapeutyczną [25-27]. Większość kryteriów remisji uwzględnia następujące parametry: wartość hemoglobiny glikowanej (HbA1c), zapotrzebowanie na egzogenną insulinę (liczba jednostek/kg masy ciała/dobę), a także stężenie we krwi peptydu C [22, 23, 25, 28-31]. Dokładne określenie częstości występowania remisji w różnych populacjach jest utrudnione, ze względu na przyjmowane różne jej kryteria. W wielu publikacjach kryterium remisji jest osiągnięcie dobowego zapotrzebowania na insulinę poniżej 0.5 jednostki na kg masy ciała oraz wartość HbA1c (w zależności od badania) w zakresie 6.0-7.5% [22, 29, 30, 32].

Wśród głównych mechanizmów warunkujących pojawienie się okresu klinicznej remisji wymienia się regenerację komórek  $\beta$ , związaną z rozpoczęciem insulinoterapii u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 [33, 34]. Iniekcje egzogennej insuliny redukując toksyczny wpływ hiperglikemii (glukotoksyczność), sprzyjają odnowie endogennej produkcji insuliny. Hiperglikemia jest czynnikiem wpływającym na aktywację procesów metabolicznych, immunologicznych, a także prowadzącym do nasilenia stresu oksydacyjnego [16-18]. Glukotoksyczność poprzez wpływ na oligomeryzację białek proapoptotycznych (Bax), wzrost ilości cytochromu C oraz aktywację inflamasomów i kaspazy-3, nasila apoptozę komórek  $\beta$  wysp trzustkowych. Dochodzi do zmniejszenia ekspresji glukokinazy oraz produkcji adenosynotryfosforanu (ATP) prowadząc do spadku wydzielania insuliny [35-37]. Stres oksydacyjny jest czynnikiem wpływającym na destrukcję komórek  $\beta$ . Jest on następstwem zaburzenia równowagi między produkcją, a usuwaniem wysoce reaktywnych form tlenu (ROS). U chorych na cukrzycę z jednej strony obserwuje się nasilenie generacji ROS, z drugiej natomiast upośledzenie mechanizmów antyoksydacyjnych.

Nadmiar ROS prowadzi do peroksydacji lipidów, białek, kwasów nukleinowych. W konsekwencji ulegają inaktywacji niektóre enzymy (katalaza, peroksydaza glutationu, dysmutaza nadtlenkowa) [38, 39]. Stres oksydacyjny jest czynnikiem wpływającym również na retikulum endoplazmatyczne (ER) komórek  $\beta$ . Retikulum endoplazmatyczne poprzez udział w potranslacyjnej modyfikacji i składaniu cząstek białkowych, wpływa na produkcję i sekrecję insuliny. Prawidłowe jej działanie warunkuje przeżycie komórek  $\beta$  wysp trzustkowych [40]. Zatem szybka redukcja hiperglikemii i ograniczenie procesów, które są przez nią indukowane, może istotnie wpłynąć na regenerację komórek  $\beta$ . Wczesne rozpoczęcie podawania egzogennej insuliny, jest podstawową metodą wpływającą na zwiększenie szansy wystąpienia okresu remisji [41, 42].

Występowanie remisji cukrzycy typu 1 zwykle wiąże się z poprawą resztkowej sekrecji insuliny wkrótce po rozpoznaniu cukrzycy i wdrożeniu insulinoterapii. W wielu publikacjach wykazano, iż u pacjentów u których wystąpiła remisja obserwowano lepsze wydzielanie endogennej insuliny [23, 43, 44]. Najlepszą insulinosekrecję obserwuje się w 3. miesiącu trwania choroby, czyli w okresie kiedy częstość występowania remisji jest największa. Poprawa wydzielania insuliny w tym okresie jest spowodowana ustąpieniem ostrej fazy zapalnej wysp trzustkowych. Jednak nie tylko poprawa sekrecji insuliny jest czynnikiem sprawczym wystąpienia okresu remisji. Biorąc pod uwagę wzajemny wpływ insulinosekrecji i insulinowrażliwości na utrzymanie homeostazy glukozy, zrozumiałym jest, że wystąpienie remisji jest również związane z poprawą insulinowrażliwości w pierwszych miesiącach od rozpoznania choroby. Szadkowska i wsp. wykazali, iż w grupie pacjentów u których wystąpiła remisja kliniczna cukrzycy, obserwowano zwiększoną wrażliwość na insulinę, ocenianą metodą klamry hiperinsulinemiczno-normoglikemicznej (według DeFronzo) [45]. Podobne wnioski przedstawili Yki-Yarvinen i Koivisto, którzy zaobserwowali, iż w grupie pacjentów u których wystąpiła remisja cukrzycy, wzrost

insulinowrażliwości był o 40% większy niż u pacjentów bez remisji [46]. W badaniach Hramiaka i wsp. wystąpienie remisji związane było ze zwiększoną sekrecją insuliny i zwiększeniem insulinowrażliwości, natomiast ustąpienie remisji skojarzone było z narastającą insulinoopornością [47].

Oprócz wymienionych mechanizmów insulinosekrecji i insulinowrażliwości nawzajem na siebie wpływających, poszukuje się związku pomiędzy okresem remisji a innymi czynnikami m.in.: wskaźnikami antropometrycznymi, metabolicznymi czy zapalnymi.

Wśród czynników mogących wpływać na wystąpienie remisji wymienić można płeć. Według niektórych autorów dłuższa remisja występuje u chłopców [48-50]. W innych publikacjach zwraca się uwagę na wyższy poziom peptydu C u dziewcząt w pierwszym roku trwania choroby [51]. We wcześniejszych badaniach własnych nie wykazano związku płci z występowaniem remisji [52]. Wobec sprzecznych danych literaturowych, aktualnie jednoznaczna ocena wpływu płci na remisję nie jest możliwa.

Czynnikiem modulującym przebieg remisji może być wiek w momencie zachorowania. Większość autorów podkreśla związek między wiekiem, a resztkową sekrecją insuliny wyrażoną wartością peptydu C w surowicy krwi w pierwszym roku trwania choroby. Obserwuje się niższy poziom peptydu C u młodszych pacjentów [29, 31, 48, 51]. Remisja częściej obserwowana jest w grupie starszych pacjentów, a czas jej trwania często jest dłuższy [30, 31, 48]. Zespół badawczy R. Bonfantiego i E. Bognettiego zaobserwował częstsze występowanie remisji w grupie osób po okresie dojrzewania i u młodych dorosłych. Podkreślił możliwość zaangażowania różnych mechanizmów w rozwój okresu remisji, postulując większy udział, w grupie dzieci przed okresem dojrzewania utraty insulinosekrecji, natomiast w grupie starszych pacjentów istotne obniżenie insulinowrażliwości [23].

W doniesieniach naukowych podkreślany jest związek masy ciała z wystąpieniem remisji. W grupie pacjentów z remisją obserwowana jest wyższa wartość BMI w porównaniu z pacjentami u których remisja nie wystąpiła [28, 31, 53]. Wydaje się, iż utrata masy ciała przed zachorowaniem ma większy związek z wystąpieniem remisji, niż wartość bezwzględna masy ciała przy rozpoznaniu choroby. We wcześniejszych badaniach własnych grupa z remisją i bez remisji nie różniły się wartością BMI. Natomiast istotna dla wystąpienia okresu remisji była wielkość utraty masy ciała przed rozpoznaniem cukrzycy [52]. Niższą wartość BMI przy rozpoznaniu cukrzycy oraz większą utratę masy ciała przed zachorowaniem, można traktować jako pośredni parametr wskazujący na bardziej nasilone zaburzenia metaboliczne, przewagę procesów katabolicznych i w sposób pośredni większą utratę funkcji komórek  $\beta$  trzustki.

Wśród czynników wpływających na wystąpienie remisji nie można pominąć stanu metabolicznego pacjenta przy rozpoznaniu choroby. Obecność kwasicy w momencie rozpoznania cukrzycy, związana jest z niską resztkową sekrecją insuliny i znaczną dysfunkcją komórek  $\beta$ . Determinuje ona rzadsze występowanie okresu remisji [22, 50, 54]. Podobnie dłuższy czas występowania typowych objawów klinicznych związany jest z rzadszym występowaniem remisji i krótszym czasem jej trwania [22]. Obserwacje innych czynników metabolicznych w momencie rozpoznania cukrzycy, nie przynoszą już tak jednoznacznych danych. Część autorów uważa, że wysoka wartość HbA1c przy rozpoznaniu cukrzycy, związana jest z rzadszym występowaniem okresu remisji [55]. Podobną obserwację poczyniono we wcześniejszych badaniach własnych, gdzie niższa wartość HbA1c przy rozpoznaniu cukrzycy, związana była z wystąpieniem wczesnej remisji (kilka dni po rozpoznaniu choroby) [56]. Zależności tej nie potwierdzono podczas oceny związku pomiędzy wartościami HbA1c, a wystąpieniem remisji w trzecim miesiącu po rozpoznaniu cukrzycy [52].



Wśród parametrów modyfikowalnych związanych z okresem remisji należy wymienić aktywność fizyczną oraz nałogi takie jak palenie papierosów. Palenie papierosów może wpływać istotnie na wzrost wartości glikemii w grupie pacjentów z cukrzycą. Jednym z mechanizmów pogarszających kontrolę glikemii jest wpływ na hormony kontregulujące, działające przeciwstawnie do insuliny. Palenie papierosów jest także czynnikiem związanym z nasileniem insulinooporności oraz zmniejszającym wydzielanie insuliny z komórek  $\beta$ . Biorąc pod uwagę wymienione następstwa palenia papierosów nie jest zaskakującym faktem, iż w grupie osób palących obserwuje się rzadsze występowanie remisji oraz krótszy czas jej trwania [57]. Kolejnym czynnikiem mogącym przyczyniać się do wydłużania okresu remisji jest podejmowana przez pacjentów regularna aktywność fizyczna. Systematyczny trening fizyczny przyczynia się do poprawy dystrybucji glukozy w tkankach, nasila aktywność antyoksydantów, działa przeciwzapalnie. Zjawiska te warunkują poprawę wrażliwości tkanek na działanie insuliny, pozwalając na redukcję dziennego zapotrzebowania na insulinę oraz promują regenerację komórek  $\beta$  wysp trzustki [58, 59]. Długie (kilkuletnie) okresy remisji często obserwowane są w grupie pacjentów, którzy podejmują aktywność fizyczną noszącą znamiona treningu sportowego [52, 60].

Wiadomo jest, że zachowanie resztkowej sekrecji insuliny przez komórki  $\beta$  sprzyja lepszej kontroli metabolicznej cukrzycy, zmniejsza ryzyko ostrych powikłań i poprawia jakość życia osób z cukrzycą. Otwartym pozostaje pytanie czy wystąpienie remisji zmniejsza ryzyko rozwinięcia przewlekłych powikłań choroby ?

## 2.5 Przewlekłe powikłania cukrzycy typu 1

Przewlekłe powikłania cukrzycy obejmują zmiany w małych naczyniach i mikrokrążeniu (mikroangiopatia), w naczyniach średnich i dużych (makroangiopatia) oraz w nerwach (neuropatia) [61].

Wiele czynników ogrywa rolę w patogenezie rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy. Część z nich może podlegać modyfikacji (kontrola glikemii, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, dieta, palenie papierosów) a część jest niemodyfikowalna (wiek rozpoznania choroby, czas trwania cukrzycy, czynniki genetyczne). Rozwój przewlekłych powikłań warunkuje hiperglikemia. Jest ona kluczowym czynnikiem wpływającym na rozwój mikro i makroangiopatii poprzez kilka mechanizmów: nasila stres oksydacyjny, podwyższa poziom sorbitolu, nasila aktywność izoform kinazy białkowej C oraz przyczynia się do wzrostu produktów końcowej glikacji białek. Hiperglikemia prowadzi do zmiany własności wielu komórek, a zwłaszcza komórek śródbłonna i niektórych elementów morfotycznych krwi (m.in. monocytów, granulocytów obojętnochłonnych, płytek krwi). W rezultacie nawet niewielkie, ponadfizjologiczne stężenia glukozy we krwi, odpowiedzialne są bezpośrednio za zaburzenia czynności mitochondriów i zaburzenie homeostazy energetycznej komórek [27,28].

Mikroangiopatia cukrzycowa obejmować może zmiany w obrębie siatkówki, kłębuszków nerkowych oraz nerwów, nazywane odpowiednio retinopatią, cukrzycową chorobą nerek (CChN) i neuropatią. Zmiany w obrębie wymienionych narządów prowadzą do ich uszkodzenia i zaburzeń podstawowych funkcji [62-65].

**Retinopatia** jest jednym z najczęstszych powikłań cukrzycy o charakterze mikroangiopatii. Prowadzić może ona do osłabienia wzroku a nawet do ciężkiego kalectwa, jakim jest ślepotą. Retinopatia stanowi główną przyczynę utraty wzroku u osób powyżej 65.

roku życia. W grupie chorych na cukrzycę typu 1 po 20 latach trwania choroby stwierdzana jest u prawie 90% chorych [66, 67]. Retinopatię podzielić można na nieproliferacyjną, przedproliferacyjną, proliferacyjną oraz makulopatię (klasyfikację retinopatii cukrzycowej zamieszczono w aneksie). Po 15 latach trwania choroby retinopatię proliferacyjną obserwuje się u ponad 50% chorych [67]. Makulopatia czyli zmiany charakterystyczne dla cukrzycowej choroby oczu zlokalizowanej w obrębie plamki występują w około 20% [68, 69]. Wysokie wskaźniki występowania retinopatii w grupie pacjentów z cukrzycą wskazują na silną potrzebę działań prewencyjnych rozwoju tego powikłania i zmniejszenie progresji do kolejnych stadiów.

**Cukrzycowa choroba nerek** rozwija się wskutek uszkodzenia włósniczek kłębuszka nerkowego i może prowadzić do schyłkowej niewydolności nerek. W patogenezie cukrzycowej choroby nerek uwzględniana jest również patologia cewek nerkowych, związana ze stanem zapalnym i następowym ich włóknieniem [70, 71]. W przebiegu cukrzycy typu 1 klinicznie jawna nefropatia powstaje u 35–40% chorych [66]. Uważa się, iż cukrzycowa choroba nerek jest przyczyną prawie 30% przypadków schyłkowej niewydolności nerek. Cukrzycowa choroba nerek może występować w stadium albuminurii lub stopniowo postępować prowadząc do zmniejszenia filtracji kłębuszkowej oraz wzrostu ciśnienia tętniczego, prowadząc w konsekwencji do rozwoju niewydolności nerek. Według danych z European Diabetes Prospective Complications Study Group (EURODIAB), skumulowane ryzyko wystąpienia mikroalbuminurii w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 po 7.3 latach trwania cukrzycy wynosi 12.6% [72, 73]. W drugiej dekadzie trwania cukrzycy wskaźnik zapadalności na jawną CChN znacznie wzrasta i jest najwyższy ok. 15 roku trwania cukrzycy, a następnie obniża się poniżej 1 proc./rok w dalszych dekadach trwania cukrzycy. Gdy CChN nie jest stwierdzana w ciągu pierwszych 20 lat trwania choroby, ryzyko jej rozwoju w kolejnych latach jest niewielkie [74].

Ryzyko zgonu w przebiegu cukrzycowej choroby nerek, jest znacznie zwiększone, nie tylko z powodów nefrologicznych. Współistnienie cukrzycy i niewydolności nerek zwiększa częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych [75-77]. Pacjenci z cukrzycą ze stwierdzoną mikroalbuminurią mają dwukrotnie większe ryzyko rozwoju choroby wieńcowej niż chorzy bez tego powikłania [78].

Definicję albuminurii oraz stadia zaawansowania cukrzycowej choroby nerek zamieszczono w aneksie (tabela 1 i 2).

**Neuropatią cukrzycową** określane są zaburzenia funkcji nerwów obwodowych, w tym także układu autonomicznego, występujące w przebiegu cukrzycy i które nie są związane z innymi niż cukrzyca przyczynami [79]. W zależności od kryteriów diagnostycznych oraz badanej populacji częstość występowania neuropatii w grupie pacjentów z cukrzycą waha się od 10% do 100%. Szacuje się że 50% pacjentów z cukrzycą rozwinię neuropatię [80-82]. Neuropatia na przestrzeni lat rozwija się skrycie i często jest rozpoznawana przypadkowo.

Przyczyną neuropatii jest uszkodzenie komórek nerwowych w wyniku działania hiperglikemii. Najbardziej wrażliwe są komórki najdłuższe, czyli neurony czuciowo-ruchowe sięgające dystalnych części ciała – rąk i stóp. Z tego powodu istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia neuropatii, poza utrzymującą się przewlekłą hiperglikemią, jest wysoki wzrost i płeć męska. Ponadto wśród istotnych czynników ryzyka rozwoju neuropatii można wymienić palenie papierosów [83].

W zależności od rodzaju zajętych włókien wyróżnia się wiele postaci neuropatii. Najczęstszy podział kliniczny neuropatii obejmuje: neuropatię czuciowo-ruchową oraz neuropatię autonomiczną (wegetatywną). Neuropatia dystalna czuciowo-ruchowa jest najczęstszą postacią neuropatii cukrzycowej i występuje u ponad 80% chorych z neuropatią.

Istotną klinicznie postacią neuropatii jest neuropatia autonomiczna, która może dawać objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego (hipotonia ortostatyczna, tachykardia spoczynkowa), układu moczowo-płciowego (pęcherz neurogeny, zaburzenia erekcji), przewodu pokarmowego (zburzenia motoryki jelit, gastropareza) oraz takie objawy jak nieświadomość hipoglikemii, zaburzenia potliwości skóry (wzmożona potliwość górnej połowy ciała i zmniejszona dolnej).

Kliniczny podział neuropatii zamieszczono w aneksie.

Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z roku 2012 pierwszej oceny występowania cukrzycowej choroby oczu, wydalania albumin z moczem i neuropatii należy dokonać po 5 latach trwania cukrzycy typu 1, a następnie powtarzać corocznie [84].

### **Makroangiopatia**

Powikłania makroangiopatyczne manifestują się klinicznie jako: zawał mięśnia sercowego, udary mózgu oraz choroba miażdżycowa tętnic obwodowych. Makroangiopatia cukrzycowa związana jest z występowaniem przedwczesnej i bardziej agresywnej miażdżycy. Zmiany występujące w naczyniach, istotnie różnią się od tych obserwowanych u osób bez cukrzycy, mają zwykle charakter rozsiany, dotyczą mniejszych naczyń, blaszka miażdżycowa łatwiej pęka, częściej towarzyszy im sztywność naczyń. W rozwoju miażdżycy u osób z cukrzycą biorą udział tradycyjne czynniki ryzyka tj. dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie papierosów, ale to właśnie hiperglikemii i duże dobowe wahania glikemii wpływają na odmienny jej obraz [85]. W grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 w wieku 55 lat po ok. 40 latach trwania cukrzycy, ryzyko zgonu z powodu ostrego zespołu wieńcowego, jest 5-krotnie wyższe niż w populacji osób bez cukrzycy [86].

## **Przewlekłe powikłania cukrzycy a remisja kliniczna choroby**

Przewlekłe powikłania cukrzycy wpływają istotnie na jakość życia pacjentów z cukrzycą. Dlatego jednym z głównych długoterminowych celów leczenia cukrzycy jest ich prewencja. Wciąż poszukuje się czynników warunkujących rozwój i progresję mikro- i makroangiopatii cukrzycowej. Istnieją przesłanki pozwalające założyć, że zjawisko remisji (wystąpienie i czas trwania) może wpływać na rozwój przewlekłych powikłań cukrzycy. W badaniu Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) zaobserwowano rzadsze występowanie powikłań o charakterze mikroangiopatii cukrzycowej, w grupie pacjentów leczonych intensywnie insuliną, w porównaniu do grupy leczonej konwencjonalnie. Zaobserwowano również, iż w grupie pacjentów z wyższym stężeniem w surowicy C-peptydu w momencie włączenia do badania, rzadziej rozwijały się powikłania mikroangiopatyczne [87]. Jednak brak jest danych literaturowych jednoznacznie określających związek wystąpienia remisji i czasu jej trwania z rozwojem przewlekłych powikłań cukrzycy

### **3. Cel pracy**

Celem pracy jest ocena wpływu wystąpienia i czasu trwania okresu częściowej remisji klinicznej na rozwój przewlekłych powikłań u młodych dorosłych z typem 1 cukrzycy.

## 4. Pacjenci i metody

### 4.1 Projekt badania

Do badania włączono 240 kolejnych osób, w tym 77 kobiet i 143 mężczyzn, hospitalizowanych z powodu nowo rozpoznanej cukrzycy typu 1 w Klinice Chorób Wewnętrznych i Diabetologii w latach 2004-2007.

Kryteria włączenia stanowiły:

1. Nowe rozpoznanie cukrzycy typu 1 zgodnie z kryteriami ADA (American Diabetes Association) 1997.
2. Wiek 18-35 lat
3. Edukacja w zakresie metody intensywnej czynnościowej insulinoterapii w momencie rozpoznania choroby
4. Zgoda pacjenta na udział w badaniu

W kryteriach wykluczenia uwzględniono czynniki, które potencjalnie wpływają na naturalny przebieg cukrzycy typu 1. Nie wyeliminowanie ich wiązałoby się z koniecznością analizy wielokrotnie większej grupy. Ponadto, niektóre z parametrów zawartych w kryteriach wykluczenia, mogą być objawem chorób współistniejących, istotnie modyfikujących przebieg kliniczny schorzenia. Kryteria wykluczenia:

1. Ostry stan zapalny (stężenie w surowicy białka C-reaktywnego (hsCRP)  $>10$  mg/l, leukocytoza  $>15 \times 10^9/l$ , odczyn opadania krwinek czerwonych (OB)  $>30$  mm/h)
2. Wykładniki laboratoryjne uszkodzenia wątroby: ALT i AST wyższa niż dwukrotność górnej granicy normy

3. Inne choroby przewlekłe w wywiadzie (np. astma, nowotwory, marskość wątroby)
4. Inne poza cukrzycą choroby autoimmunologiczne
5. Nie potwierdzenie typu 1 cukrzycy po uzyskaniu wyniku autoprzeciwciał

Wszyscy chorzy podczas hospitalizacji przy rozpoznaniu cukrzycy odbyli 5 dniowe szkolenie w zakresie metody intensywnej czynnościowej insulinoterapii, zgodnie z wytycznymi WHO. Pacjenci w trakcie hospitalizacji poznali zasady prowadzenia samokontroli oraz dostosowywania dawek preparatu szybko działającego insuliny lub jej analogu podawanego przed posiłkami w zależności od wartości glikemii, ilości spożywanych węglowodanów oraz planowanej aktywności fizycznej.

Z badań wykluczono 20 osób z powodu:

1. Niepewnej typologii cukrzycy typu 1
2. Cech uszkodzenia wątroby (wartość ALT i AST wyższa niż dwukrotność górnej granicy normy)
3. Obecności innych autoimmunologicznych chorób współistniejących

Ostatecznie obserwacją prospektywną objęto 220 pacjentów, spośród których z powodu utraty kontaktu wykluczono 87 osób, a 52 osoby odmówiły dalszego udziału w badaniu i nie zgłosiły się na badania kontrolne, celem oceny występowania punktów końcowych badania. Ostatecznie do analizy włączono 81 pacjentów (rycina 1).

Wszystkie osoby biorące udział w badaniu, zostały poinformowane o jego celu i wyraziły na nie zgodę. Program prac przedstawiono Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu i uzyskano zgodę na jej przeprowadzenie (nr 498/12).

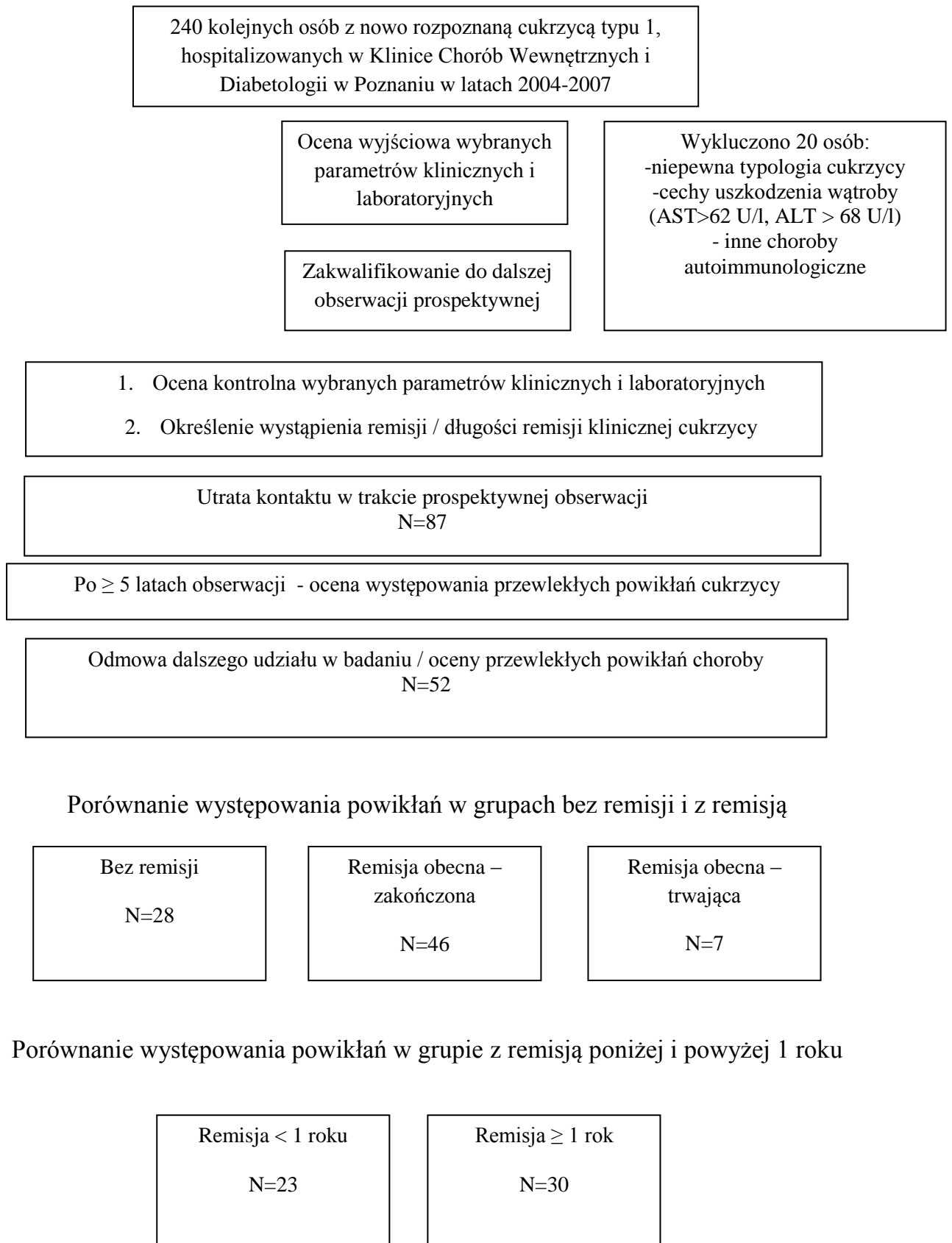


Pierwszy etap badań obejmował okres hospitalizacji przy rozpoznaniu choroby, podczas której oceniano: czynniki antropometryczne, 7-punktowy profil glikemii, HbA1c, stężenie w surowicy peptydu C, lipidogram, parametry gospodarki kwasowo-zasadowej, markery reakcji zapalnej, hormon tyreotropowy (TSH), morfologię krwi i badanie ogólne moczu oraz obecność autoprzeciwciał (ICA, anty GAD65, anty IA-2).

Trzy miesiące po zakończonej hospitalizacji w Poradni Diabetologicznej oceniono u pacjentów wartość HbA1c, zapotrzebowanie na egzogenną insulinę i wartość C-peptydu. Podzielono pacjentów na grupę w której występowała częściowa remisja i grupę bez remisji.

Podczas obserwacji, na podstawie danych uzyskanych podczas kolejnych wizyt w poradni (średnio co 3 miesiące), oceniono ponownie wyżej wymienione parametry i określono czas trwania remisji. W zależności od długości trwania remisji, pacjentów podzielono na grupę z czasem trwania remisji poniżej i powyżej roku. Pacjenci pozostają w obserwacji z wizytami kontrolnymi co 3-4 miesiące. Po okresie nie krótszym niż 5 lat od rozpoznania schorzenia, przeprowadzono ocenę obecności przewlekłych powikłań cukrzycy.

### Rycina 1. Schemat badania



## **4.2 Definicja okresu remisji cukrzycy typu 1**

Remisję cukrzycy typu 1 definiowano jako czas w którym:

- osiągnięto wartość HbA1c <6.5% oraz
- dawkę dobową egzogennej insuliny <0.3 j/kg masy ciała oraz
- stężenie peptydu C w surowicy powyżej >0.5 ng/ml

Z uwagi na fakt, że HbA1c odzwierciedla wartości glikemii w czasie 120 dni poprzedzających oznaczenie, pierwszej oceny wystąpienia okresu remisji dokonano w trzecim miesiącu od rozpoznania cukrzycy (po zakończonej hospitalizacji).

## **4.3 Metodyka oceny parametrów antropometrycznych, danych klinicznych i analiz laboratoryjnych**

1. Badanie podmiotowe pacjentów z uwzględnieniem: wywiadu rodzinnego, palenia papierosów, nawyków żywieniowych, dobowej dawki insuliny, epizodów hipoglikemii (kwestionariusz w aneksie)
2. Ocena samokontroli pacjentów: liczba pomiarów glikemii na dobę, częstość pomiarów glikemii nocnej,
3. Badanie przedmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem pomiaru wzrostu, masy ciała oraz obliczeniem wskaźnika masy ciała (BMI), wyrażonego ilorazem masy ciała w kg i wzrostu w m<sup>2</sup> (norma 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>), obwodu pasa i obwodu bioder wraz z obliczeniem wskaźnika talia-biodra (WHR), 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.

#### 4. Badania laboratoryjne

Badania laboratoryjne wykonano w Szpitalu im. Fr. Raszei w Poznaniu.

Krew do badań kontrolnych pobierano na czczo, z żyły zgięcia łokciowego. Materiał biologiczny w badaniach stanowiły krew pełna, osocze i surowica. Ponadto pobierano zarówno próbkę moczu jak i prowadzono 24-godziną zbiórkę moczu.

Oceniano:

1. Stężenie glukozy w osoczu krwi żylniej na czczo metodą standardową (wartość referencyjna: 70-99 mg/dl)
2. Stężenie glukozy we krwi włosniczkowej, pobranej z opuszki palca na czczo i 2 godziny po posiłku (wartość referencyjna odpowiednio: 70-110 mg/dl i 70-139 mg/dl)
3. Wartość glikowanej hemoglobiny (HbA1c) metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (wartość referencyjna: 4.8 – 6.5%) oraz obliczono wartość HbA1c z okresu obserwacji.
4. Stężenie peptydu C w surowicy metodą immunoenzymatyczną (wartość referencyjna: 1.1 – 4.4 ng/ml). Oceny dokonano na czczo oraz po stymulacji standardowym posiłkiem zawierającym 50 g węglowodanów.
5. Parametry gospodarki lipidowej: stężenie w surowicy cholesterolu całkowitego (wartość referencyjna: 130-200 mg/dl), cholesterolu frakcji HDL (wartość referencyjna: K: 45-80 mg/dl; M: 35-70 mg/dl), frakcji LDL (wartość

referencyjna: 60-130 mg/dl) i triglicerydów (wartość referencyjna: 30-150 mg/dl) metodą standardową.

6. Aktywność w surowicy aminotransferazy asparaginianowej (AST) (wartość referencyjna: K: 10-31 U/L, M: 10-35 U/L) i alaninowej (ALT) (wartość referencyjna: K: 10-34 U/L, M:10-45 U/L) metodą standardową.
7. Ocena funkcji nerek: stężenie w surowicy kreatyniny (wartość referencyjna: 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) (wartość referencyjna: 90-120 ml/min/1.72 m<sup>2</sup>) [88]
8. Wydalenie albumin z moczem metodą immunoturbidymetryczną; wskaźnik albumina/kreatynina (norma < 30 ug/mg), albuminuria (wartość referencyjna: <30 mg/dobę).
9. Stężenie białka C-reaktywnego (CRP) oceniono metodą wysoce czułą (hs, high sensitivity) immunoturbidymetryczną.
10. Obecność autoprzeciwciał przeciwko elementom aparatu wyspowego w surowicy (oceny dokonano w certyfikowanym laboratorium Pracowni Immunopatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi):
  - przeciwciała przeciwwyspowe (ICA) – metoda immunofluorescencji pośredniej (wartość referencyjna: 0j. JDF)
  - przeciwciała anty GAD65 – metodą radioimmunologiczną (wartość referencyjna: 0-10 U/ml)

- przeciwciała anti-IA2 – metodą radioimmunologiczną (wartość referencyjna: 0-20 U/ml)

#### **4.4 Metodyka oceny 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.

Diagnostyka retinopatii: ocena dna oka przez specjalistę, przy rozszerzonej źrenicy z dokumentacją zdjęciową [zdjęcia obu oczu przy użyciu 450 aparatu cyfrowego, 9 zdjęć każdego oka (tarcza n. wzrokowego + 2 zdjęcia każdego z kwadrantów siatkówki)]. Retinopatię cukrzycową rozpoznawano przy stwierdzeniu, conajmniej jednego mikroaneuryzmatu w obu oczach. Zastosowano klasyfikację retinopatii cukrzycowej wg American Academy of Ophthalmology: retinopatia cukrzycowa nieproliferacyjna, retinopatia przedproliferacyjna oraz stadium bardziej zaawansowane, retinopatia cukrzycowa proliferacyjna i makulopatia cukrzycowa (aneks).

Diagnostyka cukrzycowej choroby nerek: ocena funkcji nerek (stężenie w surowicy kreatyniny, obliczenie filtracji kłębuszkowej [GFR] wzorem Modification of Diet in Renal Disease [MDRD], ocena wydalania albumin z moczem). Cukrzycową chorobę nerek zdefiniowano jako albuminurię lub jawny białkomocz. Albuminurię zdefiniowano (wg zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego) jako: 1. wydalanie 20-200 µg albumin/min w 24 godzinnej zbiórce moczu i 2. nieprawidłowy wskaźnik albumina/kreatynina (30-299 µg albumin/mg kreatyniny w przygodnej próbce moczu). Dodatnią albuminurię rozpoznawano przy dwóch dodatnich wynikach z trzech pomiarów wykonywanych w okresie 3 miesięcy. W oparciu o wartość GFR wg klasyfikacji National

Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative określano zaawansowanie cukrzycowej choroby nerek.

Diagnostyka neuropatii cukrzycowej:

- a) Ocena występowania neuropatii obwodowej: ocena czucia dotyku za pomocą monofilamentu Semmes-Weinsteina o masie 10g, czucia wibracji za pomocą kamertonu o skali drgań 128 Hz i neurotesiomietru (aparat: Neurothesiometer Horwell, rok produkcji 2011r.), czucia temperatury za pomocą walca z metalową i plastikową końcówką (Tiptherm) oraz badając odruch skokowy. Cukrzycową neuropatię obwodową 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.
- b) Oceny występowania neuropatii autonomicznej układu sercowo-naczyniowego dokonano na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego i badań dodatkowych:
- testy zmienności rytmu serca (ocena spoczynkowa, test oddechowy, próba Valsalwy, próba ortostatyczna) za pomocą aparatu ProSciCard III<sup>®</sup> (producent: CPS GmbH, rok produkcji: 2010),
  - ocena zmiany wartości ciśnienia tętniczego skurczowego lub rozkurczowego w odpowiedzi na pionizację.

Obecność cukrzycowej neuropatii autonomicznej zdefiniowano na podstawie dodatnich trzech z pięciu składowych wymienionych wyżej oraz na podstawie typowych cech z wywiadu: gastropareza, biegunki lub zaparcia, zaburzenia potencji, pęcherz neuropatyczny, zaburzenia termoregulacji, zaburzenia wydzielania potu.

## **4.5 Metodyka oceny przewlekłych powikłań cukrzycy o charakterze makroangiopatii**

Diagnostyka makroangiopatii:

- elektrokardiogram spoczynkowy oraz próba wysiłkowa na cykloergometrze rowerowym wg protokołu SpiroRAMP 20 (narastanie obciążenia co 1 minutę o 20 Watt)
- ocena grubości wskaźnika intima-media thickness (IMT) w badaniu ultrasonograficznym tętnic szyjnych o wysokiej rozdzielczości przy użyciu aparatu Siemens CV 70 (rok produkcji 2007), naczyniowej głowicy liniowej i oprogramowania Carotid Analyzer for Research ver 5.8.7.

Makroangiopatię zdefiniowano jako: przebyty incydent sercowo-naczyniowy w wywiadzie, typowe zmiany niedokrwienne w badaniach dodatkowych. Wykładnik wczesnych zmian w naczyniach tętnicznych: IMT zdefiniowano jako nieprawidłowy gdy wartość przekraczała 0.9 mm.

## **4.6 Metodyka oceny parametrów kontroli metabolicznej oraz insulinooporności. Przeprowadzone badania ankietowe.**

- a) ocena HbA1c (z wyliczeniem średniej z kolejnych wizyt kontrolnych w czasie nie krótszym niż 5 lat), glikemia, lipidogram (stężenie w surowicy: triglicerydów, cholesterolu całkowitego oraz frakcji HDL i LDL cholesterolu)
- b) ocena zaawansowanych produktów glikacji w tkankach na podstawie poziomu autofluorescencji skóry - ocena AGE (końcowych produktów glikacji białek). Pomiaru dokonano za pomocą urządzenia AGE-Reader (Diagnoptics Technologies B.V., Groningen, typ 214D00102, rok produkcji 2009). Urządzenie to posiada źródło światła promieniowania ultrafioletowego w zakresie fali 300-420nm. Wskaźnik



autofluorescencji (AF) jest ilorazem średniego natężenia światła emitowanego w zakresie fali 420-600nm, do średniego natężenia światła w zakresie fali 300-420nm. AF jest wyrażona w jednostkach arbitralnych i mnożona przez 100. Dla każdego pacjenta AF mierzy się trzy razy w serii, a wynik jest średnią arytmetyczną z tych ocen. Pomiar trwa 30 sekund, jest przeprowadzany w temperaturze pokojowej, na brzusznej stronie przedramienia, około 5 cm dystalnie od łokcia. Skóra musi być wolna od tatuaży, uszkodzeń oraz kosmetyków zawierających filtry UV.

- c) Ocena insulinooporności metodą klamry hiperinsulinomiczno-normoglikemicznej. Badanie rozpoczynano w godzinach porannych od godz. 7 rano (po 10-12-godzinnym okresie bez jedzenia). W dniu poprzedzającym badanie została odstawiona insulina długodziałająca oraz podłączony ciągły dożylny wlew insuliny pod kontrolą glikemii co 1 godzinę. W trakcie wykonywania klamry ciągły dożylny wlew insuliny (0.06 j/kg masy ciała w celu uzyskania hiperinsulinemii, potwierdzonej oznaczeniem stężenia insuliny w surowicy) równoważony był ciągłym dożylnym wlewem 20% glukozy (z początkowym wlewem 2 mg/kg/min), podłączonym do wkłucia na drugiej kończynie górnej. Glikemię oznaczano co 5 minut. Szybkość wlewu glukozy podczas ostatnich 30 minut testu (po uzyskaniu stabilnych wartości 90-99 mg/dl) określała wrażliwość tkanek na działanie insuliny (wskaźnik dystrybucji glukozy; GDR - glucose disposal rate). Średni czas trwania badania wynosił około 2 godziny.
- d) Przeprowadzone badania ankietowe: kwestionariusz składający się z 42 pytań dotyczących m.in. danych antropometrycznych, poziomu wykształcenia, częstości oznaczeń glikemii w ciągu doby, częstości epizodów hipoglikemii, nawyków żywieniowych, nałogów (palenie papierosów, alkohol), narażenia na stres, podejmowanej aktywności fizycznej, warunków socjoekonomicznych, wywiadu rodzinnego.

#### **4.7 Analiza statystyczna wyników**

Analizy statystycznej wyników dokonano za pomocą programu Statistica PL wersja 8.0. Normalność rozkładu wyników oceniono testem Kołmogorowa-Smirnowa z poprawką Lillieforsa. Analizowane parametry nie miały rozkładu normalnego, do dalszych analiz użyto testów nieparametrycznych. Wyniki przedstawiono jako liczebności i procenty oraz jako mediany i rozstęp międzykwartyłowy (IQR). W przypadku zmiennych numerycznych różnice pomiędzy podgrupami analizowano z zastosowaniem testu Manna-Whitney'a. Różnice w zakresie danych jakościowych oceniono testem  $\chi^2$ . Do analizy grup w skali nominalnej o małej liczebności użyto testu Fishera. Celem oceny wpływu wystąpienia remisji oraz wybranych parametrów przy rozpoznaniu cukrzycy na wystąpienie przewlekłych powikłań choroby użyto analizy regresji Coxa w modelu wieloczynnikowym. Do analizy związku wybranych parametrów z wystąpieniem przewlekłych powikłań użyto metody regresji jednoczynnikowej. Za znamienne statystycznie przyjęto  $p < 0.05$ .

## 5. Wyniki

### 5.1 Charakterystyka grupy badanej.

Analiza statystyczna wyników przeprowadzona została w grupie 81 osób, w tym 24 kobiet i 57 mężczyzn, w średnim wieku 33 lat i ze średnim czasem trwania cukrzycy 7 lat. Remisja występowała w grupie 53 pacjentów (66% badanej grupy), w tym u 7 osób (9%) podczas hospitalizacji oceniającej przewlekłe powikłania, nadal spełnione były kryteria jej trwania. Remisja nie wystąpiła u 28 osób (35% badanej grupy).

W badanej grupie mediana wartości przeciwciał wynosiła: dla ICA 40j. JDF (IQR: 0-640), GAD65 208 U/ml (IQR: 36.3-402.3) i dla IA2 17.7U/ml (IQR: 11.3-1008.5).

Przy rozpoznaniu cukrzycy mediana glikemii wynosiła 399 mg/dl (IQR: 331-477), acetonurię i glukozurię rozpoznano u 63 pacjentów (65% badanej grupy), cukrzycową kwasice ketonową rozpoznano u 13 osób (16% badanej grupy).

Porównując dane wyjściowe z oceną końcową zaobserwowano istotne statystycznie zwiększenie masy ciała [67.5 (58.7-75.6) vs 78 (67.0-88.5) kg;  $p<0.0001$ ], wartości BMI [21.5 (19.8-23.5) vs 25 (22-27)  $\text{kg/m}^2$ ;  $p<0.0001$ ], dawki dobowej insuliny [0.2 (0.1-0.3) vs 0.4 (0.3-0.6) j/kg m.c./dobę;  $p<0.0001$ ] oraz zmniejszenie HbA1c [10.6 (9.7 – 12.0) vs 7.0 (6.3-7.9) %;  $p<0.0001$ ]. W badanej grupie wykazano różnice w zakresie wartości glikemii na czczo [126 (110-159) vs 149 (112-181) mg/dl;  $p=0.02$ ], stężenie w surowicy: cholesterolu całkowitego [177 (159-200) vs 186 (164-215) mg/dl;  $p=0.003$ ], triglicerydów [108 (72-154) vs 77 (55-101) mg/dl;  $p <0.0001$ ], cholesterolu HDL [43.5 (35.5-51.5) vs 66 (55-101) mg/dl;  $p<0.0001$ ] oraz peptydu C [0.79 (0.54-1.15) vs 0.03 (0-0.4) mg/dl;  $p<0.0001$ ]. Charakterystykę kliniczną badanej grupy przy rozpoznaniu cukrzycy i podczas oceny punktów końcowych przedstawiono w **tabeli 1**.

**Tabela 1.** Charakterystyka kliniczna grupy badanej. Mediana (IQR), n (%).

Oceniane zmienne	Charakterystyka grupy badanej - przy rozpoznaniu cukrzycy	Charakterystyka grupy badanej - podczas oceny występowania przewlekłych powikłań	p
N	81	81	---
K/M [n] (%)	24 (29.6) / 57 (70.4)	24 (29.6) / 57 (70.4)	---
wiek [lata]	<b>26 (22-31)</b>	<b>33 (29-38)</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Czas trwania cukrzycy [lata]	0	7 (6-8)	---
Palenie papierosów [n] (%)	26 (32)	26 (32)	0.78
W trakcie obserwacji palenie papierosów rzuciło [n](%)	---	7 (8.6)	---
Czas trwania remisji [dni]	---	286 (0-502)	---
Masa ciała [kg] *	<b>67.5 (58.7-75.6)</b>	<b>78 (67.0-88.5)</b>	<b>&lt;0.0001</b>
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] *	<b>21.5 (19.8-23.5)</b>	<b>25 (22-27)</b>	<b>&lt;0.0001</b>
RR <sub>sk</sub> [mmHg] *	120 (110-120)	125 (115-135)	0.09
RR <sub>rozk</sub> [mmHg] *	80 (70-80)	80 (70-85)	0.87
Dawka insuliny [j/kg m.c./dobę] *	<b>0.2 (0.1-0.3)</b>	<b>0.4 (0.3-0.6)</b>	<b>&lt;0.0001</b>
HbA1c [%]	<b>10.6 (9.7 – 12.0)</b>	<b>7.0 (6.3-7.9)</b>	<b>&lt;0.0001</b>
HbA1c-średnia z obserwacji[%]	---	6.9 (6.6 – 8.2)	---
FPG [mg/dl] *	<b>126 (110-159)</b>	<b>149 (112-181)</b>	<b>0.02</b>
PPG [mg/dl] *	168 (140-216)	165 (144-184)	0.11
Peptyd C na czczo [ng/ml] *	<b>0.79 (0.54-1.15)</b>	<b>0.03 (0-0.4)</b>	<b>&lt;0.0001</b>
hsCRP [mg/l]	1.2 (0.4-2.4)	0.8 (0.4-1.8)	0.28
TCH [mg/dl] *	<b>177 (159-200)</b>	<b>186 (164-215)</b>	<b>0.003</b>
TG [mg/dl] *	<b>108 (72-154)</b>	<b>77 (55-101)</b>	<b>&lt;0.0001</b>
LDL cholesterol [mg/dl] *	119 (95-135)	114 (96-136)	0.85
HDL cholesterol [mg/dl] *	<b>43.5 (35.5-51.5)</b>	<b>66 (55-101)</b>	<b>&lt;0.0001</b>
GFR (wg MDRD) [ml/min/1.73m <sup>2</sup> ] *	<b>107 (94-136)</b>	<b>100 (90-111)</b>	<b>&lt;0.0001</b>
TSH [mIU/ l] *	1.5 (1.0-2.4)	1.4 (1.0 – 2.3)	0.65
GDR [mg/kg m.c./min]	---	4.8 (3.6-6.7)	---

\*oznaczenie wykonane po wyrównaniu ostrych zaburzeń metabolicznych [Test Manna-Whitney'a i Chi<sup>2</sup>]

## 5.2 Porównanie grupy bez remisji i z remisją.

Przy rozpoznaniu cukrzycy, badane grupy (bez remisji i z remisją) różniły się: dawką dobową insuliny [0.3 (0.2-0.5) vs 0.2 (0.1-0.3) j/kg m.c./dobę,  $p=0.0001$ ], glikemią na czczo [153 (132-185) vs 117 (106-138) mg/dl,  $p=0.0001$ ], glikemią po posiłkową [218 (171-269) vs 152 (128-182) mg/dl,  $p<0.0001$ ] oraz paleniem papierosów [42.8 vs 26.4%,  $p=0.04$ ].

Podczas oceny przewlekłych powikłań, grupa w której wystąpiła remisja charakteryzowała się niższą: dawką insuliny [0.3 (0.3-0.4) vs 0.6 (0.4-0.7) j/kg m.c./dobę,  $p<0.0001$ ], wartością aktualną HbA1c [6.6 (6.2-7.2) vs 7.7 (7.1-9.3) %,  $p=0.0004$ ], wartością średnią HbA1c z obserwacji [6.8 (6.5-7.6) vs 9.4 (8.4-9.9) %,  $p=0.005$ ], glikemią na czczo [139 (111-163) vs 180 (133-204) mg/dl,  $p=0.009$ ] oraz glikemią nocną [116 (105-138) vs 136 (110-163) mg/dl,  $p=0.01$ ]. Ponadto pacjenci u których wystąpiła remisją charakteryzowali się wyższą: wartością peptydu C na czczo [0.04 (0-0.4) vs 0 (0-0.1) ng/ml,  $p=0.01$ ], peptydu C po stymulacji [0.13 (0.02-0.86) vs 0.02 (0-0.2) ng/ml,  $p=0.02$ ] oraz niższą wartością triglicerydów [74 (53-89) vs 91 (66-120) mg/dl,  $p=0.02$ ]. Pacjenci z remisją rzadziej palili papierosy [22 vs 50%,  $p=0.006$ ], charakteryzowali się wyższą wartością GDR [6.4 (4.5-7.7) vs 4.1 (3.1-4.8) mg/kg m.c./min.,  $p=0.006$ ] oraz częściej regularnie prowadzili samokontrolę [83.2 vs 42.8%,  $p=0.03$ ]. Wyniki przedstawiono w **tabeli 2, 3a i 3b**.

**Tabela 2.** Porównanie grupy bez remisji i z remisją - przy rozpoznaniu cukrzycy. Mediana (IQR), n (%).

Oceniane zmienne	Grupa bez remisji	Grupa z remisją	p
N	28	53	---
K/M [n] (%)	9 (32) / 19 (68)	15 (28) / 38 (72)	0.71
wiek [lata]	26.0 (21-29.5)	33.2 (30.4-38.6)	0.58
<b>Palenie papierosów [n] (%)</b>	<b>12 (42.8)</b>	<b>14 (26.4)</b>	<b>0.04</b>
<b>Dawka insuliny [j/kg m.c./dobę] *</b>	<b>0.3 (0.2-0.5)</b>	<b>0.2 (0.1-0.3)</b>	<b>0.0001</b>
Masa ciała [kg] *	68.2 (57.2-76.1)	66.7 (59.2-75.1)	0.95
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] *	21.8 (19.8-24.0)	21.5 (19.8-23.3)	0.65
RR <sub>sk</sub> [mmHg] *	117.5 (110-120)	120 (110-120)	0.37
RR <sub>rozk</sub> [mmHg] *	77 (70-80)	80 (70-80)	0.62
HbA1c [%]	12.8 (9.2-13.4)	10.4 (9.8-11.3)	0.10
<b>FPG [mg/dl] *</b>	<b>153 (132-185)</b>	<b>117 (106-138)</b>	<b>0.0001</b>
<b>PPG [mg/dl] *</b>	<b>218 (171-269)</b>	<b>152 (128-182)</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Peptyd C [ng/ml] *	0.7 (0.5-1.0)	0.8 (0.5-1.2)	0.72
Glikemia przy przyjęciu [mg/dl]	381 (336-483)	402 (331-477)	0.94
Acetonuria przy przyjęciu [n] (%)	18 (64.3)	35 (66.0)	0.90
Kwasica ketonowa przy przyjęciu [n] (%)	4 (14.3)	9 (17.0)	0.51
hsCRP [mg/l]	1.5 (0.5-2.9)	1.1 (0.4-2.1)	0.28
TCH [mg/dl] *	190 (168-213)	169 (150-196)	0.05
TG [mg/dl] *	115 (96-183)	100 (69-140)	0.08
LDL cholesterol [mg/dl] *	125 (105-150)	110 (91-130)	0.10
HDL cholesterol [mg/dl] *	39 (34-49)	45 (38-52)	0.41

[Test Manna-Whitney'a i Chi<sup>2</sup>]

\*oznaczenie wykonane po wyrównaniu ostrych zaburzeń metabolicznych

**Tabela 3a.** Porównanie grupy bez remisji i z remisją – podczas oceny powikłań. Mediana (IQR), n (%).

Oceniane zmienne	Grupa bez remisji	Grupa z remisją	p
N	28	53	---
K/M [n] (%)	9 (32) / 19 (68)	15 (28) / 38 (72)	0.71
wiek [lata]	34.1 (28.4-37.3)	33.3 (30.4-38.7)	0.78
Czas trwania cukrzycy [lata]	7.4 (7.0-8.3)	7.1 (6.5-7.6)	0.06
<b>Palenie papierosów [n] (%)</b>	<b>14 (50)</b>	<b>12 (22)</b>	<b>0.006</b>
Palenie papierosów [lata]	12.5 (9.5-17.0)	8 (6-15)	0.29
Podejmowanie regularnego wysiłku fizycznego [n] (%)	2 (7.2)	14 (26.4)	0.62
<b>Samokontrola – regularne badanie glukozy po posiłku [n] (%)</b>	<b>12 (42.8)</b>	<b>44 (83.2)</b>	<b>0.03</b>
Ilość hospitalizacji od początku choroby związana z cukrzycą	4 (2-7)	3 (1-4)	0.06
Masa ciała – aktualnie [kg]	73.7 (63.5-85.2)	80 (67-91)	0.22
Przyrost masy ciała od początku choroby [kg]	8.5 (3.1-17.2)	10.5 (6-17)	0.70
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	24.8 (21.6-27.0)	24.7 (22.3-27.5)	0.58
RR <sub>sk</sub> [mmHg]	126 (112-136)	125 (117-135)	0.82
RR <sub>rozk</sub> [mmHg]	80 (73-85)	79 (70-85)	0.25
<b>Dawka insuliny [j/kg m.c./dobę]</b>	<b>0.6 (0.4-0.7)</b>	<b>0.3 (0.3-0.4)</b>	<b>&lt;0.00001</b>
AGE [AF]	2.1 (2-2.3)	2.0 (1.8-2.3)	0.09

[Test Manna-Whitney'a i Chi<sup>2</sup>]

**Tabela 3b.** Porównanie wybranych wyników badań laboratoryjnych w grupie bez remisji i z remisją – podczas oceny powikłań. Mediana (IQR).

Oceniane zmienne	Grupa bez remisji	Grupa z remisją	P
<b>HbA1c [%] – aktualnie</b>	<b>7.7 (7.1-9.3)</b>	<b>6.6 (6.2-7.2)</b>	<b>0.0004</b>
<b>HbA1c [%] – średnia z obserwacji</b>	<b>9.4 (8.4-9.9)</b>	<b>6.8 (6.5-7.6)</b>	<b>0.005</b>
<b>FPG [mg/dl]</b>	<b>180 (133-204)</b>	<b>139 (111-163)</b>	<b>0.009</b>
PPG [mg/dl]	170 (146-201)	156 (143-174)	0.18
<b>Glikemia nocna [mg/dl]</b>	<b>136 (110-163)</b>	<b>116 (105-138)</b>	<b>0.01</b>
<b>Peptyd C na czczo [ng/ml]</b>	<b>0 (0-0.1)</b>	<b>0.04 (0-0.4)</b>	<b>0.01</b>
<b>Peptyd C po stymulacji [ng/ml]</b>	<b>0.02 (0-0.2)</b>	<b>0.13 (0.02-0.86)</b>	<b>0.02</b>
WBC [ $10^3/\mu\text{l}$ ]	5.9 (5.3-7.3)	5.8 (5.2-6.7)	0.38
hsCRP [mg/l]	0.8 (0.3-1.7)	0.9 (0.4-1.8)	0.73
TCH [mg/dl]	186 (180-224)	189 (164-214)	0.34
<b>TG [mg/dl]</b>	<b>91 (66-120)</b>	<b>74 (53-89)</b>	<b>0.02</b>
LDL cholesterol [mg/dl]	118 (97-142)	114 (96-128)	0.40
HDL cholesterol [mg/dl]	67 (49-77)	66 (57-74)	0.65
GFR (wg MDRD) [ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ]	95 (85-123)	98 (88-110)	0.10
<b>GDR [mg/kg m.c./min]</b>	<b>4.1 (3.1-4.8)</b>	<b>6.4 (4.5-7.7)</b>	<b>0.006</b>

[Test Manna-Whitney'a]



### **5.3 Porównanie grupy z remisją poniżej i powyżej 1 roku**

Przy rozpoznaniu cukrzycy, wykazano istotnie niższą dawkę dobową insuliny w grupie pacjentów z dłuższym okresem remisji [0.1 (0.06-0.2) vs 0.2 (0.1-0.3) j/kg m.c./dobę, p=0.02].

Podczas oceny przewlekłych powikłań choroby porównywane grupy (pacjenci z remisją poniżej vs powyżej 1 roku) różniły się: dawką dobową insuliny [0.4 (0.3-0.4) vs 0.3 (0.2-0.4) j/kg m.c./dobę, p=0.02], glikemią na czczo [154 (135-181) vs 119 (108-149) mg/dl, p=0.006], wartością peptydu C po stymulacji [0.04 (0-0.19) vs 0.36 (0.04-1.36) ng/ml, p=0.01], wartością kreatyniny [0.8 (0.7-0.9) vs 0.9 (0.8-1.0) mg/dl, p=0.02] oraz GFR [105 (93-115) vs 90 (86-103) ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, p=0.02]. Wyniki przedstawiono w **tabeli 4, 5a i 5b.**

**Tabela 4.** Porównanie grupy z remisją poniżej 1 roku i powyżej 1 roku - przy rozpoznaniu cukrzycy. Mediana (IQR), n (%).

Oceniane zmienne	Remisja poniżej 1 roku	Remisja powyżej 1 roku	p
N	24	29	---
K/M [n] (%)	8 (33.3) / 16 (66.7)	7 (24.1) / 22 (75.9)	0.33
wiek [lata]	26 (22-29.5)	26 (22-32)	0.70
Palenie papierosów [n] (%)	9 (37.5)	5 (17.2)	0.07
<b>Dawka insuliny [j/kg m.c./dobę]*</b>	<b>0.2 (0.1-0.3)</b>	<b>0.1 (0.06-0.2)</b>	<b>0.02</b>
Masa ciała [kg] *	64.6 (58.5-75.2)	68 (61.6-75.0)	0.67
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] *	21.7 (19.4-23.4)	21.2 (20.1-22.8)	0.99
RR <sub>sk</sub> [mmHg] *	120 (110-120)	120 (115-120)	0.86
RR <sub>rozk</sub> [mmHg] *	80 (70-80)	80 (70-80)	0.98
HbA1c [%] *	10.5 (9.2-11.7)	10.4 (9.9-11.3)	0.98
FPG [mg/dl] *	123 (110-140)	115 (103-130)	0.19
PPG [mg/dl] *	153 (137-182)	152 (125-176)	0.85
Peptyd C [ng/ml] *	0.88 (0.55-1.2)	0.7 (0.5-1.2)	0.74
Glikemia przy przyjęciu [mg/dl]	401 (331-450)	404 (350-487)	0.87
Acetonuria przy przyjęciu [n] (%)	14 (58.3)	21 (72.4)	0.54
Kwasica ketonowa przy przyjęciu [n] (%)	4 (16.7)	5 (17.2)	0.62
hsCRP [mg/l]	0.8 (0.4-3.2)	1.2 (0.4-1.9)	0.81
TCH [mg/dl] *	183 (163-203)	160 (138-196)	0.12
TG [mg/dl] *	130 (80-191)	78 (69-135)	0.18
LDL cholesterol [mg/dl] *	121 (101-141)	105 (81-126)	0.13
HDL cholesterol [mg/dl] *	40 (32-53)	45 (40-50)	0.45

[Test Manna-Whitney'a i Chi<sup>2</sup>]

\*oznaczenie wykonane po wyrównaniu ostrych zaburzeń metabolicznych

**Tabela 5a.** Porównanie grupy z remisją poniżej 1 roku i powyżej 1 roku - podczas oceny powikłań. Mediana (IQR), n (%).

Oceniane zmienne	Remisja poniżej 1 roku	Remisja powyżej 1 roku	p
N	24	29	---
K/M [n] (%)	8 (33.3) / 16 (66.7)	7 (24.1) / 22 (75.9)	0.33
wiek [lata]	33.9 (30.0-36.7)	32.7 (30.4-38.7)	0.90
Czas trwania cukrzycy [lata]	7.1 (6.8-7.7)	7.1 (6.4-7.5)	0.37
Palenie papierosów [n] (%)	8 (33)	4 (13)	0.10
Palenie papierosów [lata]	9 (6-15)	7 (3-14)	0.74
Podejmowanie regularnego wysiłku fizycznego [n] (%)	5 (21)	9 (31)	0.28
Samokontrola – regularne badanie glukozy po posiłku [n] (%)	19 (79)	25 (86)	0.38
Ilość hospitalizacji od początku choroby związana z cukrzycą	2 (1-4)	2 (0-3)	0.30
<b>Czas trwania remisji [dni]</b>	<b>263 (208-323)</b>	<b>624 (474-1404)</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Masa ciała – aktualnie [kg]	80 (67.5-89.7)	79.0 (66-91)	0.96
Przyrost masy ciała od początku choroby [kg]	11.5 (5.3-22.2)	9.5 (6-15.3)	0.34
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	24.6 (22.5-28.1)	24.9 (22.3-27.1)	0.77
RR <sub>sk</sub> [mmHg]	122 (110-135)	130 (119-140)	0.22
RR <sub>rozk</sub> [mmHg]	78 (70-85)	80 (70-86)	0.58
<b>Dawka insuliny [j/kg m.c./dobę]</b>	<b>0.4 (0.3-0.4)</b>	<b>0.3 (0.2-0.4)</b>	<b>0.02</b>
AGE [AF]	2.0 (1.8-2.3)	2.0 (1.7-2.3)	0.71

[Test Manna-Whitney'a i Chi<sup>2</sup>]

**Tabela 5b.** Porównanie wyników badań laboratoryjnych w grupie z remisją poniżej 1 roku i powyżej 1 roku - podczas oceny powikłań. Mediana (IQR).

Oceniane zmienne	Remisja poniżej 1 roku	Remisja powyżej 1 roku	p
HbA1c [%] – aktualnie	6.8 (6.6-7.6)	6.4 (6-7.2)	0.07
HbA1c [%] – średnia z obserwacji	7.1 (6.6-7.6)	6.6 (6.1-6.9)	0.24
<b>FPG [mg/dl]</b>	<b>154 (135-181)</b>	<b>119 (108-149)</b>	<b>0.006</b>
PPG [mg/dl]	163 (148-193)	148 (143-172)	0.09
Glikemia nocna [mg/dl]	125 (106-147)	113 (105-121)	0.18
Peptyd C na czczo [ng/ml]	0.03 (0-0.13)	0.08 (0.01-0.64)	0.09
<b>Peptyd C po stymulacji [ng/ml]</b>	<b>0.04 (0-0.19)</b>	<b>0.36 (0.04-1.36)</b>	<b>0.01</b>
WBC [ $10^3/\mu\text{l}$ ]	5.7 (4.9-6.8)	6 (5.3-6.6)	0.46
hsCRP [mg/l]	0.9 (0.5-1.7)	0.8 (0.3-1.9)	0.59
TCH [mg/dl]	201 (172-219)	175 (162-208)	0.23
TG [mg/dl]	77 (55-113)	64 (50-87)	0.10
LDL cholesterol [mg/dl]	119 (96-142)	112 (91-124)	0.31
HDL cholesterol [mg/dl]	71 (58-79)	68 (56-71)	0.33
<b>GFR (wg MDRD) [ml/min/1.73m<sup>2</sup>]</b>	<b>105 (93-115)</b>	<b>90 (86-103)</b>	<b>0.02</b>
GDR [mg/kg m.c./min]	5.1 (4.2-7.0)	6.4 (5.2-7.8)	0.26

[Test Manna-Whitney'a]

#### **5.4 Ocena twardych punktów końcowych tj. występowania przewlekłych powikłań w badanej grupie**

W badanej grupie pacjentów z typem 1 cukrzycy rozpoznano retinopatię cukrzycową u 15 osób (18.5%) i u wszystkich pacjentów była to retinopatia nieproliferacyjna, u 1 osoby rozpoznano cukrzycową chorobę nerek (1.2%) oraz u 7 pacjentów (8.6%) neuropatię cukrzycową. Jakąkolwiek mikroangiopatię, definiowaną jako obecność przynajmniej jednego z powyższych powikłań, rozpoznano u 17 pacjentów (21%). W badanej grupie nie odnotowano obecności powikłań o charakterze makroangiopatii. Wyniki przedstawiono w **tabeli 6**.

**Tabela 6.** Występowanie przewlekłych powikłań cukrzycy przy ocenie końcowej. n(%)

<b>Zmienne - rodzaj powikłania</b>	<b>Występowanie powikłania podczas oceny końcowej</b>
Retinopatia nieproliferacyjna [n] (%)	15 (18.5)
Cukrzycowa choroba nerek [n] (%)	1 (1.2)
Neuropatia [n] (%)	7 (8.6)
Jakąkolwiek mikroangiopatia [n] (%)	17 (21.0)

## 5.5 Porównanie grupy z powikłaniami i bez powikłań cukrzycy

Przy rozpoznaniu cukrzycy pacjenci z mikroangiopatią charakteryzowali się: większą dobową dawką insuliny [0.3 (0.2-0.4) vs 0.2 (0.1-0.3) j/kg m.c./dobę, p=0.02], wyższymi wartościami glikemii na czczo [150 (130-190) vs 122 (106-153) mg/dl, p=0.006] i glikemii po posiłkowej [212 (169-269) vs 156 (137-190) mg/dl, p=0.009].

Podczas oceny końcowej, grupa z przewlekłymi powikłaniami charakteryzowała się rzadszym występowaniem okresu remisji [23.5 vs 76.6 % , p<0.0001] oraz krótszym czasem jej trwania [423 (258-1627) vs 535.6 (140-566) dni, p=0.0004]. Ponadto osoby z mikroangiopatią charakteryzowały się większą dobową dawką insuliny [0.5 (0.4-0.7) vs 0.4 (0.3-0.5) j/kg m.c., p=0.01], wyższą wartością HbA1c [7.9 (7-9.1) vs 6.7 (6.2-7.4) %, p=0.009] oraz niższą wartością GDR [3.2 (3-4.8) vs 6.2 (4.3-7.0) mg/kg m.c./min, p=0.03]. Wyniki przedstawiono w tabeli 7 i 8a i 8b.

**Tabela 7.** Porównanie grupy z powikłaniami i bez powikłań cukrzycy – przy rozpoznaniu cukrzycy. Mediana (IQR), n (%).

Oceniane zmienne	Bez mikroangiopatii	Mikroangiopatia	p
N	64	17	----
K/M [n] (%)	21(32.8) / 43(67.2)	3 (17.6) / 14(82.4)	0.22
wiek [lata]	25.5 (21.5-31.0)	27 (22-30)	0.59
Palenie papierosów [n] (%)	20 (31.2)	6 (35.3)	0.54
<b>Dawka insuliny [j/kg m.c./dobę] *</b>	<b>0.2 (0.1-0.3)</b>	<b>0.3 (0.2-0.4)</b>	<b>0.02</b>
Masa ciała [kg] *	68.0 (59.2-75.6)	64.3 (58-74.5)	0.41
BMI przy rozpoznaniu cukrzycy [kg/m <sup>2</sup> ] *	26.6 (19.9-23.5)	21.5 (18.4-23.0)	0.47
RR <sub>sk</sub> [mmHg] *	120 (110-120)	117 (110-120)	0.37
RR <sub>rozk</sub> [mmHg] *	80 (70-80)	77 (70-80)	0.70
HbA1c [%] – przy rozpoznaniu cukrzycy	10.5 (9.3-11.7)	11.7 (10.8-13.2)	0.12
<b>FPG [mg/dl] *</b>	<b>122 (106-153)</b>	<b>150 (130-190)</b>	<b>0.006</b>
<b>PPG [mg/dl] *</b>	<b>156 (137-190)</b>	<b>212 (169-269)</b>	<b>0.009</b>
Peptyd C [ng/ml] *	0.8 (0.5-1.2)	0.8 (0.6-1.1)	0.76
Glikemia przy przyjęciu [mg/dl]	397 (312-477)	421 (360-500)	0.37
Acetonuria przy przyjęciu [n] (%)	42 (65.6)	11 (64.7)	0.38
Kwasica ketonowa przy przyjęciu [n] (%)	11 (17.2)	2 (11.8)	0.45
hsCRP [mg/l]	1.2 (0.4-2.4)	1.4 (0.5-2.5)	0.55
TCH [mg/dl] *	177.5 (156-197)	177 (164-214)	0.36
TG [mg/dl] *	110 (71.5-155)	105 (96-142)	0.66
LDL cholesterol [mg/dl] *	119 (95-135)	107 (92-161)	0.76
HDL cholesterol [mg/dl] *	43 (37-51)	47 (34-64)	0.93

\*oznaczenie wykonane po wyrównaniu ostrych zaburzeń metabolicznych

[Test Manna-Whitney'a i Chi<sup>2</sup>]

**Tabela 8a.** Porównanie grupy z powikłaniami i bez powikłań cukrzycy – podczas oceny powikłań. Mediana (IQR), n (%).

Oceniane zmienne	Bez mikroangiopatii	Mikroangiopatia	p
N	64	17	----
K/M [n] (%)	21(32.8) / 43(67.2)	3 (17.6) / 14(82.4)	0.22
wiek [lata]	32.7 (29.4-38.2)	35.3 (29.9-38.5)	0.56
Czas trwania cukrzycy [lata]	7.1 (6.6-7.6)	8.1 (7.1-8.3)	0.06
Palenie papierosów [n] (%)	20 (31.2)	6 (35.2)	0.54
<b>Palenie papierosów [lata]</b>	<b>9.5 (6-15)</b>	<b>18 (13.5-19.5)</b>	<b>0.04</b>
Podejmowanie regularnego wysiłku fizycznego [n] (%)	13 (20.3)	3 (17.6)	0.29
Samokontrola – regularne badanie glukozy po posiłku [n] (%)	48 (75)	8 (47)	0.42
Ilość hospitalizacji od początku choroby związana z cukrzycą	3 (1-4)	2 (2-3)	0.11
<b>Wystąpienie remisji</b>	<b>49 (76.6)</b>	<b>4 (23.5)</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Czas trwania remisji [dni]</b>	<b>535.6 (140-566)</b>	<b>423 (258-1627)</b>	<b>0.0004</b>
Występowanie remisji poniżej 1 roku [n] (%)	22 (34.4)	2 (11.8)	0.84
Masa ciała – aktualnie [kg]	79.5 (66.5-90)	72.5 (69-80)	0.37
Przyrost masy ciała od początku choroby [kg]	10.2 (5.8-17.7)	8.7 (2-12.4)	0.45
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	24.9 (22.4-27.3)	23.6 (21.3-27.9)	0.51
RR <sub>sk</sub> [mmHg]	126 (118-135)	122 (110-140)	0.84
RR <sub>rozk</sub> [mmHg]	80 (70-85)	80 (70-90)	0.67
<b>Dawka insuliny [j/kg m.c./dobę]</b>	<b>0.4 (0.3-0.5)</b>	<b>0.5 (0.4-0.7)</b>	<b>0.01</b>
AGE [AF]	2.1 (1.8-2.3)	2.1 (2-2.2)	0.68

[Test Manna-Whitney'a i Chi<sup>2</sup>]



**Tabela 8b.** Porównanie wyników badań laboratoryjnych w grupie z powikłaniami i bez powikłań cukrzycy – podczas oceny powikłań. Mediana (IQR).

Oceniane zmienne	Bez mikroangiopatii	Mikroangiopatia	p
<b>HbA1c [%] – aktualnie</b>	<b>6.7 (6.2-7.4)</b>	<b>7.9 (7-9.1)</b>	<b>0.009</b>
HbA1c [%] – średnia z obserwacji	7.2 (6.6-8.0)	6.7 (6.1-9.0)	0.65
FPG [mg/dl]	148 (118-180)	153 (107-198)	0.90
PPG [mg/dl]	157 (144-177)	165 (148-203)	0.34
Glikemia nocna [mg/dl]	120 (106-147)	121 (106-151)	0.75
Peptyd C na czczo [ng/ml]	0.03 (0-0.2)	0.007 (0-0.4)	0.77
Peptyd C po stymulacji [ng/ml]	0.08 (0-0.4)	0.21 (0.01-1.14)	0.58
WBC [103/ $\mu$ l]	5.8 (5.3-6.7)	6.4 (5.1-9.5)	0.23
hsCRP [mg/l]	0.8 (0.4-1.8)	0.9 (0.4-1.6)	0.74
TCH [mg/dl]	193 (167-214)	183 (163-233)	0.99
TG [mg/dl]	77 (54-101)	93 (64-113)	0.17
LDL cholesterol [mg/dl]	115 (96-132)	114 (95-147)	0.77
HDL cholesterol [mg/dl]	66 (56-76)	62 (49-73)	0.39
GFR (wg MDRD) [ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ]	87 (81-99)	95 (85-123)	0.13
<b>GDR [mg/kg m.c./min]</b>	<b>6.2 (4.3-7)</b>	<b>3.2 (3-4.8)</b>	<b>0.04</b>

[Test Manna-Whitney'a]

## 5.6 Ocena występowania przewlekłych powikłań w grupie, w której nie wystąpiła remisja i w grupie z remisją w przeszłości lub remisją aktualnie

W grupie w której nie występowała remisja stwierdzono częstsze występowanie powikłań mikroangiopatycznych (46.4% vs 7.6%;  $p=0.00009$ ), częstsze występowanie retinopatii (42.8% vs 5.7% ;  $p=0.00004$ ) oraz neuropatii (21.4% vs 1.9%;  $p=0.006$ ). Tylko u jednego pacjenta stwierdzono cukrzycową chorobę nerek, należał do grupy w której remisja wystąpiła w przeszłości, ale ze względnie krótkim czasem trwania (230 dni). Wyniki przedstawiono w **tabeli 9**.

**Tabela 9.** Porównanie występowania przewlekłych powikłań cukrzycy w grupie w której wystąpiła remisja i w grupie bez remisji. n(%)

Oceniane zmienne	Grupa bez remisji n=28	Grupa w której wystąpiła remisja n=53	P
<b>Retinopatia nieproliferacyjna [n] (%)</b>	<b>12 (42.8)</b>	<b>3 (5.7)</b>	<b>0.00004</b>
Cukrzycowa choroba nerek [n] (%)	0 (0)	1 (1.9)	0.65
<b>Neuropatia [n] (%)</b>	<b>6 (21.4)</b>	<b>1 (1.9)</b>	<b>0.006</b>
<b>Jakakolwiek mikroangiopatia [n](%)</b>	<b>13 (46.4)</b>	<b>4 (7.6)</b>	<b>0.00009</b>

[Test  $\chi^2$  z poprawką Yatesa]

## 5.7 Ocena występowania przewlekłych powikłań w grupie z remisją powyżej i poniżej 1 roku.

Porównanie występowania przewlekłych powikłań w grupie z remisją powyżej 1 roku i poniżej 1 roku nie wykazało istotnych statystycznie różnic.

**Tabela 10.** Porównanie występowania przewlekłych powikłań cukrzycy w grupie z remisją powyżej i poniżej jednego roku. n(%)

Oceniane zmienne	Grupa z remisją powyżej 1 roku n=29	Grupa z remisją poniżej 1 roku n=24	P
Retinopatia nieproliferacyjna [n] (%)	2 (6.9)	1 (4.2)	0.57
Cukrzycowa choroba nerek [n] (%)	0	1 (4.2)	0.45
Neuropatia [n] (%)	0	1 (4.2)	0.54
Jakakolwiek mikroangiopatia [n] (%)	2 (6.9)	2 (8.4)	0.61

[Test Fishera]

## 5.8 Czynniki mające związek z wystąpieniem przewlekłych powikłań cukrzycy

W analizie regresji jednoczynnikowej wykazano jedynie istotny związek braku wystąpienia okresu remisji z występowaniem powikłań mikroangiopatycznych (OR 10.6 95%CI 2.94-38.22; p=0.002). Obecność przewlekłych powikłań związana również była z wyższą: dobową dawką insuliny (OR 25.6 95%CI 1.49-440.10; p=0.025), wartością HbA1c (OR 1.72 95%CI 1.12-2.66; p=0.01) oraz wyższą wartością WBC (OR 1.18 95%CI 1.00-1.65; p=0.04). Ponadto, obecność mikroangiopatii była związana z niższą wartością GDR (OR 0.54 95%CI 0.28 – 0.98; p=0.04), oraz rzadszą samokontrolą glikemii (OR 1.78 95%CI 1.07-3.03; p=0.02). Wyniki przedstawiono w **tabeli 11, 12a i 12b**.

**Tabela 11.** Związek wybranych czynników ocenianych przy rozpoznaniu cukrzycy z występowaniem przewlekłych powikłań cukrzycy [regresja jednoczynnikowa HR(CI 95%)].

Oceniane zmienne	Ryzyko rozwoju mikroangiopatii	p
Palenie papierosów	1.09 (0.34-3.44)	0.88
Dawka insuliny [j/kg m.c./dobę]	15.0 (0.79-281.99)	0.06
Masa ciała [kg]	0.98 (0.93-1.03)	0.49
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	0.96 (0.78-1.18)	0.70
HbA1c [%]	1.28 (0.88-1.85)	0.18
Peptyd C [ng/ml]	1.17 (0.30-4.45)	0.80
Glikemia przy przyjęciu [mg/dl]	0.99 (0.99-1.01)	0.12
Acetonuria przy przyjęciu [n]	0.65 (0.16-2.55)	0.53
Kwasica ketonowa przy przyjęciu [n]	0.64 (0.12-3.30)	0.59

**Tabela 12a.** Związek wybranych czynników ocenianych na końcu badania z występowaniem przewlekłych powikłań cukrzycy [regresja jednoczynnikowa OR(CI 95%)].

Oceniane zmienne	Mikroangiopatia	p
Wiek [lata]	1.03 (0.93-1.13)	0.51
Płeć	2.27 (0.57-8.99)	0.23
<b>Brak wystąpienia remisji</b>	<b>10.6 (2.94-38.22)</b>	<b>0.0002</b>
Czas trwania remisji [dni]	0.99 (0.99-1.00)	0.15
Podejmowanie regularnego wysiłku fizycznego	3.46 (0.28-41.4)	0.31
<b>Brak samokontroli – regularnego badania glukozy po posiłku</b>	<b>1.78 (1.07-3.03)</b>	<b>0.02</b>
Ilość hospitalizacji od początku choroby związana z cukrzycą	1.22 (0.94-1.59)	0.12
Palenie papierosów	1.43 (0.44-4.66)	0.54
Palenie papierosów [lata]	1.27 (0.95-1.69)	0.09
Czas trwania cukrzycy [lata]	1.24 (0.77-2.01)	0.35
<b>Dawka insuliny [j/kg m.c./dobę]</b>	<b>25.6 (1.49-440.10)</b>	<b>0.02</b>
Masa ciała [kg]	0.98 (0.94-1.02)	0.47
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	0.96 (0.82-1.12)	0.66
<b>GDR [mg/kg m.c./min]</b>	<b>0.54 (0.28-0.98)</b>	<b>0.04</b>
AGE [AF]	1.72 (0.16-18.3)	0.64

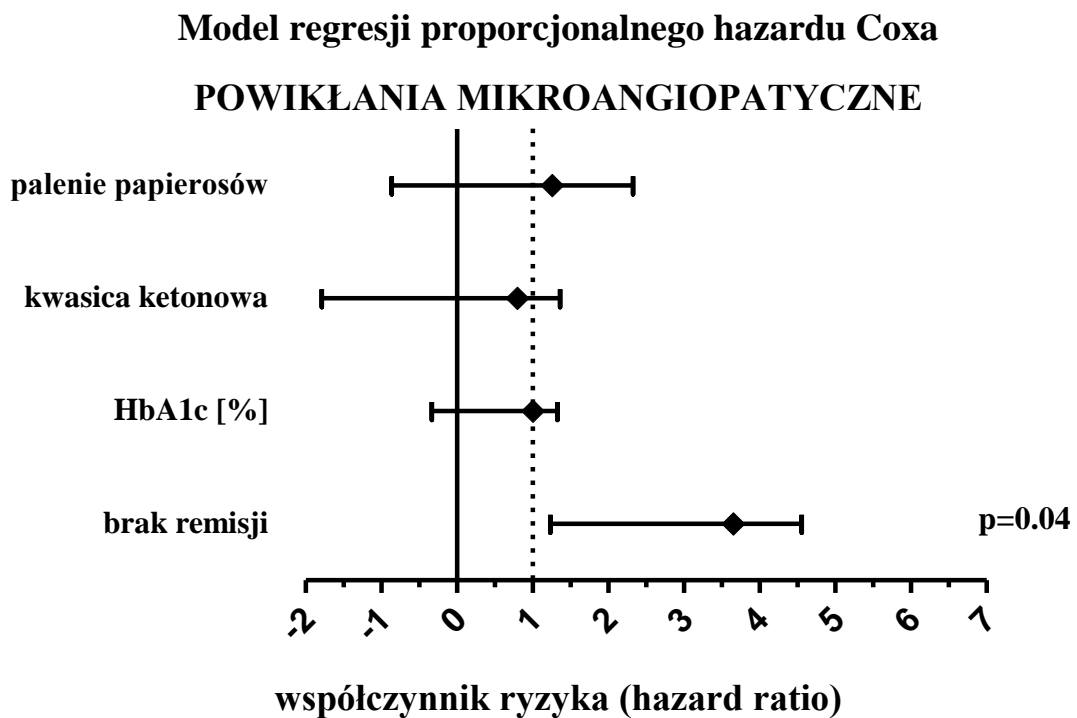
**Tabela 12b.** Związek wybranych wyników badań laboratoryjnych z występowaniem przewlekłych powikłań cukrzycy ocenianych na końcu badania [regresja jednoczynnikowa OR(CI 95%)].

Oceniane zmienne	Mikroangiopatia	p
<b>HbA1c [%] – aktualnie</b>	<b>1.72 (1.12-2.66)</b>	<b>0.01</b>
HbA1c [%] – średnia z obserwacji	0.85 (0.25-2.88)	0.78
FPG [mg/dl]	1.00 (0.99-1.01)	0.53
PPG [mg/dl]	1.00 (0.99-1.02)	0.29
Peptyd C na czczo [ng/ml]	1.25 (0.17-8.88)	0.81
Peptyd C po stymulacji [ng/ml]	1.42 (0.53-3.82)	0.47
<b>WBC [<math>10^3/\mu\text{l}</math>]</b>	<b>1.18 (1.00-1.65)</b>	<b>0.04</b>
hsCRP [mg/l]	1.05 (0.87-1.26)	0.57
TCH [mg/dl]	1.00 (0.98-1.01)	0.95
TG [mg/dl]	1.00 (0.99-1.00)	0.37
LDL cholesterol [mg/dl]	1.00 (0.98-1.20)	0.79
HDL cholesterol [mg/dl]	0.98 (0.95-1.01)	0.46

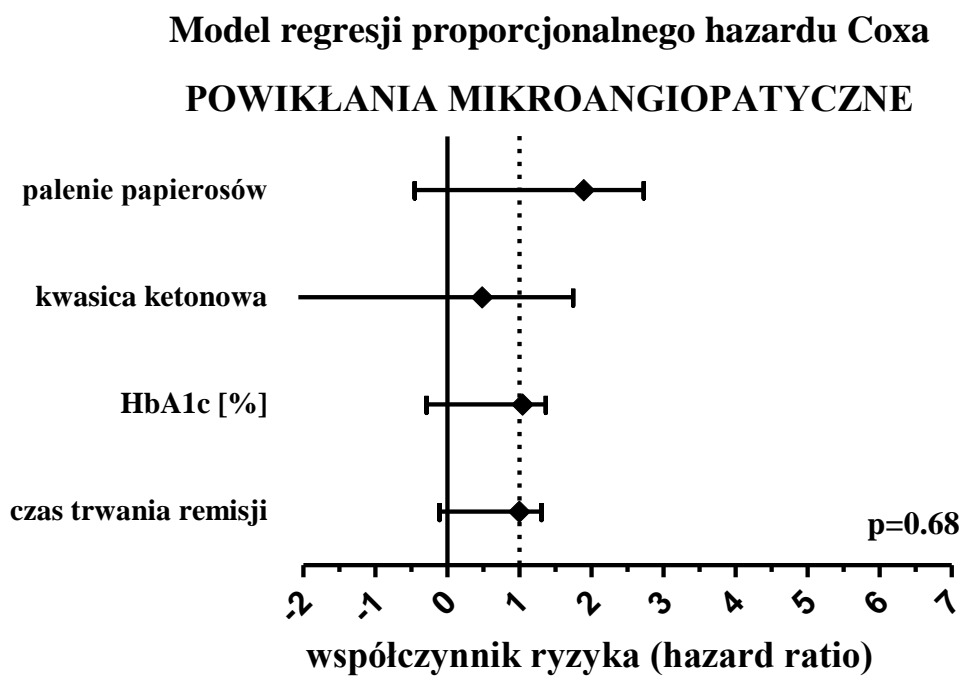
## 5.9 Ocena wpływu wystąpienia i czasu trwania okresu remisji na wystąpienie przewlekłych powikłań cukrzycy

W modelu regresji proporcjonalnego hazardu Coxa, w którym uwzględniono istotne klinicznie parametry oceniane przy rozpoznaniu cukrzycy (obecność kwasicy ketonowej, HbA1c, palenie papierosów przy rozpoznaniu cukrzycy) oraz wystąpienie i czas trwania remisji, wykazano istotny wpływ braku wystąpienia remisji na rozwinięcie przewlekłych powikłań cukrzycy [HR: 3.65 (95%CI 1.23-4.56)]. Wyniki przedstawiono na rycinie 2 i 3.

**Rycina 2.** Wpływ braku remisji oraz wybranych parametrów na wystąpienie przewlekłych powikłań cukrzycy



**Rycina 3.** Wpływ czasu trwania remisji oraz wybranych parametrów na wystąpienie przewlekłych powikłań cukrzycy





## 6. Omówienie wyników

Remisja kliniczna cukrzycy typu 1 jest zjawiskiem przyciągającym uwagę zarówno lekarzy jak i pacjentów. Stwarza ona nadzieje na chwilowe zmniejszenie intensywności nasilenia, jak dotąd nieuleczalnego schorzenia. Dla wielu pacjentów remisja staje się nie tylko „miesiącem miodowym” choroby, ale „miodowymi latami”. Dla osób którzy jej doświadczają, jest okresem dobrej kontroli metabolicznej i znacząco poprawia jakość funkcjonowania ze schorzeniem przewlekłym.

Nadal trwają poszukiwania czynników, które mogą indukować rozwój remisji i warunkować czas jej trwania. Prowadzone są badania kliniczne oceniające wpływ zarówno modyfikacji stylu życia, jak i innowacyjnej farmakoterapii na zjawisko remisji.

Częstość występowania okresu remisji waha się w zakresie 20-80%, w zależności od jej kryteriów [24, 31, 53]. W pracy Scholin i wsp., w której przyjęto kryteria remisji jako: zapotrzebowanie dobowe na insulinę poniżej 0.4j/kg m. c./dobę oraz wartość HbA1c poniżej 6.5%, częstość remisji wynosiła 61% [25]. W badaniach własnych, w porównywalnej grupie wiekowej, remisję stwierdzono u 66% pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1.

Cechą wyróżniającą ocenianą w badaniach własnych grupę jest fakt, że od początku wszyscy pacjenci byli leczeni i edukowani w zakresie intensywnej czynnościowej insulinoterapii. Pacjenci nadal pozostają w obserwacji prospektywnej. W chwili oceny występowania przewlekłych powikłań, średnio po 7 latach trwania choroby, kryteria remisji spełniało ok. 10% pacjentów, co rzadko obserwowane jest w innych publikacjach [53, 89]. Czas trwania remisji może mieścić się w zakresie od kilku tygodni do kilku lat [22, 89]. W literaturze długim okresem remisji określa się czas jej trwania powyżej jednego roku. W badaniach Abdula-Rasoula z 2006 roku, remisja powyżej 1 roku występowała tylko u 10% pacjentów [22]. W badaniach własnych, długi okres remisji obserwowany był aż u co trzeciego pacjenta.

W grupie w której remisja nie wystąpiła, zaobserwowano wyższą dawkę dobową insuliny, na każdym etapie obserwacji. Znaczenie dawki insuliny przy rozpoznaniu cukrzycy, na wystąpienie remisji w późniejszym okresie, podkreślano już we wcześniejszych badaniach [28, 90]. Również w badaniach własnych, niskie zapotrzebowanie na insulinę przy rozpoznaniu choroby, częściej obserwowane było w grupie, która doświadczyła okresu remisji. Niska dawka dobową insuliny, może być związana z krótszym czasem trwania objawów, poprzedzających rozpoznanie choroby w tej grupie pacjentów i stwierdzaną mniejszą dekompensacją metaboliczną.

Pomimo zakończenia okresu remisji, u większości pacjentów którzy jej doświadczyli, utrzymuje się niższe zapotrzebowanie na egzogenną insulinę. Ponadto, badane grupy różnią się istotnie wartością C-peptydu na czczo jak i po stymulacji. Różnice te nie dziwią w kontekście wystąpienia remisji lub jej braku, natomiast ciekawy jest fakt, iż osoby które doświadczyły okresu remisji, pomimo nie spełnienia kryteriów dalszego jej trwania, nadal charakteryzują się lepszą insulinoosekrecją.

W przebiegu okresu remisji dochodzi nie tylko do zmian insulinoosekrecji, ale również do zmian insulinoowrażliwości. Wpływ insulinooporności na przebieg cukrzycy typu 1 jest coraz częściej podkreślany w wielu publikacjach [91-93]. W badaniach Pacuda wykazano znaczną insulinooporność, ocenianą za pomocą klamry hiperinsulinemiczno-normoglikemicznej, w grupie pacjentów z nową rozpoznaną cukrzycą typu 1, która korelowała z wyższą wartością HbA1c przy rozpoznaniu choroby [94]. W badaniach Hramiaka i wsp. w grupie pacjentów, z ukończoną remisją, narastała insulinooporność [24]. W związku z dużym znaczeniem insulinooporności w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1, również w badaniach własnych dokonano oceny insulinoowrażliwości za pomocą klamry hiperinsulinemiczno-normoglikemicznej. Analizie poddano pacjentów, tylko podczas oceny punktów końcowych. Niestety wartość GDR przy rozpoznaniu choroby nie była oceniana.

Pomimo pewnych wad badania i oceny tylko jednorazowej insulinooporności, grupa która doświadczyła okresu remisji, charakteryzowała się lepszą insulinoowrażliwością, również po jej zakończeniu.

Fizjologiczną determinantą insulinoowrażliwości jest m.in. wysiłek fizyczny. Systematyczna aktywność fizyczna prowadząca do zmniejszenia insulinooporności, może wydłużać okres remisji. Koivisto w swoich badaniach nad remisją, celem jej przedłużenia, zastosował w terapii m.in. regularny trening fizyczny i prowadził ocenę insulinooporności. Udowodnił istotne znaczenie wysiłku fizycznego, w zmniejszaniu oporności tkankowej na insulinę, której wartość porównywalna była z osobami zdrowymi. Ponadto badanie Pittsburgh IDDM (insulin-dependent diabetes mellitus) Morbidity and Mortality Study wykazało, że pacjenci, którzy uprawiali sporty zespołowe w wieku młodzieńczym, w porównaniu do osób mniej aktywnych fizycznie, mieli zmniejszone ryzyko rozwoju makroangiopatii i śmiertelności ogólnej w okresie 25 lat po rozpoznaniu cukrzycy [95]. W badaniach własnych grupy nie różniły się istotnie częstością podejmowanego wysiłku fizycznego. Jednak ważny pozostaje fakt, iż najdłuższe okresy remisji obserwowane były w grupie pacjentów podejmujących aktywność fizyczną, noszącą znamiona treningu sportowego.

Kolejnym parametrem istotnym dla rozwoju insulinooporności, ale i również wpływającym na okres remisji, jest palenie papierosów. W badaniach własnych, zarówno przy rozpoznaniu choroby jak i w ocenie długoterminowej, pacjenci którzy nie rozwinęli okresu remisji, częściej palili papierosy. Ponadto, Piłaciński i wsp. wykazali, iż palenie papierosów istotnie skraca czas trwania remisji [57]. Pomimo edukacji pacjentów, o niekorzystnym wpływie palenia papierosów na przebieg choroby, tylko co 10-ty pacjent rzucił nałóg. Nie można tego traktować jako sukces zwłaszcza, że tyle samo osób wcześniej niepalących, po rozpoznaniu cukrzycy oddało się nałogowi.

Analizowany okres remisji jest stanem niezwykle pożądanym w przebiegu cukrzycy typu 1, w przeciwieństwie do przewlekłych powikłań choroby, których wystąpienia chcemy uniknąć. Nadal poszukiwane są czynniki, które mogą zmniejszyć ryzyko wystąpienia mikro i makroangiopatii cukrzycowej. Choć dokonuje się znaczący postęp w leczeniu cukrzycy, przewlekłe powikłania nadal stanowią istotny problem kliniczny. Pacjenci z cukrzycą mają zwiększone ryzyko wystąpienia ślepoty, niewydolności nerek i kalectwa związanego z amputacją kończyny w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej. Retinopatia i neuropatia występują u blisko 90% chorych po ok. 20 latach trwania choroby. Z kolei na cukrzycową chorobę nerek cierpi co 3 pacjent z cukrzycą typu 1.

W Poznańskich Badaniach Prospektywnych retinopatię nieproliferacyjną zdiagnozowano u 19% pacjentów po średnio 6 latach trwania choroby. Badaniami tymi objęto 100 kolejnych pacjentów, hospitalizowanych w latach 1994-1998 na Oddziale Diabetologii Szpitala im. Fr. Raszei w Poznaniu, z powodu nowo rozpoznanej cukrzycy typu 1. Wszyscy uczestnicy badania zostali przeszkoleni w zakresie intensywnej funkcjonalnej insulinoterapii.

W badaniach własnych występowanie przewlekłych powikłań, jest porównywalne z innymi publikacjami, o podobnym okresie obserwacji [96].

Analizując częstość występowania przewlekłych powikłań oraz okresu remisji, nasuwa się pytanie, jaki odsetek pacjentów u których wystąpiła remisja, rozwinął powikłania? W badaniach własnych w grupie, która nie doświadczyła okresu remisji, odnotowano 6 krotnie częstsze występowanie powikłań mikroangiopatycznych, częstsze występowanie retinopatii oraz neuropatii. Aktualnie brak jest danych literaturowych, z którymi można by porównać częstość występowania powikłań w grupie bez i z remisją. Z kolei publikacji na temat innych czynników ryzyka rozwoju przewlekłych powikłań schorzenia jest bardzo dużo.

Choć w wielu kwestiach opinie badaczy nie są jednoznaczne, to wpływ wyrównania metabolicznego na rozwój powikłań mikro i makroangiopatycznych jest powszechnie uznany. Nie zawsze jednak tak było. W latach 80. XX wieku pojawiały się doniesienia, które odrzucały teorie o wpływie hiperglikemii i wyrównania metabolicznego na rozwój przewlekłych powikłań, sugerując największy wpływ czynników genetycznych [97]. Przez wiele lat pojawiały się teorie preferujące w leczeniu cukrzycy stan hiperglikemii, który niwelował pewne objawy choroby oraz zmniejszał ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Dopiero badanie DCCT (Diabetes Control and Complications Trail) jednoznacznie wskazało na dominującą rolę hiperglikemii w rozwoju i progresji powikłań cukrzycy typu 1 [98]. Ponadto wykazało ono, iż średnia wartość HbA1c z całego czasu obserwacji w połączeniu ze zmiennością HbA1c, miały silniejszy związek z wystąpieniem retinopatii i CChN niż pojedynczy pomiar HbA1c [99]. Badanie EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications), czyli dalsza obserwacja pacjentów z badania DCCT, wykazało, że po 15 latach trwania choroby mimo podobnego wyniku HbA1c, grupa leczona metodą intensywną, miała mniejsze ryzyko rozwoju i progresji przewlekłych powikłań [100]. W badaniach własnych grupa z mikroangiopatią i bez mikroangiopatii nie różniły się istotnie średnią wartością HbA1c z okresu obserwacji, tylko aktualną wartością w momencie oceny przewlekłych powikłań choroby. HbA1c, pomimo powszechnego wykorzystania w monitorowaniu wyrównania metabolicznego cukrzycy, nie zawsze dobrze odzwierciedla stan metaboliczny pacjenta. Uzyskane wyniki badań własnych wskazujące na brak związku wartości HbA1c, z okresu obserwacji, z rozwojem przewlekłych powikłań cukrzycy, są w opozycji do wielu innych publikacji. Jednak również w pracy Araszkiewicz i wsp., na większej grupie chorych, nie wykazano istotnego związku HbA1c z wystąpieniem powikłań mikroangiopatycznych [101].

Porównując wyniki przy rozpoznaniu cukrzycy między grupą z przewlekłymi powikłaniami i bez, stwierdzono wyższe wartości glikemii zarówno na czczo jak i po posiłku w grupie, która rozwinęła powikłania mikroangiopatyczne. Zła kontrola metaboliczna w momencie rozpoznania cukrzycy i w początkowym jej okresie, może również zwiększać ryzyko wystąpienia przewlekłych powikłań. Zjawisko które się do tego przyczynia to tzw. „pamięć hiperglikemii” [102, 103]. Intensywna kontrola glikemii od momentu rozpoznania cukrzycy i szybkie wdrożenie właściwej terapii, celem osiągnięcia celów terapeutycznych, wydaje się być kluczowym działaniem warunkującym dalsze losy pacjenta.

Kolejnym istotnym, niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju mikroangiopatii jak i makroangiopatii jest palenie papierosów. Palenie papierosów związane jest z gorszym wyrównaniem glikemii, częstszymi epizodami hipoglikemii, zwiększonym ryzykiem wystąpienia kwasicy ketonowej oraz zwiększoną częstością rozwoju mikroangiopatii, w porównaniu z osobami które nie palą [104-106]. Częstość palenia papierosów w grupie z powikłaniami i bez, nie różniła się istotnie i wynosiła około 30%, co jest porównywalne z danymi w populacji osób zdrowych [107]. Grupy te natomiast różniły się istotnie czasem palenia papierosów. W grupie z powikłaniami mikroangiopatycznymi średni czas palenia papierosów był prawie dwukrotnie dłuższy i wynosił 18 lat.

Udowodnione znaczenie w rozwoju cukrzycowych powikłań naczyniowych ma zjawisko insulinooporności [108-111]. Oceniane w tym badaniu grupy różniły się opornością tkanek obwodowych na działanie insuliny, oszacowaną za pomocą klamry hiperinsulinemiczno-normoglikemicznej. Mniejszą wrażliwość tkanek na działanie insuliny stwierdzono nie tylko wśród pacjentów bez remisji, ale również w grupie z obecnością powikłań mikroangiopatycznych. Oporność tkanek na działanie insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 1, utrudnia uzyskanie dobrego wyrównania metabolicznego i wiąże się z większym zapotrzebowaniem na insulinę. Martin i wsp. już w latach 60-tych zasugerowali, że

zwiększona oporność tkanek na działanie insuliny, związana jest z przebiegiem klinicznym powikłań naczyniowych u osób z cukrzycą typu 1 [112]. Ekstrand i wsp. w grupie chorych na cukrzycę typu 1, u których stwierdzono albuminurię, za pomocą kłamry hiperinsulinemiczno-euglikemicznej, zaobserwowali większą oporność tkanek na działanie insuliny [108]. Badania własne, dotyczące specyficznej grupy osób z nowo wykrytą cukrzycą typu 1 leczonych od początku rekomendowaną metodą IFIT, potwierdzają związek IR z rozwojem mikroangiopatii.

W analizie regresji jednoczynnikowej wykazano związek stanu zapalnego, wyrażonego wartością WBC, z wystąpieniem przewlekłych powikłań cukrzycy. Podobne obserwacje poczyniono w wielu wcześniejszych publikacjach [113-115]. W pracy Tonga i wsp. zwrócono uwagę, że podwyższona wartość WBC, nawet w zakresie normy, jest związana z częstszym występowaniem powikłań mikro- i makroangiopatycznych [116]. Brown i wsp. w grupie ponad 8 tys. pacjentów, wykazali niezależny związek WBC z wystąpieniem choroby niedokrwiennej serca [117], natomiast w pracy Noto i wsp. udowodniono związek WBC, z wystąpieniem udaru mózgu [118].

W przebiegu cukrzycy niezwykle istotną rolę odgrywa edukacja pacjentów i prowadzona przez nich samokontrola. Od 1930 roku i publikacji pracy Elliota Joslina, podkreślającej znaczenie edukacji w procesie terapeutycznym cukrzycy, minęło już wiele lat [119]. Pojawia się coraz więcej danych na temat wpływu samokontroli i edukacji na różne płaszczyzny choroby, zarówno na aspekty psychologiczne, wyrównanie metaboliczne, jak i na ryzyko rozwoju przewlekłych powikłań [120-122]. W Poznańskich Badaniach Prospektywnych podkreślono związek wysokiego poziomu wiedzy o cukrzycy, uzyskanego na początku choroby, z lepszą kontrolą metaboliczną schorzenia, uzyskaną po wielu latach [15, 17]. Również w badaniach własnych częstsza samokontrola i ocena glikemii, związana była z rzadszym występowaniem powikłań mikronaczyniowych.

Interesujący jest fakt, iż w grupie która nie rozwinęła powikłań mikronaczyniowych, remisja występowała u ponad 75% pacjentów, natomiast w grupie z powikłaniami mikroangiopatycznymi, remisję odnotowano tylko u 23% pacjentów. W analizie regresji jednoczynnikowej, brak wystąpienia okresu remisji 10-krotnie zwiększał ryzyko wystąpienia przewlekłych powikłań schorzenia. Celem przeanalizowania niezależnego wpływu braku wystąpienia remisji na rozwój przewlekłych powikłań cukrzycy, stworzono model uwzględniający klinicznie istotne parametry, takie jak stan metaboliczny przy rozpoznaniu schorzenia, obecność kwasicy ketonowej, palenie papierosów oraz wartość HbA1c. W analizie regresji proporcjonalnego hazardu Coxa wykazano istotny wpływ braku wystąpienia remisji na rozwój przewlekłych powikłań cukrzycy. Brak okresu remisji zwiększa ponad 3-krotnie ryzyko wystąpienia mikroangiopatii po 7 latach trwania cukrzycy. Nie wykazano istotnego wpływu czasu trwania remisji na rozwój przewlekłych powikłań schorzenia. Może to być związane z niewielką liczbą osób, u których wystąpiła remisja i mikroangiopatią (tylko 4 przypadki) i brakiem istotności wykonanych analiz statystycznych na tak małej grupie przypadków. Określenie wpływu czasu trwania remisji na powikłania wymaga dalszej obserwacji badanej grupy.

Ponieważ brak jest danych literaturowych, do których można by się odnieść i które określałyby bezpośrednio związek okresu remisji z powikłaniami, przeanalizowano prace dotyczące wpływu zachowanej resztkowej sekrecji insuliny, na rozwój przewlekłych powikłań. Niestety dane w tym zakresie nie są jednoznaczne. W pracy Sberna i wsp. poddano analizie związek wartości C-peptydu na czczo i po stymulacji z wystąpieniem retinopatii nie wykazując takiej zależności [123]. Jednak wiele lat później, po opublikowaniu wyników badania DCCT, pojawiły się sugestie, iż w grupie pacjentów, którzy mieli zachowaną resztkową sekrecję insuliny, rzadziej obserwowane są powikłania o charakterze retinopatii i nefropatii [87]. Subhan i wsp. ocenił wartość C-peptydu oraz obecność powikłań po około 8



latach trwania cukrzycy. Wykazał iż w grupie, w której rozwinęła się mikroangiopatia, wartości C-peptydu były istotnie niższe [124].

C-peptyd może być rozpatrywany nie tylko jako wykładnik zachowanej resztkowej sekrecji insuliny, ale również jako cząstka wykazująca pewne efekty metaboliczne. W pracy Forsta i wsp. udowodniono korzystny wpływ C-peptydu na śródbłonek naczyń i pośrednio na powikłania mikronaczyniowe [125]. Chakrabarti i wsp. podkreślili znaczenie C-peptydu w prewencji retinopatii cukrzycowej [126]. Prawdopodobny jest wpływ C-peptydu na krążenie w obrębie siatkówki i zmniejszanie ryzyka rozwoju retinopatii proliferacyjnej, co pośrednio tłumaczy różnice w częstości występowania retinopatii proliferacyjnej w typie 1 i typie 2 cukrzycy [127]. Rozważane jest nawet zastosowanie egzogennej cząsteczki C-peptydu, w grupie pacjentów pozbawionym resztkowej sekrecji insuliny, celem prewencji wystąpienia powikłań mikronaczyniowych.

Podsumowując można stwierdzić, że wiele czynników wpływa na przebieg cukrzycy i rozwój jej przewlekłych powikłań. Czynniki, na które wskazuje prezentowane badanie często są wzajemnie powiązane i w różnym stopniu mogą wpływać na rozwój mikroangiopatii. Wystąpienie okresu remisji jest jednym z klinicznie istotnych stanów, wpływających na zmniejszenie ryzyka wystąpienia mikroangiopatii, dotychczas nie zauważanym w innych publikacjach. We wcześniejszych badaniach własnych określiliśmy, jakie czynniki podlegające modyfikacji, zwiększają szanse na wystąpienie remisji. Dzięki tej pracy wiemy również, iż poprzez wystąpienie okresu remisji, dochodzi do zmniejszenia ryzyka rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy.

## Ograniczenia przeprowadzonego badania

1. Utrata kontaktu w trakcie obserwacji ze znaczną liczbą pacjentów.
2. Nie zgłaszanie się na badania kontrolne celem oceny występowania przewlekłych powikłań cukrzycy.
3. Względnie mała grupa włączona do ostatecznej analizy.
4. Mała grupa pacjentów u której wystąpiła remisja i rozwinęły się powikłania mikroangiopatyczne.
5. Względnie krótki czas obserwacji.

## Wnioski

1. U prawie 70% młodych dorosłych z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1, leczonych od początku metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii, możliwe jest uzyskanie częściowej remisji schorzenia.
2. U osób z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 należy promować zachowania zdrowotne zwiększające szansę na wejście w okres remisji, gdyż jej wystąpienie zmniejsza szansę na rozwój powikłań mikroangiopatycznych.
3. Dla losów pacjenta z nowo wykrytą cukrzycą typu 1, w aspekcie ryzyka rozwoju mikroangiopatii, istotne znaczenie ma fakt wystąpienia, a nie czas trwania częściowej remisji choroby.
4. Uzyskane wyniki wskazują na potrzebę dalszych badań i kontynuację obserwacji ocenianej grupy w temacie wpływu wystąpienia częściowej remisji cukrzycy typu 1 na dalsze losy chorego.

## 7. Piśmiennictwo

1. King H., Aubert R.E., Herman W.H., Global Burden of Diabetes, 1995–2025. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-1431.
2. [www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas).
3. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H., Global Prevalence of Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-1053.
4. Jarosz-Chobot P., Polanska J., Szadkowska A. i wsp. , 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: 508-515.
5. Atkinson M.A., The Pathogenesis and Natural History of Type 1 Diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2: a007641.
6. Barker J.M., Barriga K.J., Yu L. i wsp. , Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8): 3896-3902.
7. Maclarena N., Lana M., Coutanta R. i wsp. , Only Multiple Autoantibodies to Islet Cells (ICA), Insulin, GAD65, IA-2 and IA-2 $\beta$  Predict Immune-Mediated (Type 1) Diabetes in Relatives. *J Autoimmun* 1999; 12(4): 279–287.
8. Krischer J.P., Schatz D., Riley W.J. i wsp. , Insulin and islet cell autoantibodies as time-dependent covariates in the development of insulin-dependent diabetes: a prospective study in relatives. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(3): 743-749.
9. Wilkin T.J., The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. *Diabetologia* 2001; 44(7): 914-922.
10. Wilkin T.J., The accelerator hypothesis: a review of the evidence for insulin resistance as the basis for type I as well as type II diabetes. *Int J Obes* 2009; 33(7): 716-726.
11. 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.
12. Wierusz-Wysocka B., Zozulinska D., Praktyczne wskazówki z zakresu intensywnej insulinoterapii. Warszawa 1997
13. Berger M., Muhlhauser I., Implementation of intensified insulin therapy: a European perspective. *Diabet Med* 1995; 12(3): 201-208.

14. Muhlhauser I., Bruckner I., Berger M. i wsp. , 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.
15. 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.
16. Heller S.R., Structured education in type 1 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2009; 9: 269-272.
17. Trepinska M., Ocena wpływu wiedzy o chorobie na przebieg kliniczny cukrzycy typu 1 leczonej od momentu rozpoznania metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii. Rozprawa doktorska. Uniwersytet medyczny im Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. 2007.
18. Pieber T.R., Brunner G.A., Schnedl W.J., Schattenberg S., Kaufmann P., Krejs G.J., Evaluation of a structured outpatient group education program for intensive insulin therapy. *Diabetes Care* 1995; 18(5): 625-630.
19. Samann A., Muhlhauser I., Bender R., Kloos C., Muller U.A., 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(19): 1965-1970.
20. 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.
21. Lemozy-Cadroy S., Crognier S., Gourdy P. i wsp. , Intensified treatment of type 1 diabetes: prospective evaluation at one year of a therapeutic patient education programme. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 28: 287-294.
22. Abdul-Rasoul M., Habib H., Al-Khouly M., "The honeymoon phase" in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration and influential factors. *Pediatric Diabetes* 2006; 7: 101-107.
23. Bonfati R., Bognetti E., Meschi F., Brunelli A., Riva M.C., Residual beta-cell function and spontaneous clinical remission in type 1 diabetes mellitus: the role of puberty. *Acta Diabetologica* 1998; 35(91-95).

24. Hramiak I.M., Dupre J., Finegood D.T., Determinants of Clinical Remission in Recent-Onset IDDM. *Diabetes Care* 1993; 16(no 1): 125-132.
25. Scholin A., Berne C., Schvarcz E., Karlsson F.A., Bjork E., Factors predicting clinical remission in adult patients with type 1 diabetes *Journal of Internal Medicine* 1999; 245: 155-162.
26. DCCT, Effect of intensive Therapy on Residual B-cell Function in Patients with Type 1 Diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Annals of Internal Medicine* 1998; 128(7): 517-523.
27. Krokowski M., Bodalski J., Zastosowanien insuliny w prewencji cukrzycy typu 1. *Diabetologia Polska* 1995; 2: 293.
28. Scholin A., Tornt C., Nystrom L., Berne C., Arnqvist H., Blohme G., Normal weight promotes remission and low number of islet antibodies prolong the duration of remission in type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 2004; 21(21): 447-455.
29. Couper J.J., Hudson I., Werther G.A., Warne G.L., Court J.M., Factors predicting residual B-cell function in the first year after diagnosis of childhood type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1991; 11(9-16).
30. Chase H.P., MacKenzie T.A., Burdick J., Fiallo-Scharer R., Walravens P., Redefining the clinical remission period in children with type 1 diabetes *Pediatric Diabetes* 2004; 5: 16-19.
31. Chloot N.C., Hanifi-Moghaddam P., Aabenhus-Andersent N., Alizadeh B.Z., Saha M.T., Knip M., Association of immune mediators at diagnosis of type 1 diabetes with later clinical remission. *Diabetic Medicine* 2007; 24: 512-520.
32. Muhammad B.J., Swift P.G.F., Raymond N.T., Botha J.L., Partial remission phase of diabetes in children younger than age 10 years. *Arch Dis Child* 1999; 80: 367-369.
33. Unger R.H., Grundy S., Hyperglycemia an inducer as well as consequence of impaired islet cell function and insulin resistance: implication for management of diabetes. *Diabetologia* 1985; 28: 119-121.
34. Rossetti L., Giaccari A., DeFronzo R., Glucose toxicity. *Diabetes Care* 1990; 13: 610-630.
35. Kim W.-H., Lee J.W., Suh Y.H. i wsp. , Exposure to Chronic High Glucose Induces B-Cell Apoptosis Through Decreased Interaction of Glucokinase With Mitochondria: Downregulation of Glucokinase in Pancreatic B-Cells. *Diabetes* 2005; 54: 2602-2611.

36. Han D., Yang B., Claycombe K.J., Yu S.-W., Kim E.-K., Glucotoxicity-induced apoptosis and suppression of cell proliferation in pancreatic beta-cells *The FASEB Journal* 2008; 22: 1095.
37. Garcia-Ocaña A., Alonso L.C., Glucose Mediated Regulation of Beta Cell Proliferation. *The Open Endocrinology Journal* 2010; 4: 55-65.
38. Brownlee M., The Pathobiology of Diabetic Complications. *Diabetes* 2005; 54(6): 1615-1625.
39. King G.L., Loeken M.R., Hyperglycemia-induced oxidative stress in diabetic complications. *Histochem Cell Biol* 2004(122): 333-338.
40. Araki E., Oyadomari S., Mori M., Impact of endoplasmic reticulum stress pathway on pancreatic beta-cells and diabetes mellitus. *Exp Biol Med* 2003; 228(10): 1213-1217.
41. Mirouze J., Selam J.L., Pham T.C., Sustained insulin-induced remissions of juvenile diabetes by means of an external artificial pancreas. *Diabetologia*, 1978, 14, 223. *Diabetologia* 1978; 14: 223.
42. Ali M.A., Dayan C.M., The importance of residual endogenous beta-cell preservation in type 1 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2009; 9: 248-253.
43. Lombardo F., Valenzise M., Wasniewska M., Two-year prospective evaluation of the factors affecting honeymoon frequency and duration in children with insulin dependent diabetes mellitus: the key role of age at diagnosis. *Diabetes Nutr. Metab.* 2002; 15: 246-251.
44. Bodalski J., Zamysłowska A., Andrzejewski W., Młynarski W., Stężenie peptydu-C a remisja kliniczna w pierwszym roku trwania klinicznie jawnej cukrzycy typu 1 u dzieci. *Przegl. Pediatr.* 2003; 33: 149-153.
45. Szadkowska A., Pietrzak I., Zmysłowska A., Bodalska-Lipińska J., Bodalski J., Wrażliwość na insulinę - znaczenie w remisji klinicznej cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży. *Przegl. Pediatr.* 2006; 36(3): 205-209.
46. Yki-Jarvinen H., Koivisto V., Natural course of insulin resistance in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 1986; 315: 224-230.
47. Hramiak I.M., Dupre J., Finegood D.T., Determinants of clinical remission in recent-onset IDDM. *Diabetes Care* 1993; 16: 125-132.
48. Dost A., Herbst A., Kintzel K. i wsp., Shorter Remission Period in Young Versus Older Children with Diabetes Mellitus Type 1. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: 33-37.

49. Holl R.W., Hecker W., Grabert M., Higher Insulin requirement in girls compared to boys: remission phase in 878 pediatric patients with IDDM. *Diabetologia* 1998; 41(S1): A249.
50. Böber E., Dündar B., Büyükgebiz A., Partial remission phase and metabolic control in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14(4): 435-41.
51. Schiffrin A., Suissa S., Weitzner G., Poussier P., Lalla D., Factors predicting course of beta-cell function in IDDM. *Diabetes Care* 1992; 15(8): 997-1001.
52. Niedźwiecki P., Kasprzak M., Uruska A. i wsp., Czynniki warunkujące wystąpienie i czas trwania częściowej remisji u chorych na cukrzycę typu 1. *Diabetol Prakt* 2009; 10(2): 49-57.
53. Martin S., Pawłowski B., Greulich B., Ziegler A.G., Mandrup-Polsen T., Mahon J., Natural Course of Remission in IDDM During 1st Yr after Diagnosis. *Diabetes Care* 1992; 15(no 1): 66-74.
54. Komulainen J., Lounamaa R., Knip M., Kaprio E.A., Akerblom H.K., Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is related to poor residual B cell function. *Arch Dis Child* 1996; 75: 410-415.
55. Örtqvist E., Falorni A., Scheynius A., Persson B., Lernmark Å., Age governs gender-dependent islet cell autoreactivity and predicts the clinical course in childhood IDDM. *Acta Paediatr* 1997; 86(11): 1166-71.
56. Sporna A., Uruski P., Pelczar A. i wsp., Lower initial HbA1c value predicts early beginning of partial remission phase in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Eur J Med Res* 2006; 11(Suppl II): 64.
57. Pilacinski S., Adler A.I., Zozulinska-Ziolkiewicz D., Gawrecki A., Wierusz-Wysocka B., Smoking and other factors associated with short-term partial remission of Type 1 diabetes in adults. *Diabet. Med.* 2012; 29: 464-469.
58. Hayes C., Kriska A., Role of Physical Activity in Diabetes Management and Prevention. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: S19-S23.
59. Goodyear L., Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annu. Rev. Med.* 1998; 49: 235-261.
60. Koivisto V.A., Leirisalo-Repo M., Ebeling P. i wsp., Seven Years of Remission in a Type 1 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 1993; 16(7): 990-995.
61. Fowler M.J., Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes* 2008 26(2): 77-82.

62. Fioretto P., Steffes M.W., Sutherland D.E., Mauer M., Sequential renal biopsies in insulin-independent diabetic patients: structural factors associated with clinical progression. *Kidney Int* 1995; 48(6): 1929-1935.
63. Fong D.S., Aiello L., Gardner T.W. i wsp. , Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl 1): S84-87.
64. Gross J.L., Azevedo M.J.d., Silveiro S.P., Canani L.H., Caramori M.L., Zelmanovitz T., Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005; 28(1): 164-176.
65. Vinik A., Park T.S., Stansberry K.B., Pittenger G.L., Diabetic neuropathies. *Diabetologia* 2000; 43: 957-973.
66. Karnafel W., Przewlekłe powikłania cukrzycy - patogeneza, implikacje kliniczne. *Przew Lek* 2000; 9: 61-68.
67. Frank R.N., Diabetic Retinopathy. *N Engl J Med* 2004; 350: 48-58.
68. Mirkiewicz-Sieradzka B., Cukrzycowa choroba oczu. W: Sieradzki J. *Cukrzyca*. Gdańsk 2006.
69. 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.
70. Tang S.C., Lai K.N., The pathogenic role of the renal proximal tubular cell in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(8): 3049-3056.
71. Vallon V., Thomson S.C., Renal Function in Diabetic Disease Models: The Tubular System in the Pathophysiology of the Diabetic Kidney. *Annu Rev Physiol* 2012; 74: 351-375.
72. Vergouwe Y., Soedamah-Muthu S.S., Zgibor J. i wsp. , Progression to microalbuminuria in type 1 diabetes: development and validation of a prediction rule. *Diabetologia* 2010; 53(2): 254-262.
73. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994; 37(3): 278-285.
74. Krolewski A.S., Warram J.H., Christlieb A.R., Busick E.J., Kahn C.R., The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med* 1985; 78(5): 785-794.
75. Weir M.R., Microalbuminuria and Cardiovascular Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(3): 581-590.
76. Stehouwer C.D.A., Smulders Y.M., Microalbuminuria and Risk for Cardiovascular Disease: Analysis of Potential Mechanisms. *JASN* 2006; 17(8): 2106-2111.



77. Mattock M.B., Barnes D.J., Viberti G.i wsp. , Microalbuminuria and Coronary Heart Disease in NIDDM. An incidence study. *Diabetes* 1998; 47: 1786-1792.
78. Ninomiya T., Perkovic V., Galan B.E.d.i wsp. , Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(8): 1813-1821.
79. Czupryniak L., *Neuropatia cukrzycowa, w Wielka Interna. Diabetologia pod red. Dariusza Moczulskiego* 2010: Warszawa. p. 148-157.
80. Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L.i wsp. , The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993; 43(4): 817-824.
81. Dyck P.J., Litchy W.J., Lehman K.A., Hokanson J.L., Low P.A., O'Brien P.C., Variables influencing neuropathic endpoints: the Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology* 1995; 45(6): 1115-1121.
82. Edwards J.L., Vincent A.M., Cheng H.T., Feldman E.L., Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther* 2008; 120(1): 1-34.
83. Mitchell B.D., Hawthorne V.M., Vinik A.I., Cigarette smoking and neuropathy in diabetic patients. *Diabetes Care* 1990 13(4): 434-437.
84. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2013. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Klin* 2013; 2(Supl A).
85. Wierusz-Wysocka B., Związki patogenetyczne między mikro i makroangiopatią cukrzycową. Część II. Nowe spojrzenie na patogenezę makroangiopatii cukrzycowej. *Diabetol Prakt* 2009; 10(5): 173-179.
86. Krolewski A.S., Kosinski E.J., Warram J.H.i wsp. , Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987; 59(8): 750-755.
87. Steffes M.W., Sibley S., Jackson M., Thomas W., B-cell Function and Development of Diabetes-Related Complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2003; 26(no 3): 832-836.
88. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B., 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.

89. Dincçag N., Satman I., Ozer E., Karsidag K., Yilmaz M., Evaluation of Clinical Remission in IDDM Patients Treated with Intravenous Insulin at Onset: Three years follow-up results. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 1998; 4: 213-219.
90. Piłaciński S., Zozulińska D., Uruska A., Sporna A., Uruski P., Factors predicting long partial remission of new onset type 1 diabetes. *Diaetologia* 2007; Suppl 1: 997.
91. Uruska A., Araszkievicz A., Insulinoopornosc w cukrzycy typu 1. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2009; 15(2): 119-123.
92. Cleland S.J., Fisher B.M., Colhoun H.M., Sattar N., Petrie J.R., Insulin resistance in type 1 diabetes: what is 'double diabetes' and what are the risks? *Diabetologia* 2013; 56(7): 1462-70.
93. Barrera J.R., Jimeno C.A., Paz-Pacheco E., Insulin Resistance among Adults with Type 1 Diabetes Mellitus at the Philippine General Hospital. *Diabetes Metab* 2013; 4(10): 315.
94. Pacuda P., Badanie insulino-wrażliwości metoda klamry metabolicznej u chorych ze świeżo wykrytą cukrzycą. *Pol Arch Med Wewn* 2001; 106(2): 647-655.
95. LaPorte R.E., Dorman J.S., Tajima N., Pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus morbidity and mortality study: Physical activity and diabetic complications. *Pediatrics* 1986; 78: 1027-1033.
96. Donaghue K.C., Craig M.E., Chan A.K. i wsp. , Prevalence of diabetes complications 6 years after diagnosis in an incident of childhood diabetes. *Diabet Med* 2005; 22: 711-718.
97. Rosenstock J., Raskin P., Diabetes and its complications: blood glucose control vs. Genetic susceptibility. *Diabet Metab Rev* 1988; 4: 417-435.
98. The DCCT Research Group, The Relationship of Glycemic Exposure (HbA1c) to the Risk of Development and Progression of Retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial *Diabetes* 1995; 44(8): 968-983.
99. Kilpatrick E.S., Rigby A.S., Atkin S.L., 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.
100. Albers J.W., Herman W.H., Pop-Busui R. i wsp. , 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.

101. Araszkiwicz A., Naskręt D., Niedźwiecki P., Samborski P., Wierusz-Wysocka B., Zozulińska-Ziółkiewicz D., Increased accumulation of skin advanced glycation end products is associated with microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(8): 837-842.
102. Genuth S., Insights from the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study on the use of intensive glycemetic treatment to reduce the risk of complications of type 1 diabetes. *Endocr Pract* 2006; 12(Suppl 1): 34-41.
103. Ceriello A., The Hyperglycemia-Induced Metabolic Memory: The New Challenge for the Prevention of CVD in Diabetes. *Rev Esp Cardiol* 2008; 8(Suppl C): 11-17.
104. Chaturvedi N., Stephenson J.M., Fuller J.H., The relationship between smoking and microvascular complications in the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetes Care* 1995; 18(6): 785-792.
105. Moy C.S., LaPorte R.E., Dorman J.S. i wsp. , Insulin-dependent diabetes mellitus mortality. The risk of cigarette smoking. *Circulation* 1990; 82(1): 37-43.
106. Haroun M.K., Jaar B.G., Hoffman S.C., Comstock G.W., Klag M.J., Coresh J., Risk Factors for Chronic Kidney Disease: A Prospective Study of 23,534 Men and Women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2934–2941.
107. Kaleta D., Korytkowski P., Makowiec-Dąbrowska T., Palenie papierosów w populacji osób czynnych zawodowo. *Med Pr* 2013; 64(3) 2013; 64(3): 359-371.
108. Ekstrand A.V., Groop P.H., Gronhagen-Riska C., Insulin resistance precedes microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(12): 3079-3083.
109. 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.
110. Orchard T.J., Olson J.C., Erbey J.R. i wsp. , 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.
111. Thorn L.M., Forsblom C., Fagerudd J. i wsp. , Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemetic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care* 2005; 28(8): 2019-2024.

112. Martin F.I., Stocks A.E., Insulin sensitivity and vascular disease in insulin-dependent diabetics. *Br Med J* 1968 2(5597): 81-82.
113. Tang J., Kern T.S., Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2011; 30(5): 343-358.
114. Mora C., Navarro J.F., Inflammation and Diabetic Nephropathy. *Curr Diab Rep* 2006; 6(6): 463-468.
115. Lim A.K.H., Tesch G.H., Inflammation in Diabetic Nephropathy. *Mediat Inflamm* 2012; Article ID 146154.
116. Tong P.C., Lee K.-F., So W.-Y. i wsp. , White blood cell count is associated with macro- and microvascular complications in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 216-222.
117. Brown D.W., Giles W.H., Croft J.B., White blood cell count: an independent predictor of coronary heart disease mortality among a national cohort. *J Clin Epidemiol* 2001; 54(3): 316-322.
118. Noto D., Barbagallo C.M., Cavera G. i wsp. , Leukocyte count, diabetes mellitus and age are strong predictors of stroke in a rural population in southern Italy: an 8-year follow-up. *Atherosclerosis* 2001; 157(1): 225-231.
119. Bartlett E.E., Historical glimpses of patient education in the United States. *Patient Educ Couns* 1986; 8(2): 135-149.
120. Adili F., Larijani B., Haghghatpanah M., Diabetic patients: Psychological aspects. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1084: 329-349.
121. Rubin R.R., Peyrot M., Saudek C.D., Effect of Diabetes Education on Self-Care, Metabolic Control, and Emotional Well-Being. *Diabetes Care* 1989; 12(10): 673-679
122. DCCT Research Group: Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994; 125: 177-188.
123. Sberna P., Valentini U., Cimino A. i wsp. , Residual B-cell function in insulin-dependent (type 1) diabetics with and without retinopathy *Acta diabetol* 1986; 23: 339-344.
124. Subhan S.S., Bhuiyan Z.I., Akter K., Goswami M.K., Rahman H.S., Ali L., Relation between insulin secretory capacity and microangiopathy in young diabetic patients in Bangladesh *Mymensingh Med J* 2007; 16(1): 1-6.

125. Forst T., DufayetDeLaTour D., Kunt T.i wsp. , Effects of proinsulin C-peptide on nitric oxide, microvascular blood fow and erythrocyte Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase activity in diabetes mellitus type I. Clin Sci 2000; 98: 283-290.
126. Chakrabarti S., Khan Z.A., Cukiernik M., Zhang W.,Sima A.A.F., C-peptide and Retinal Microangiopathy in Diabetes. Experimental Diab Res 2004; 5: 91-96.
127. Keen H., Lee E.T., Russell D., Miki E., Bennett P.H.,Lu M., The appearance of retinopathy and progression to proliferative retinopathy: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. Diabetologia 2001; 44(Suppl2): S22-30.

## 8. Streszczenie

W naturalnej historii cukrzycy typu 1 u części pacjentów dochodzi do rozwoju częściowej remisji choroby. Zachowanie resztkowej sekrecji insuliny wpływa na poprawę wyrównania metabolicznego, poprawę jakości życia oraz mniejszą częstość ostrych powikłań.

Celem pracy jest ocena wpływu wystąpienia i czasu trwania okresu częściowej remisji oraz wybranych wykładników kontroli metabolicznej na rozwój przewlekłych powikłań u młodych dorosłych z typem 1 cukrzycy.

Do badania włączono 240 kolejnych osób, w tym 77 kobiet i 143 mężczyzn, hospitalizowanych z powodu nowo rozpoznanej cukrzycy typu 1 w Klinice Chorób Wewnętrznych i Diabetologii w latach 2004-2007. Ostatecznie obserwacją prospektywną objęto 220 pacjentów, spośród których do analizy występowania punktów końcowych włączono 81 pacjentów.

Remisję kliniczną definiowano jako czas w którym osiągnięto wartość hemoglobiny glikowanej HbA1c <6.5%, dawkę dobową egzogennej insuliny poniżej 0.3 j/kg masy ciała oraz stężenie peptydu C w surowicy powyżej >0.5 ng/ml. Remisja występowała w grupie 53 pacjentów (66% badanej grupy). Remisja nie wystąpiła u 28 osób (35% badanej grupy). Pacjentów podzielono na grupę w której występowała remisja i grupę bez remisji.

Po 7 latach obserwacji oceniono występowanie przewlekłych powikłań cukrzycy o charakterze mikroangiopatii: retinopatii (18.5%), cukrzycowej choroby nerek (1.2%) i neuropatii cukrzycowej (8.6%). Przy rozpoznaniu cukrzycy pacjenci z mikroangiopatią charakteryzowali się: większą dobową dawką insuliny [0.3 (0.2-0.4) vs 0.2 (0.1-0.3) j/kg m.c./dobę, p=0.02], wyższymi wartościami glikemii na czczo [150 (130-190) vs 122 (106-153) mg/dl, p=0.006] i glikemii po posiłkowej [212 (169-269) vs 156 (137-190) mg/dl, p=0.009].

Podczas oceny końcowej, grupa z przewlekłymi powikłaniami charakteryzowała się rzadszym występowaniem okresu remisji [23.5 vs 76.6 % ,  $p < 0.0001$ ] oraz krótszym czasem jej trwania [423 (258-1627) vs 535.6 (140-566) dni,  $p = 0.0004$ ]. Ponadto osoby z mikroangiopatią charakteryzowały się większą dobową dawką insuliny [0.5 (0.4-0.7) vs 0.4 (0.3-0.5) j/kg m.c.,  $p = 0.01$ ], wyższą wartością HbA1c [7.9 (7-9.1) vs 6.7 (6.2-7.4) %,  $p = 0.009$ ] oraz niższą wartością GDR [3.2 (3-4.8) vs 6.2 (4.3-7.0) mg/kg m.c./min,  $p = 0.03$ ].

W grupie w której nie występowała remisja stwierdzono częstsze występowanie powikłań mikroangiopatycznych (46.4 vs 7.6%;  $p = 0.00009$ ), częstsze występowanie retinopatii (42.8 vs 5.7%;  $p = 0.00004$ ) oraz neuropatii (21.4 vs 1.9%;  $p = 0.006$ ). W analizie regresji jednoczynnikowej wykazano istotny związek braku wystąpienia okresu remisji z obecnością powikłań mikroangiopatycznych (OR: 10.6 95%CI: 2.94-38.22;  $p = 0.002$ ). W modelu regresji proporcjonalnego hazardu Coxa, w którym uwzględniono istotne klinicznie parametry, oceniane przy rozpoznaniu cukrzycy (obecność kwasicy ketonowej, wartość HbA1c, palenie papierosów przy rozpoznaniu cukrzycy) oraz wystąpienie remisji, wykazano istotny wpływ braku wystąpienia remisji na rozwinięcie przewlekłych powikłań cukrzycy [HR: 3.65 (95%CI 1.23-4.56),  $p = 0.04$ ].

Na podstawie uzyskanych wyników wysunięto wnioski:

1. U prawie 70% młodych dorosłych z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1, leczonych od początku metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii, możliwe jest uzyskanie częściowej remisji schorzenia.
2. U osób z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 należy promować zachowania zdrowotne zwiększające szansę na wejście w okres remisji, gdyż jej wystąpienie zmniejsza szansę na rozwój powikłań mikroangiopatycznych.

3. Dla losów pacjenta z nowo wykrytą cukrzycą typu 1, w aspekcie ryzyka rozwoju mikroangiopatii, istotne znaczenie ma fakt wystąpienia, a nie czas trwania częściowej remisji choroby.
4. Uzyskane wyniki wskazują na potrzebę dalszych badań i kontynuację obserwacji ocenianej grupy w temacie wpływu wystąpienia częściowej remisji cukrzycy typu 1 na dalsze losy chorego.



## 9. Abstract

### **Influence of occurrence and duration of partial remission on development of chronic complications in patients with type 1 diabetes.**

Partial clinical remission is common in the initial course of type 1 diabetes. In this phase of disease substantial insulin secretion contributes to good metabolic control and low incidence of acute complications.

Aim of the study was to determine the association between presence of partial remission and occurrence of chronic complications of type 1 diabetes.

240 consecutive patients (77 women, 143 men), hospitalized with newly diagnosed type 1 diabetes in the Department of Internal Medicine and Diabetology in 2004-2007 were asked to participate. Of these, 220 were included in the study. 133 of patients completed prospective follow-up. Finally, data of 81 patients were included into endpoint analysis.

Clinical remission was defined as time in which all of the following criteria were met: HbA1c below 6.5 % , dose of exogenous insulin below 0.3 U / kg body weight and serum C-peptide concentration above 0.5 ng / ml. Remission was observed in 53 patients (66%). 28 patients (35%) were non-remitters. Patients were divided into those who were in remission (53 patients; 66%) at any time during follow-up (remitters) and non-remitters (28 patients; 35%). At 7 years of follow-up occurrence of chronic microvascular complications of diabetes (retinopathy, diabetic kidney disease and neuropathy) was evaluated.

At diagnosis of diabetes patients with microangiopathy were characterized by higher daily dose of insulin [[0.3 (0.2-0.4) vs 0.2 (0.1-0.3) U/kg body weight/day, p=0.02], higher values of fasting plasma glucose [150 (130-190) vs 122 (106-153) mg/dl, p=0.006] and prandial glycemia [212 (169-269) vs 156 (137-190) mg/dl, p=0.009].

During the final evaluation, a group of chronic complications was characterized by a lower incidence of remission period [23.5 vs 76.6 % , p<0.0001] and the shorter its duration [423 (258-1627) vs 535.6 (140-566) days, p=0.0004]. In addition, people with microangiopathy

were characterized by: a higher daily dose of insulin [0.5 (0.4-0.7) vs 0.4 (0.3-0.5) U/kg body weight,  $p=0.01$ ], higher HbA1c level [7.9 (7-9.1) vs 6.7 (6.2-7.4) %,  $p=0.009$ ] and lower GDR [3.2 (3-4.8) vs 6.2 (4.3-7.0) mg/kg body weight/min,  $p=0.03$ ].

In non-remitters group higher incidence of at least one microvascular complication (46.4 vs. 7.6%,  $p < 0.0001$ ), higher incidence of retinopathy (42.8 vs. 5.7%,  $p < 0.0001$ ), and neuropathy (21.4 vs 1.9 %,  $p=0.006$  ) was found. In univariate logistic regression, significant association was found between absence of remission and occurrence of at least one microvascular complication (OR: 10.6, 95%CI: 2.94-38.22,  $p=0.002$ ). In the Cox proportional hazards regression model that included clinically significant parameters at diagnosis (presence of ketoacidosis, cigarette smoking and HbA1c value) as covariates, absence of remission was associated with occurrence of chronic complications of diabetes at 7 years [HR: 3.65 (95 % CI 1.23-4.56),  $p = 0.04$  ].

#### Conclusions:

1. Nearly 70% of young adults with newly diagnosed type 1 diabetes treated from the beginning with intensive functional insulin therapy, develops a partial remission of the disease.
2. In people with newly diagnosed type 1 diabetes, healthy behaviors which increases chance to enter a period of remission, should be promoted, because remission reduces the chance of development of microvascular complications.
3. For the patient with newly diagnosed type 1 diabetes, in terms of the risk of developing microvascular complications, occurrence, not the duration of partial remission is important.
4. For better analyze of the influence of remission on the fate of the patients with type 1 diabetes, further research and observation is needed.

## 10. Spis tabel i rycin

**Tabela 1.** Charakterystyka kliniczna grupy badanej.

**Tabela 2.** Porównanie grupy bez remisji i z remisją - przy rozpoznaniu cukrzycy.

**Tabela 3a.** Porównanie grupy bez remisji i z remisją – podczas oceny powikłań.

**Tabela 3b.** Porównanie wybranych wyników badań laboratoryjnych w grupie bez remisji i z remisją – podczas oceny powikłań.

**Tabela 4.** Porównanie grupy z remisją poniżej 1 roku i powyżej 1 roku - przy rozpoznaniu cukrzycy.

**Tabela 5a.** Porównanie grupy z remisją poniżej 1 roku i powyżej 1 roku - podczas oceny powikłań.

**Tabela 5b.** Porównanie wyników badań laboratoryjnych w grupie z remisją poniżej 1 roku i powyżej 1 roku - podczas oceny powikłań.

**Tabela 6.** Występowanie przewlekłych powikłań cukrzycy przy ocenie końcowej.

**Tabela 7.** Porównanie grupy z powikłaniami i bez powikłań cukrzycy – przy rozpoznaniu cukrzycy.

**Tabela 8a.** Porównanie grupy z powikłaniami i bez powikłań cukrzycy – podczas oceny powikłań.

**Tabela 8b.** Porównanie wyników badań laboratoryjnych w grupie z powikłaniami i bez powikłań cukrzycy – podczas oceny powikłań.

**Tabela 9.** Porównanie występowania przewlekłych powikłań cukrzycy w grupie w której wystąpiła remisja i w grupie bez remisji.

**Tabela 10.** Porównanie występowania przewlekłych powikłań cukrzycy w grupie z remisją powyżej i poniżej jednego roku.

**Tabela 11.** Związek wybranych czynników ocenianych przy rozpoznaniu cukrzycy z występowaniem przewlekłych powikłań cukrzycy.

**Tabela 12a.** Związek wybranych czynników ocenianych na końcu badania z występowaniem przewlekłych powikłań cukrzycy.

**Tabela 12b.** Związek wybranych wyników badań laboratoryjnych z występowaniem przewlekłych powikłań cukrzycy ocenianych na końcu badania.

**Rycina 1.** Schemat badania

**Rycina 2.** Wpływ braku remisji oraz wybranych parametrów na wystąpienie przewlekłych powikłań cukrzycy.

**Rycina 3.** Wpływ czasu trwania remisji oraz wybranych parametrów na wystąpienie przewlekłych powikłań cukrzycy.

## 11. 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 na 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) - pogrubienie siatkówki lub obecność wysięków twardych w odległości 1 DD od dołka

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

<b>Stadium</b>	<b>Opis</b>	<b>Wskaźnik filtracji kłębkowej(GFR) [ml/min/1.73m<sup>2</sup>]</b>
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	Wydalanie albumin [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. Zawód wykonywany.....

praca fizyczna       praca umysłowa       rencista       bezrobotny

2. Wykształcenie:  podstawowe       zawodowe       średnie       student       wyższe

3. Miejsce zamieszkania       wieś       miasto poniżej 100tys mieszkańców

miasto 100-500tys mieszkańców       miasto powyżej 500tys mieszkańców

4. Czas trwania cukrzycy (lub data rozpoznania) .....

5. Czy w ostatnich 3 miesiącach występowały u Pani/Pana niedocukrzenia ?

kilka razy dziennie       codziennie       raz w tygodniu       raz w miesiącu

rzadziej niż raz w miesiącu       inna częstotliwość (jaka?) .....

6. Czy od początku trwania choroby występowało kiedykolwiek niedocukrzenie z utratą przytomności :  nie       tak      jeśli TAK to ile razy .....

7. Jeśli mam niedocukrzenie, to odczuwam jego objawy       tak       nie

Odczuwam objawy niedocukrzenia, jeśli cukier jest poniżej ..... mg/dl

8. Czy prowadzi Pani/Pan regularnie dzienniczek samokontroli (wpis pomiarów i dawek insuliny z każdego dnia)?       tak       nie

Jeśli **nie** to dlaczego ? .....

9. Ile razy dziennie (prosimy o szczerą!!!) kontroluje Pani/Pan wartość cukru we krwi ?

.....

Ile razy na miesiąc kontroluje Pani/Pan cukier w nocy (między godziną 2:00 a 4:00)?

.....

10. Czy okresowo kontroluje Pani/Pan cukier 2 godziny po posiłku?       tak       nie

ile razy na dzień .....

11. Czy występują zaburzenia czucia w obrębie stóp       tak       nie

12. Czy występuje drętwienie, pieczenie, mrowienie **stóp**  tak  nie
13. Czy występuje drętwienie, pieczenie, mrowienie **rąk**  tak  nie
14. Czy występują bóle podudzi  tak  nie
15. Czy występują bóle stóp  tak  nie
16. Występowanie dolegliwości bólowych kończyn w godzinach nocnych  tak  nie
17. Występowanie dolegliwości bólowych kończyn w trakcie wysiłku fizycznego  tak  nie
18. Czy występuje uczucie szybkiej pracy serca  tak  nie
19. Czy występują: Biegunki  tak  nie Zaparcia  tak  nie
20. Czy występuje nietrzymanie stolca  tak  nie
21. Czy występuje nietrzymanie moczu  tak  nie
22. Czy występują zaburzenia potencji  tak  nie  nie dotyczy
23. Czy występuje nadmierna potliwość  tak  nie
24. Czy występuje nadmierna suchość skóry  tak  nie

jeśli tak to w jakich okolicach ciała .....

25. Czy występują zawroty głowy, osłabienie lub zaburzenia widzenia po szybkiej zmianie pozycji ciała z siedzącej lub leżącej na stojącą?  tak  nie
26. Czy pali Pani/Pan papierosy ?  tak  nie

NIE pale od ....lat; paliłam/am .....sztuk/dzień; przez .... lat

jeśli TAK to od kiedy: ..... , ile sztuk na dzień .....

27. Czy pije Pani/Pan alkohol ?  wcale  1 x miesiąc  1 x tydz  
 2 x tydz  powyżej 3x tydz

Jaki alkohol: ..... Ilość .....



28. Czy stosuje Pani/Pan dietę cukrzycową ? (tzn. z ograniczeniem cukrów prostych) - prosimy o szczerą !!  tak  nie

29. Jak często spożywa Pani/Pan mięso:

codziennie,  6 dni w tygodniu,  rzadziej niż 6 dni w tygodniu,  wcale

30. Jak często spożywa Pani/Pan ryby:

codziennie,  kilka razy w tygodniu,  raz w tygodniu,  wcale

31. Czy spożywa Pani/Pan białe pieczywo:  tak  nie

32. Czy stosuje Pani/Pan wysiłek fizyczny ?

- w miejscu pracy  tak  nie
- poza miejscem pracy  tak  nie
- uprawiany sport  tak  nie

Jeśli TAK to jaki .....

regularnie - ile razy/tydzień ..... ?  nieregularnie

33. Kiedy ostatnio była Pani/Pan w szpitalu ? ..... rok

34. Ile razy był(a) Pan(i) w szpitalu od rozpoznania cukrzycy ? .....

Ile razy był(a) Pan(i) w szpitalu z **powodu cukrzycy** od rozpoznania cukrzycy ? .....

35. Czy był(a) Pan(i) w szpitalu z **powodu kwasicy ketonowej** ?  tak  nie

36. Czy ktoś w rodzinie choruje na cukrzycę:  NIE WIEM

typ 1 cukrzycy –  tak  nie typ 2 cukrzycy -  tak  nie

jeśli tak, to kto: .....

37. Ile jednostek insuliny Pani/Pan sobie podaje:

**Baza:** nazwa:.....

dawka: rano..... j. wieczorem.....j., (trzecia dawka bazy? .....j.)

**Insulina okołopożytkowa:** nazwa:.....

Do posiłków: śniadanie .....j. na 1WW, obiad .....j. na 1WW, kolacja .....j. na 1 WW

**ile jednostek insuliny krótkodziałającej podaje sobie Pani/Pan **W SUMIE** na dobę? .....j.**

**POMPA OSOBISTA (wlew podstawowy):**.....j/dobę

38. Leki stosowane przed rozpoczęciem hospitalizacji (proszę wymienić):

.....  
.....

39. Czy rozpoznano u Pani/Pana

Chorobę tarczycy  tak  nie

inne choroby – jakie? .....

40. Ile godzin snu ma Pan(i) w ciągu doby? .....

O której godzinie zwykle Pan(i) zasypia? .....

41. Czy często zdarza się Panu/Pani, wysoki poziom glukozy rano (po obudzeniu, przed śniadaniem) pomimo tego, że w nocy nie było niedocukrzenia?  tak  nie

42. **DOTYCZY KOBIET:**

Liczba porodów....., masa urodzeniowa dzieci.....

Czy stosuje Pani środki antykoncepcyjne?  tak  nie