

Paweł Niedźwiecki, Stanisław Piłaciński, Aleksandra Uruska, Paweł Uruski,
Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz, Bogna Wierusz-Wysocka

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Wpływ wybranych markerów reakcji zapalnej na wystąpienie i czas trwania częściowej remisji cukrzycy typu 1

Influence of selected inflammatory markers on occurrence and duration of partial remission in patients with type 1 diabetes

STRESZCZENIE

WSTĘP. Celem badania była ocena wpływu wybranych markerów reakcji zapalnej na wystąpienie i czas trwania remisji w cukrzycy typu 1.

MATERIAŁ I METODY. W badaniu uczestniczyło 224 pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1. Częściową remisję choroby definiowano jako: HbA_{1c} poniżej 7%, dobowe zapotrzebowanie na egzogenną insulinę poniżej 0,5 j./kg masy ciała i stężenie peptydu C powyżej 0,5 ng/ml. Wystąpienie i czas trwania remisji określono na podstawie regularnej kontroli w poradni diabetologicznej. Pacjentów podzielono na podstawie występowania remisji i czasu jej trwania (poniżej i powyżej roku). W analizie uwzględniono: liczbę białych krwinek (WBC), stężenie białka C-reaktywnego (CRP), odczyn opadania krwinek czerwonych (ESR) i stężenie mieloperoksydazy (MPO) w surowicy.

WYNIKI. U 175 pacjentów wystąpiła częściowa remisja. U osób z remisją stwierdzono niższe wartości WBC ($6,2 \pm 1,4$ v. $7,1 \pm 2,7$ 10^3 /ul; $p < 0,03$) i ESR

($5,1 \pm 3,3$ v. $8,3 \pm 12,2$ mm/h; $p < 0,02$). Pacjenci z krótszym czasem trwania remisji mieli wyższe stężenie w surowicy MPO ($250,6 \pm 139,5$ v. $163,9 \pm 82,7$ ng/ml; $p = 0,008$) niż osoby z remisją trwającą powyżej roku. W analizie regresji logistycznej wykazano istotny związek między stężeniem MPO a czasem trwania remisji (OR = 0,34, 95% CI: 0,12–0,94; $p < 0,03$). **WNIOSKI.** Proces zapalny istotnie wpływa na wystąpienie i czas trwania remisji u chorych na cukrzycę typu 1. Mieloperoksydaza wydaje się być prognostycznym markerem czasu trwania remisji. Im wyższe stężenie MPO, tym krótszy czas trwania remisji w cukrzycy typu 1. (Diabet. Prakt. 2010; 11, 3: 94–100)

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, remisja, mieloperoksydaza, proces zapalny

ABSTRACT

INTRODUCTION. Aim of the study was to assess the influence of selected inflammatory markers on occurrence and duration of remission in type 1 diabetes. **MATERIAL AND METHODS.** 224 patients with newly diagnosed type 1 diabetes were qualified to the study. Partial remission was defined as HbA_{1c} below 7% and daily exogenous insulin requirement below 0.5 U/kg and positive C-peptide level. The occurrence and duration of remission was assessed during regular visits in out-patient clinic. We divided patients according to occurrence of remission and its duration (above and below 1 year). The following inflamma-

Adres do korespondencji: dr n. med. Paweł Niedźwiecki
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii UM,
Szpital im. Franciszka Raszei
ul. Mickiewicza 2, 60-834 Poznań
tel.: (61) 848 10 11 w. 370
faks: (61) 847 45 79
e-mail: niedzwiecki.pawel@gmail.com
Diabetologia Praktyczna 2010, tom 11, 3: 94-100
Copyright © Via Medica
Nadesłano: 10.06.2010 Przyjęto do druku: 29.06.2010

tory markers were taken into account: white blood cell count (WBC), serum C-reactive protein concentration (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and concentration of serum myeloperoxidase (MPO). RESULTS. 175 patients achieved partial remission. When compared with patients who did not experience remission remittents showed lower WBC (6.2 ± 1.4 v. 7.1 ± 2.7 $10^3/\mu\text{l}$; $p < 0.03$) and ESR (5.1 ± 3.3 v. 8.3 ± 12.2 mm/h; $p < 0.02$). Patients with shorter duration of remission had higher serum MPO level (250.6 ± 139.5 v. 163.9 ± 82.7 ng/ml; $p = 0.008$). Using logistic regression, significant association between serum MPO level (OR = 0.34, 95% CI: 0.12–0.94; $p < 0.03$) and duration of remission was found. CONCLUSIONS. The results of this study show that inflammatory process influences occurrence and duration of remission in patients with type 1 diabetes. MPO seems to be a prognostic marker of duration of remission. The higher serum concentration of the MPO, the shorter duration of remission in patients with type 1 diabetes. (Diabet. Prakt. 2010; 11, 3: 94–100)

Key words: myeloperoxidase, inflammation, remission, diabetes

Wstęp

W naturalnym przebiegu cukrzycy typu 1 stopniowo dochodzi do destrukcji komórek β . Zjawisko to jest uwarunkowane czynnikami genetycznymi, środowiskowymi, a także immunologicznymi [1].

U wielu pacjentów wkrótce po rozpoznaniu cukrzycy typu 1 i rozpoczęciu substytucji insuliny dochodzi do poprawy strukturalno-funkcjonalnej komórek β i w następstwie — do zmniejszenia się zapotrzebowania na egzogenną insulinę [2]. Zjawisko to jest określane mianem częściowej remisji choroby. Remisja cukrzycy typu 1 nie jest jednoznacznie definiowana w piśmiennictwie. W większości publikacji remisję określa się na podstawie dobowego zapotrzebowania na insulinę, odsetka hemoglobiny glikowanej i stężenia peptydu C [3–6].

Remisja jest okresem niezwykle pożądanym w cukrzycy typu 1. Wpływa ona korzystnie na wyrównanie metaboliczne choroby, zmniejsza ryzyko hipoglikemii i poprawia jakość życia, a także może prowadzić do redukcji ryzyka rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy dzięki zachowaniu resztkowego wydzielania insuliny [7].

Chociaż od pierwszej wzmianki o występowaniu zjawiska remisji w cukrzycy typu 1 minęło już

ponad 40 lat, nadal nie poznano dokładnej etiologii tego zjawiska [8]. Wydaje się, że jest ono ściśle związane z czynnikami, które wpływają na zwiększoną odnowę komórek β lub ich destrukcję. Jednym z takich czynników jest stan zapalny i stres oksydacyjny. Choć jest znana zależność między procesem zapalnym a rozwojem przewlekłych powikłań cukrzycy [9–14], wpływ wymienionych czynników na wystąpienie i czas trwania okresu remisji nadal nie jest dostatecznie poznany.

Wśród markerów stanu zapalnego najpowszechniej ocenia się: odczyn opadania krwinek czerwonych (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*), stężenie w surowicy białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), a także liczbę białych krwinek (WBC, *white blood cells*). Poza tradycyjnymi markerami stanu zapalnego na szczególną uwagę zasługują enzym mieloperoksydaza (MPO), uwalniany przez neutrofile i monocyty podczas aktywacji komórek zapalnych. Uczestniczy on w produkcji kwasu podchlorowego, a także wykazuje aktywność peroksydazy i utlenia wiele substancji organicznych [12, 15, 16]. Mieloperoksydaza nasila stres oksydacyjny, prowadząc do uszkodzenia tkanek, a także inicjuje oraz podtrzymuje ostry i przewlekły stan zapalny [17–19]. Może zatem być markerem łączącym proces zapalny i stres oksydacyjny.

Celem niniejszej pracy jest ocena związku między wybranymi markerami reakcji zapalnej a wystąpieniem i czasem trwania remisji.

Materiał i metody

Badaniem objęto 558 osób z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1, hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego (UM) w Poznaniu w latach 1995–2007. Kryteria włączenia do badania stanowiły:

- nowo rozpoznana cukrzyca typu 1;
- rasa kaukaska;
- zgoda na udział w badaniu.

Z tej grupy wykluczono 123 pacjentów w wieku powyżej 35 lat, z wykładnikami klinicznymi i laboratoryjnymi ostrego stanu zapalnego (stężenie w surowicy CRP > 10 mg/l, leukocytoza $> 15 \times 10^9/\text{l}$; ESR > 30 mm/h), z wartością hematokrytu (HCT) poniżej 30%; z chorobami przewlekłymi w wywiadzie (astma oskrzelowa, choroby nowotworowe, choroby wątroby) oraz innymi schorzeniami autoimmunologicznymi.

Z badania wykluczono 211 pacjentów z powodu niekompletnej dokumentacji medycznej oraz nieregularnego zgłaszania się na wizyty kontrolne w Poradni Diabetologicznej działającej przy Klinice.

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy w trakcie pierwszej hospitalizacji (średnia \pm SD lub wartość liczbowa)

Liczba	224
Płeć (K/M)	87/137
Wiek (lata)	24,6 \pm 5,1
BMI [kg/m ²]	20,9 \pm 4,3
SBP [mm Hg]	116,4 \pm 10,6
DBP [mm Hg]	75,4 \pm 8,2
HbA _{1c} (%)	10,4 \pm 3,2
Peptyd C [ng/ml]	0,76 \pm 0,57
FPG [mg/dl]	135,8 \pm 38,2
PPG [mg/dl]	180,2 \pm 64,7
Glikemia przy rozpoznaniu cukrzycy [mg/dl]	453,2 \pm 152,0
TC [mg/dl]	181,8 \pm 48,5
HDL-C [mg/dl]	48,2 \pm 14,7
LDL-C [mg/dl]	114,3 \pm 37,4
TG [mg/dl]	133,1 \pm 121,3
ESR [mm/h]	5,9 \pm 6,7
CRP [mg/l]	1,5 \pm 2,9
WBC [$\times 10^9/l$]	6,4 \pm 1,8
MPO [ng/ml]	192,5 \pm 110,9

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; HbA_{1c} — hemoglobina glikowana; FPG (*fasting plasma glucose*) — glikemia na czczo; PPG (*postprandial plasma glucose*) — glikemia 2 godz. po posiłku; TC — cholesterol całkowity; HDL-C — cholesterol frakcji HDL; LDL-C — cholesterol frakcji LDL; TG — triglicerydy; ESR (*erythrocyte sedimentation rate*) — odczyn opadania krwinek czerwonych; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; WBC (*white blood cells*) — liczba leukocytów; MPO — mieloperoksydaza

Ostatecznie do analizy włączono 224 pacjentów (87 kobiet i 137 mężczyzn).

Wszyscy pacjenci z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 byli edukowani i leczeni metodą intensywnej insulinoterapii czynnościowej. Program edukacyjny obejmował ogólne wiadomości o cukrzycy, zasady intensywnej insulinoterapii z nauką samodzielnego modyfikowania dawek szybko działających preparatów insuliny podawanych przed posiłkami, w zależności od glikemii przed posiłkiem, ilości spożywanych węglowodanów oraz planowanej aktywności fizycznej. Ponadto w trakcie pierwszej hospitalizacji motywowano pacjentów do przestrzegania zaleceń oraz otaczano opieką psychologa klinicznego w celu ułatwienia akceptacji choroby. Wstępna edukacja trwała co najmniej 5 dni i była prowadzona przez wykwalifikowany zespół terapeutyczny składający się z lekarza, pielęgniarki i dietetyka.

Wszyscy pacjenci po zakończonej hospitalizacji pozostawali pod regularną opieką Poradni Diabetologicznej działającej przy Klinice Chorób Wewnętrznych i Diabetologii UM w Poznaniu.

Pierwszy etap badań obejmował okres hospitalizacji przy rozpoznaniu choroby, podczas której oceniano: czynniki antropometryczne, morfologię krwi, 7-punktowy profil glikemii, HbA_{1c}, lipidogram i markery reakcji zapalnej (ESR, CRP, MPO). Charak-

terystrykę pacjentów przy przyjęciu do szpitala przedstawiono w tabeli 1.

Trzy miesiące po zakończonej hospitalizacji w Poradni Diabetologicznej oceniono u pacjentów wartość HbA_{1c}, zapotrzebowanie na egzogenną insulinę i stężenie peptydu C. Wartość HbA_{1c} poniżej 7%, dobową dawkę egzogennej insuliny poniżej 0,5 j./kg masy ciała oraz oznaczalne stężenie peptydu C w surowicy (> 0,5 ng/ml) stanowiły kryteria podziału pacjentów na grupy z częściową remisją i bez remisji.

Na podstawie danych uzyskanych podczas kolejnych wizyt w poradni (średnio co 3 miesiące) ponownie oceniono wyżej wymienione parametry i określono czas trwania remisji. W zależności od długości remisji pacjentów podzielono na dwie grupy: z remisją trwającą poniżej i powyżej roku.

Badania biochemiczne wykonano przy użyciu komercyjnych zestawów diagnostycznych. Oznaczenia stężenia MPO w surowicy krwi dokonano za pomocą zestawów odczynników OxisResearch Bioxytech® MPO-EIA™ metodą ELISA.

W analizie statystycznej wykorzystano test U Manna-Whitneya, test Chi², metodę regresji logistycznej jednoczynnikowej i analizę korelacji Pearsona. Przyjęto poziom istotności $p < 0,05$. Wyniki przedstawiono jako wartość średnią i odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*).

Tabela 2. Porównanie wartości wybranych markerów reakcji zapalnej w grupach pacjentów z remisją (R) i bez remisji (NR). Dane z okresu hospitalizacji przy rozpoznaniu choroby (test U Manna-Whitneya)

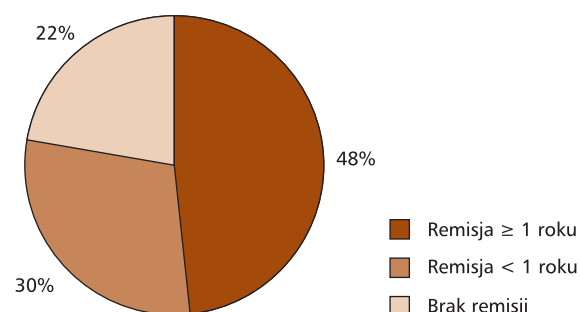
	Remisja (R)	Brak remisji (NR)	p
WBC [$\times 10^9/l$]	6,2 \pm 1,4	7,1 \pm 2,7	0,03
ESR [mm/h]	5,1 \pm 3,3	8,3 \pm 12,2	0,02
CRP [mg/l]	1,2 \pm 1,7	2,3 \pm 5,4	0,26
MPO [ng/ml]	197,2 \pm 115,3	169,9 \pm 86,4	0,56

WBC (*white blood cells*) — liczba leukocytów; ESR (*erythrocyte sedimentation rate*) — odczyn opadania krwinek czerwonych; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; MPO — mieloperoksydaza; wartości parametrów przedstawiono jako średnią \pm odchylenie standardowe

Tabela 3. Porównanie wartości wybranych markerów reakcji zapalnej w grupach pacjentów z długim i krótkim okresem remisji. Dane z okresu hospitalizacji przy rozpoznaniu choroby (test U Manna-Whitneya)

	Remisja \geq 1 roku	Remisja $<$ 1 roku	p
WBC [$\times 10^9/l$]	6,3 \pm 1,4	6,1 \pm 1,3	0,42
ESR [mm/h]	4,9 \pm 3,1	5,5 \pm 3,4	0,21
CRP [mg/l]	1,2 \pm 1,8	1,3 \pm 1,5	0,71
MPO [ng/ml]	163,9 \pm 82,7	250,6 \pm 139,5	0,008

WBC (*white blood cells*) — liczba leukocytów; ESR (*erythrocyte sedimentation rate*) — odczyn opadania krwinek czerwonych; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; MPO — mieloperoksydaza; wartości parametrów przedstawiono jako średnią \pm odchylenie standardowe

**Rycina 1.** Występowanie i czas trwania remisji cukrzycy typu 1 w badanej grupie pacjentów

Wszystkie badane osoby zostały poinformowane o celu badania i wyraziły zgodę na udział w nim.

Na prowadzenie opisanych badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Wyniki

Po 3 miesiącach od hospitalizacji 175 pacjentów (78% badanej grupy) spełniało kryteria częściowej remisji. Średni czas trwania remisji wyniósł 14 \pm 15 miesięcy. U 107 osób (61% ogółu pacjentów z remisją) remisja trwała ponad rok, u 68 (39%) — poniżej roku (ryc. 1).

W grupie pacjentów bez remisji zaobserwowano istotnie wyższą wartość ESR (8,3 \pm 12,2 v. 5,1 \pm 3,3

mm/h; $p = 0,02$) i WBC (7,1 \pm 2,7 v. 6,2 \pm 1,4 $\times 10^9/l$; $p = 0,03$) niż w grupie z remisją (tab. 2). Przy porównaniu grup wyodrębnionych na podstawie czasu trwania remisji stwierdzono wyższą wartość MPO w grupie pacjentów z remisją krótszą niż rok (250,6 \pm 139,5 ng/ml v. 163,9 \pm 82,7 ng/ml; $p = 0,008$) (tab. 3).

Na podstawie analizy wykonanej metodą jednoczynnikowej regresji logistycznej stwierdzono, że podwyższone stężenie MPO w surowicy podczas hospitalizacji przy rozpoznaniu choroby jest związane z krótszym niż rok czasem trwania remisji [iloraz szans (OR, *odds ratio*) = 0,34; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,12–0,94; $p < 0,03$]. W badanych grupach nie zaobserwowano istotnej korelacji pomiędzy ESR i MPO ($r = -0,06$; $p = 0,54$), WBC i MPO ($r = 0,01$; $p = 0,88$), a także CRP i MPO ($r = 0,06$; $p = 0,54$).

Analiza korelacji wybranych parametrów wyrównania metabolicznego i markerów reakcji zapalnej ujawniła istotną statystycznie zależność między wartością CRP a stężeniem cholesterolu całkowitego ($r = 0,28$; $p = 0,03$), a także stężeniem cholesterolu frakcji LDL ($r = 0,29$; $p = 0,02$) w grupie pacjentów z remisją (tab. 4 i 5).

Dyskusja

W stosunkowo dużej grupie pacjentów uczestniczących w badaniu obserwowano wystąpienie okresu remisji i bardzo długi czas jej trwania,

Tabela 4. Analiza korelacji wybranych parametrów wyrównania metabolicznego i markerów reakcji zapalnej w grupie pacjentów bez remisji

	MPO [ng/ml]		ESR [mm/h]		CRP [mg/l]		WBC [$\times 10^9/l$]	
	r	p	r	p	r	p	r	p
HbA _{1c} (%)	-0,35	0,23	-0,41	0,15	-0,55	0,06	-0,31	0,28
TC [mg/dl]	-0,38	0,18	0,09	0,76	-0,22	0,45	0,30	0,31
TG [mg/dl]	-0,54	0,06	-0,08	0,78	0,16	0,58	-0,22	0,46
LDL [mg/dl]	-0,27	0,35	0,17	0,57	-0,08	0,77	0,35	0,22
HDL [mg/dl]	0,25	0,40	0,29	0,32	-0,49	0,08	0,56	0,05

HbA_{1c} — hemoglobina glikowana; TC — cholesterol całkowity; TG — triglicerydy; LDL — cholesterol frakcji LDL; HDL — cholesterol frakcji HDL; MPO — mieloperoxydaza; ESR — odczyn opadania krwinek czerwonych; CRP — białko C-reaktywne; WBC — liczba leukocytów; r — współczynnik korelacji Pearsona

Tabela 5. Analiza korelacji wybranych parametrów wyrównania metabolicznego i markerów reakcji zapalnej w grupie pacjentów z remisją

	MPO (ng/ml)		ESR (mm/h)		CRP (mg/l)		WBC ($\times 10^9/l$)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
HbA _{1c} (%)	0,07	0,59	-0,03	0,77	-0,23	0,07	0,11	0,40
TC [mg/dl]	0,08	0,51	0,08	0,51	0,28	0,03	-0,07	0,57
TG [mg/dl]	0,15	0,25	0,07	0,59	0,09	0,48	-0,09	0,49
LDL-C [mg/dl]	0,03	0,79	0,12	0,36	0,29	0,02	-0,01	0,90
HDL-C [mg/dl]	0,07	0,59	-0,03	0,77	-0,23	0,07	0,11	0,40

HbA_{1c} — hemoglobina glikowana; TC — cholesterol całkowity; TG — triglicerydy; LDL-C — cholesterol frakcji LDL; HDL-C — cholesterol frakcji HDL; MPO — mieloperoxydaza; WBC (*white blood cells*) — liczba leukocytów; ESR (*erythrocyte sedimentation rate*) — odczyn opadania krwinek czerwonych; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; r — współczynnik korelacji Pearsona

rzadko spotykany w innych publikacjach [20–22]. Fakt tak długiego (> 1 roku) okresu remisji jest niezwykle obiecujący. Stanowi mobilizację do dalszego poszukiwania parametrów warunkujących to zjawisko w cukrzycy typu 1. Mimo licznych badań nadal trudno jednoznacznie wskazać, które czynniki i w jaki sposób przyczyniają się do wystąpienia okresu częściowej remisji w omawianej chorobie.

We wcześniejszych badaniach własnych zaobserwowano, że aby zwiększyć szanse wystąpienia okresu remisji u chorych na cukrzycę typu 1, niezbędne są: szybkie rozpoznanie schorzenia, wdrożenie optymalnego leczenia i edukacji w zakresie metody intensywnej czynnościowej insulinoterapii, dobra kontrola parametrów wyrównania metabolicznego, począwszy od rozpoznania choroby, przestrzeganie zasad zdrowego stylu życia, unikanie palenia tytoniu i stresu. Stanowi to dowód, że remisja jest procesem warunkowanym przez wiele czynników, które nawzajem się przenikają [23].

W patogenezie cukrzycy, a także w rozwoju jej powikłań proces zapalny i stres oksydacyjny odgrywają istotną rolę [9–11]. Wpływają one także prawdopo-

dobnie na zjawisko remisji cukrzycy. W badaniach z zastosowaniem leków immunosupresyjnych, wdrożonych przy rozpoznaniu cukrzycy, częściej obserwowano występowanie remisji i poprawę wyrównania metabolicznego [24–26]. Można zatem wysunąć hipotezę, że zmniejszenie nasilenia procesów immunologicznych przyczynia się do wystąpienia okresu remisji. Schloot i wsp. [3] zaobserwowali także, że natężenie procesu zapalnego u osób z remisją nie zmienia się istotnie podczas jej trwania, a najistotniejszym czynnikiem warunkującym jej wystąpienie jest nasilenie stanu zapalnego przy rozpoznaniu choroby. W badaniach własnych również zaobserwowano istotnie wyższą wartość ESR i WBC w grupie pacjentów bez remisji.

W wielu badaniach obserwowano związek między markerami procesu zapalnego a parametrami wyrównania metabolicznego [3, 27–29]. Dowodzi to, że stan metaboliczny wpływa na nieswoistą odpowiedź zapalną. W badaniach własnych jedynie u osób z remisją stężenie CRP korelowało dodatnio ze stężeniem cholesterolu całkowitego i frakcji LDL.

W destrukcji komórek β istotną rolę odgrywa stres oksydacyjny. Jest on następstwem zaburzenia

równowagi między produkcją a usuwaniem wysoce reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*). U chorych na cukrzycę z jednej strony obserwuje się nasilenie generacji ROS, natomiast z drugiej — upośledzenie mechanizmów antyoksydacyjnych. Nadmiar ROS prowadzi do peroksydacji lipidów, białek, kwasów nukleinowych. W konsekwencji inaktywacji ulegają niektóre enzymy, inne z kolei wykazują wzmożoną aktywność, błony komórkowe tracą niektóre własności, zmniejsza się żywotność komórki i ich potencjał sekrecyjny [9, 11]. Czynnikiem wpływającym na aktywację procesów metabolicznych, immunologicznych, a także prowadzącym do nasilenia stresu oksydacyjnego jest hiperglikemia [11, 30, 31]. Oddziałuje ona na wiele podstawowych szlaków metabolicznych. Prowadzi do aktywacji szlaku polioliowego, który powoduje aktywację przemiany glukozy do sorbitolu w reakcji katalizowanej przez reduktazę aldozy. Reduktaza aldozy zmniejsza stężenie NADPH, który jest ważnym kofaktorem w procesie regeneracji zredukowanego glutationu, kluczowego wewnątrzkomórkowego antyoksydanta. Nadmiar glukozy sprzyja również nieenzymatycznej glikozylacji, która nieodwracalnie zmienia budowę i funkcję białek strukturalnych, transportowych oraz enzymatycznych. W procesie tym powstają nieodwracalne formy pośrednie i końcowe produkty glikacji białek (AGE, *advanced glycation end-products*). Receptory dla AGE znajdują się na powierzchni monocytów, makrofagów, komórek śródbłonna i komórek mezęngium. Pobudzenie tych komórek prowadzi do nasilenia procesu zapalnego, a także produkcji ROS [9, 32, 33].

Stres oksydacyjny jest ściśle powiązany z procesem zapalnym. Parametrem odzwierciedlającym nasilenie stresu oksydacyjnego w przedstawionym badaniu jest MPO. Porównując grupy pacjentów z czasem trwania remisji poniżej i powyżej roku, stwierdzono wyższą wartość MPO wśród osób z krócej trwającą remisją. Zaobserwowano także istotną statystycznie zależność między czasem trwania remisji a stężeniem MPO ocenianym podczas hospitalizacji przy rozpoznaniu choroby. Im wyższa wartość MPO przy rozpoznaniu choroby, tym mniejsza szansa na wystąpienie długiego (> rok) okresu remisji. Zatem MPO może być dobrym wskaźnikiem rokowniczym czasu trwania remisji.

Analiza korelacji poszczególnych markerów reakcji zapalnej z wartością MPO nie ujawniła istotnych zależności. Należy jednak uwzględnić, że w przeprowadzonym badaniu rozważa się głównie proces zapalny o niewielkim nasileniu, a średnie wartości analizowanych markerów reakcji zapalnej mieszczą się

w granicach ustalonych norm. Dowodzi to, że oznaczenie stężenia MPO jest niezwykle czułym wskaźnikiem toczącego się procesu zapalnego, niepowiązanym istotnie z innymi markerami reakcji zapalnej.

Mieloperoksydaza może być ważnym markerem, wykorzystywanym nie tylko w diabetologii. Zaobserwowano związek między stężeniem MPO w osoczu krwi żyłnej a występowaniem choroby wieńcowej [34]. Mieloperoksydaza uczestniczy w peroksydacji cholesterolu frakcji LDL, który jest następnie fagocytowany przez makrofagi i wbudowywany w blaszki miażdżycowe tworzące się w naczyniach krwionośnych [18, 35]. Mieloperoksydaza przyczynia się także do zmniejszania stężenia tlenku azotu (NO, *nitric oxide*), ważnego wazodylatatora [36]. Wpływ na destabilizację blaszki miażdżycowej i upośledzenie funkcji rozkurczowej naczyń krwionośnych ma istotne znaczenie w patogenezie choroby niedokrwiennej serca. Mieloperoksydaza może służyć jako niezależny od innych parametrów, w tym także innych markerów stanu zapalnego, czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego [37–40]. Mieloperoksydaza wydaje się czulszym i szybciej ujawniającym się markerem niedokrwienia mięśnia sercowego niż powszechnie oznaczana troponina T [37, 40], co stwarza nowe możliwości w diagnostyce ostrych zespołów wieńcowych. Liczne zastosowania MPO dowodzą nie tylko uniwersalnej funkcji tego enzymu, ale także podkreślają, że stres oksydacyjny i proces zapalny odgrywają istotną rolę w patogenezie wielu schorzeń.

Wyniki badań własnych potwierdzają znaczenie procesu zapalnego i stresu oksydacyjnego w naturalnej historii cukrzycy typu 1. Wydaje się, że czynniki uczestniczące w etiopatogenezie cukrzycy typu 1 kształtują kliniczny przebieg schorzenia, w tym wystąpienie i czas trwania remisji.

Wnioski

Podsumowując, uzyskane wyniki wskazują, że nasilenie procesu zapalnego i stresu oksydacyjnego przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 wpływa na wystąpienie i czas trwania remisji. Mieloperoksydaza może być istotnym czynnikiem rokowniczym czasu trwania remisji. Im mniejsza wartość MPO przy rozpoznaniu choroby, tym dłuższy czas trwania remisji.

PIŚMIENNICTWO

1. Faideau B., Larger E., Lepault F., Carel J.C., Boitard C. Role of B-cells in type 1 diabetes pathogenesis. *Diabetes* 2005; 54: S87–S96.
2. Swift P. Insulin Treatment at Onset of Diabetes. *Horm. Res.* 2002; 57 (supl. 1): 93–96.

3. Schloot N.C., Hanifi-Moghaddam P., Aabenhus-Andersen N. i wsp. Association of immune mediators at diagnosis of type 1 diabetes with later clinical remission. *Diabet. Med.* 2007; 24: 512–520.
4. Scholin A., Berne C., Schvarcz E., Karlsson F.A., Bjork E. Factors predicting clinical remission in adult patients with type 1 diabetes. *J. Intern. Med.* 1999; 245: 155–162.
5. Scholin A., Torn C., Nystrom L. i wsp. Normal weight promotes remission and low number of islet antibodies prolong the duration of remission in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 21: 447–455.
6. Couper J.J., Hudson I., Werther G.A., Warne G.L., Court J.M., Harrison L.C. Factors predicting residual B-cell function in the first year after diagnosis of childhood type 1 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1991; 11: 9–16.
7. 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: 832–836.
8. Herschel-Copelan L. Diabetic acidosis and severe hyperlipemia with remission. *California Medicine* 1964; 101: 472–479.
9. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. *Diabetes* 2005; 54: 1615–1625.
10. Navarro J.F., Mora C. Role of inflammation in diabetic complications. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 2601–2604.
11. King G.L., Loeken M.R. Hyperglycemia-induced oxidative stress in diabetic complications. *Histochem. Cell Biol.* 2004; 333–338.
12. Zhang C., Yang J., Jennings L.K. Leukocyte-derived myeloperoxidase amplifies high-glucose-induced endothelial dysfunction through interaction with high-glucose-stimulated, vascular non-leukocyte-derived reactive oxygen species. *Diabetes* 2004; 53: 2950–2959.
13. Piłaciński S., Pelczar A., Uruski P. i wsp. Wybrane markery reakcji zapalnej a przewlekłe powikłania choroby u pacjentów z cukrzycą typu 1. *Now. Lek.* 2005; 74: 667–671.
14. Piłaciński S., Uruski P., Sporna A. i wsp. Selected inflammatory markers as risk factors for diabetic microangiopathy. *Diabet. Dośw. Klin.* 2006; 6: 151–157.
15. Wassmann S., Wassmann K., Nickenig G. Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. *Hypertension* 2004; 44: 381–386.
16. Hansson M., Olsson I., Nauseef W.M. Biosynthesis, processing, and sorting of human myeloperoxidase. *Arch. Biochem. Biophys.* 2005; 445: 214–224.
17. Malle E., Furtmuller P., Sattler W., Obinger C. Myeloperoxidase: a target for new drug development? *Br. J. Pharmacol.* 2007; 152: 838–854.
18. Winterbourn C.C., Vissers M.C., Kettle A.J. Myeloperoxidase. *Curr. Opin. Hematol.* 2000; 7: 53–58.
19. Lau D., Baldus S. Myeloperoxidase and its contributory role in inflammatory vascular disease. *Pharmacol. Ther.* 2006; 111: 16–26.
20. Scholin A., Berne C., Schvarcz E., Karlsson F.A., Bjork E. Factors predicting clinical remission in adult patients with type 1 diabetes. *J. Intern. Med.* 1999; 245: 155–162.
21. Scholin A., Torn 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. *Diabet. Med.* 2004; 21: 447–455.
22. 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. *Turk. J. Endocrinol. Metab.* 1998; 4: 213–219.
23. Niedźwiecki P., Kasprzak M., Uruska A. i wsp. Czynniki warunkujące wystąpienie i czas trwania częściowej remisji u chorych na cukrzycę typu 1. *Diabet. Prakt.* 2009; 10: 49–57.
24. The Canadian-European Randomized Control Trial Group. Cyclosporine-induced remission of IDDM after early intervention. Association of 1 year of cyclosporin treatment with enhanced insulin secretion. The Canadian-European Randomized Control Trial Group. *Diabetes* 1988; 37: 1574–1582.
25. Keymeulen B., Vandemeulebroucke E., Ziegler A., Mathieu C., Kaufman L., Hale G. Insulin needs after CD3-antibody therapy in new-onset type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2598–2608.
26. Herold K.C., Gitelman S., Masharani U. i wsp. A single course of anti-CD3 monoclonal antibody hOKT3 γ 1 (Ala-Ala) results in improvement in C-peptide responses and clinical parameters for at least 2 years after onset of type 1 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 1763–1769.
27. Elias A., Domurat E. Erythrocyte sedimentation rate in diabetic patients: relationship to glycosylated hemoglobin and serum proteins. *J. Med.* 1989; 20: 297–302.
28. Gustavsson C.G., Agardh C.D. Markers of inflammation in patients with coronary artery disease are also associated with glycosylated haemoglobin A_{1c} within the normal range. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 2120–2124.
29. Wu T., Dorn J.P., Donahue R.P., Sempos C.T., Trevisan M. Associations of serum C-reactive protein with fasting insulin, glucose, and glycosylated hemoglobin: The Third National Health and Nutrition Examination Survey; 1988–1994. *Am. J. Epidemiol.* 2002; 155: 65–71.
30. Zozulińska D., Wierusz-Wysocka B. Hyperglycaemia and inflammation are culprits of late diabetic complications. *Arch. Med. Sci.* 2005; 1: 115–118.
31. King G., Kunisaki M., Nishio Y., Inoguchi T., Shiba T., Xia P. Biochemical and molecular mechanisms in the development of diabetic vascular complications. *Diabetes* 1996; 45: S105–S108.
32. Vlassara H., Brownlee M., Cerami A. Nonenzymatic glycosylation of peripheral nerve protein in diabetes mellitus. *Med. Sci.* 1981; 78: 5190–5192.
33. Vlassara H., Valinsky J., Brownlee M., Cerami C., Nishimoto S., Cerami A. Advanced glycosylation endproducts on erythrocyte cell surface induce receptor-mediated phagocytosis by macrophages. *J. Exp. Med.* 1987; 166: 539–549.
34. Duzguncinar O., Yavuz B., Hazirolan T. i wsp. Plasma myeloperoxidase is related to the severity of coronary artery disease. *Acta Cardiol.* 2008; 63: 147–152.
35. Hazell L.J., Arnold L., Flowers D., Waeg G., Malle E., Stocker R. Presence of hypochlorite-modified proteins in human atherosclerotic lesions. *J. Clin. Invest.* 1996; 97: 1535–1544.
36. Eiserich J.P., Baldus S., Brennan M.L. i wsp. Myeloperoxidase, a leukocyte-derived vascular NO oxidase. *Science* 2002; 296: 2391–2394.
37. Brennan M.L., Penn M.S., Lente F.V. i wsp. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1595–1604.
38. Tang W.H., Brennan M.L., Philip K. i wsp. Plasma myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98: 796–799.
39. Tang W.H., Katz R., Brennan M.L. i wsp. Usefulness of myeloperoxidase levels in healthy elderly subjects to predict risk of developing heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2009; 103: 1269–1274.
40. Sinning C., Schnabel R., Peacock W.F., Blankenberg S. Up-and-coming markers: myeloperoxidase, a novel biomarker test for heart failure and acute coronary syndrome application? *Congest. Heart Fail.* 2008; 14: 46–48.