

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

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

Czynniki warunkujące wystąpienie i czas trwania częściowej remisji u chorych na cukrzycę typu 1

Factors influencing occurrence and duration of partial remission in patients with type 1 diabetes

STRESZCZENIE

WSTĘP. Celem badania była ocena czynników wpływających na wystąpienie i czas trwania częściowej remisji u chorych na cukrzycę typu 1.

MATERIAŁ I METODY. Obserwacją prospektywną objęto 136 pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1. Analizie poddano ocenę parametrów wyrównania metabolicznego cukrzycy oraz liczne dane uzyskane z przeprowadzonego badania ankietowego.

WYNIKI. Po 3 miesiącach od hospitalizacji remisję stwierdzono u 98 pacjentów. U 35 osób remisja trwała powyżej 2 lat, u 24 — 1–2 lata, a u 39 — poniżej 1 roku. Osoby z remisją w porównaniu z grupą bez remisji przy rozpoznaniu choroby charakteryzowały się niższymi wartościami glikemii: na czczo, 2 godziny po posiłku, o godzinie 3.00 w nocy i triglicydemii oraz wyższymi wartościami cholesterolu frakcji HDL. Dzielne zapotrzebowanie na egzogenną insulinę w dniu wypisania ze szpitala było niższe w grupie pacjentów z remisją. W modelu regresji logistycznej

stwierdzono statystycznie istotną zależność między wystąpieniem remisji a zapotrzebowaniem na egzogenną insulinę podczas pierwszej hospitalizacji oraz stężeniem triglicerydów. Osoby z częściową remisją dysponowały większymi środkami finansowymi na leczenie, cechowały się niższym poziomem stresu, rzadziej piły kawę i paliły tytoń. Pacjenci z ponad 2-letnim okresem remisji, w porównaniu z chorymi z okresem remisji poniżej 1 roku, charakteryzowali się krótszym okresem od rozpoznania cukrzycy do rozpoczęcia edukacji i leczenia metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii.

WNIOSKI. Stopień zaburzeń metabolicznych przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1, a także styl życia pacjentów mają istotny wpływ na wystąpienie okresu remisji. Szybkie rozpoznanie choroby i wdrożenie intensywnej czynnościowej insulinoterapii zwiększają szansę na wydłużenie okresu remisji. (Diabet. Prakt. 2009; 10, 2: 49–57)

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, remisja, styl życia, intensywna insulinoterapia

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz
Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
Szpital im. Franciszka Raszei
ul. Mickiewicza 2, 60-834 Poznań
tel.: (061) 848 10 11 w. 370
faks: (061) 847 45 79
e-mail: zozula@box43.pl
Diabetologia Praktyczna 2009, tom 10, 2, 49–57
Copyright © 2009 Via Medica
Nadesłano: 01.04.2009

Przyjęto do druku: 16.04.2009

ABSTRACT

INTRODUCTION. The aim of this study was to analyze parameters influencing on occurrence and duration of remission in patients with type 1 diabetes. **MATERIAL AND METHODS.** 136 patients with newly diagnosed type 1 diabetes were qualified to the prospective study. Metabolic control parameters and several data collected on the basis of questionnaires were taken into analyze.

RESULTS. Three months after hospitalization 98 subjects achieved partial remission. 35 patients had a duration of remission above 2 years, 24 patients between one year and two, and 39 subjects below one year. When compared with patients who didn't experience remission remittents showed lower: fasting plasma glucose, postprandial plasma glucose, glycaemia on 3 a.m., serum triglyceride and higher HDL-cholesterol levels. Total daily insulin requirement at discharge from hospital was significantly lower in remission group. Using logistic regression significant association between insulin requirement level of triglyceride and occurrence of remission was found. According to the analysis of questionnaires group with remission characterized bigger founds to treatment, less stressful live, more seldom drinking coffee and smoking. In patients with duration of remission above 2 years we observed: shorter duration of diabetes before introduction of education and intensive functional insulin therapy, in comparison with subjects with duration below 1 year. **CONCLUSIONS.** Metabolic disturbances prior to diagnosis, as well as style of life determine occurrence of remission phase in patients with type 1 diabetes. The faster the diagnosis of type 1 diabetes is made and the earlier the intensive functional insulin therapy is introduced the longer the duration of partial remission is. (*Diabet. Prakt.* 2009; 10, 2: 49–57)

Key words: diabetes mellitus type 1, remission, lifestyle, intensive insulin therapy

Wstęp

Cukrzyca typu 1 jest chorobą autoimmunologiczną, w której dochodzi do destrukcji komórek β wysp trzustkowych. W naturalnym przebiegu schorzenia mamy do czynienia ze stopniową redukcją masy komórek β , która postępuje w czasie kilku lat. Objawy cukrzycy pojawiają się, gdy masa komórek wydzielających insulinę osiągnie wartość, przy której stężenie insuliny jest niewystarczające, aby utrzymać właściwą glikemię [1]. Zazwyczaj cukrzyca ujawnia się, gdy zostanie zniszczonych około 80% komórek β [2].

Patogeneza autoimmunologicznej destrukcji komórek β nie jest do końca wyjaśniona. Obejmuje ona interakcje między czynnikami genetycznymi, środowiskowymi i pojawiającymi się autoantygenami [przeciwciała przeciw wyspowe (ICA, *islet cell antibody*), przeciwiinsulinowe (IAA, *insulin autoantibody*), przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GAD, *glutamic acid decarboxylase*)] [3, 4].

U wielu pacjentów wkrótce po rozpoznaniu cukrzycy typu 1 i wdrożeniu leczenia insuliną dochodzi do odnowy komórek β , a w konsekwencji — do zmniejszenia zapotrzebowania na egzogenną insulinę [5]. Zjawisko to określa się mianem częściowej remisji choroby. Dokładne określenie i porównanie częstości występowania remisji w cukrzycy typu 1 jest trudne z powodu niejednoznacznych kryteriów jej rozpoznania.

Większość kryteriów remisji uwzględnia następujące parametry: wartość HbA_{1c}, zapotrzebowanie na egzogenną insulinę (liczba jednostek/kg mc./d.), a także stężenie we krwi peptydu C [6–12]. Wszystkie definicje remisji, choć różnią się przyjętymi kryteriami, podkreślają zachowaną szczątkową sekrecję insuliny, wykazaną pomiarami peptydu C oraz niewielkim zapotrzebowaniem na egzogenną insulinę.

Remisja jest okresem niezwykle pożądanym w cukrzycy typu 1. Wpływa ona korzystnie na wyrównanie metaboliczne tej choroby, zmniejsza ryzyko hipoglikemii i rozwoju przewlekłych powikłań oraz poprawia jakość życia pacjentów [13].

Dotychczasowe badania nie dostarczają jednoznacznych i wyczerpujących danych dotyczących okresu częściowej remisji cukrzycy typu 1 oraz czynników warunkujących jej wystąpienie i czas trwania. Dlatego jako cel niniejszego prospektywnego badania przyjęto analizę parametrów, które mogą wpływać na wystąpienie i długość okresu częściowej remisji u chorych na cukrzycę typu 1.

Materiał i metody

Badaniem objęto 470 osób z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w latach 1995–2005. Kryteria włączenia do badania stanowiły:

- nowo rozpoznana cukrzyca typu 1 na podstawie kryteriów Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA, *American Diabetes Association*) z 2004 roku;
- rasa biała;
- zgoda na udział w badaniu [14].

Z tej grupy wykluczono 85 pacjentów w wieku powyżej 35 lat, z wykładnikami klinicznymi i laboratoryjnymi ostrego stanu zapalnego [stężenie w surowicy białka C-reaktywnego (hsCRP, *C-reactive protein*) > 10 mg/l, leukocytoza > 15 × 10⁹/l, odczyn opadania krwinek czerwonych (OB) > 30 mm/h], z wartością hematokrytu (HCT, *hematocrit*) poniżej 30%, z chorobami przewlekłymi w wywiadzie (astma, choroby nowotworowe, choroby wątroby) oraz innymi schorzeniami autoimmunologicznymi. Pod-

czas prospektywnej obserwacji (40 ± 33 miesięcy) 249 pacjentów zostało wykluczonych z badania z powodu niekompletnej dokumentacji medycznej oraz nieregularnego zgłaszania się na wizyty kontrolne w Poradni Diabetologicznej działającej przy Klinice. Ostatecznie do analizy włączono 136 chorych (59 kobiet i 77 mężczyzn).

Wszystkich pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 edukowano i leczono metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii. Program edukacyjny obejmował ogólne wiadomości na temat cukrzycy, zasady intensywnej insulinoterapii z nauką samodzielnego modyfikowania dawek insuliny szybkodziałającej podawanej 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 ich opieką psychologa klinicznego w celu osiągnięcia stanu akceptacji choroby. Wstępna edukacja trwała przynajmniej 5 dni i prowadził ją odpowiednio przygotowany zespół terapeutyczny.

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, 7-punktowy profil glikemii, lipidogram, parametry gospodarki kwasowo-zasadowej, wskaźniki reakcji zapalnej, stężenie HbA_{1c}, hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid stimulating hormone*), morfologię krwi i badanie ogólne moczu. Charakterystykę pacjentów przy przyjęciu do szpitala przedstawiono w tabeli 1.

Trzy miesiące po zakończonej hospitalizacji w Poradni Diabetologicznej oceniano u pacjentów wartość HbA_{1c}, zapotrzebowanie na egzogenną insulinę i wartość peptydu C. Stężenie HbA_{1c} poniżej 7%, zapotrzebowanie na egzogenną insulinę poniżej 0,5 j./kg/d. i stężenie peptydu C w zakresie wartości prawidłowych (1,1–4,4 ng/ml) stanowiły kryteria podziału pacjentów na grupę, w której występowała częściowa remisja, i grupę bez remisji.

Podczas prospektywnej obserwacji, na podstawie danych uzyskanych podczas kolejnych wizyt w Poradni (średnio co 3 miesiące), ponownie oceniano wymienione parametry, określając czas trwania remisji. W zależności od długości trwania remisji, pacjentów podzielono na 3 grupy: z czasem trwania remisji poniżej roku, od 1 do 2 lat i powyżej 2 lat. Analizie porównawczej poddano grupę z czasem trwania remisji poniżej 1 roku i powyżej 2 lat.

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy w trakcie pierwszej hospitalizacji [średnia \pm odchylenie standardowe lub liczba (%)]

Liczba (n)	136
Płeć (K/M)	59/77
Wiek (lata)	24,0 \pm 5,1
BMI [kg/m ²]	21,3 \pm 3,2
SBP [mm Hg]	116,2 \pm 10,6
DBP [mm Hg]	75,0 \pm 8,4
HbA _{1c} (%)	10,1 \pm 3,9
Peptyd C [ng/ml]	0,76 \pm 0,57
FPG [mg/dl]	145,7 \pm 39,2
PPG [mg/dl]	206,0 \pm 64,8
Zapotrzebowanie na insulinę [j./kg/d.]	0,26 \pm 0,16
Cholesterol całkowity [mg/dl]	189,3 \pm 49,0
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	49,8 \pm 15,6
Cholesterol frakcji nie-HDL [mg/dl]	139,9 \pm 48,3
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	112,4 \pm 34,0
Triglicerydy [mg/dl]	130,2 \pm 125,3
Glikemia przy rozpoznaniu [mg/dl]	443,2 \pm 165,0
pH	7,39 \pm 0,08
pH < 7,30 [n (%)]	9 (6,6)
HCO ₃ [mmol/l]	22,1 \pm 5,9
BE	-2,4 \pm 6,5
Ketonuria [n (%)]	76 (55,8)
Palcze/byli palcze [n (%)]	18 (13,2)/7 (5,1)

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; FPG (*fasting plasma glucose*) — glikemia na czczo; PPG (*post-prandial glucose*) — glikemia 2 godziny po posiłku; HCO₃ — wodorowęglany; BE — niedobór zasad

Ponadto wśród chorych przeprowadzono badania ankietowe. Miały one na celu próbę identyfikacji czynników społecznych i środowiskowych, które mogą wpływać na wystąpienie częściowej remisji. Kwestionariusz ankiety składał się z 37 pytań. Na jego podstawie zebrano następujące dane: antropometryczne, poziom wykształcenia, częstość wizyt w Poradni Diabetologicznej, czas trwania objawów przed rozpoznaniem cukrzycy, częstość oznaczeń glikemii w ciągu dnia, częstość epizodów hipoglikemii, nawyki żywieniowe, nałogi, stres, aktywność fizyczną, problemy finansowe związane z chorobą.

W analizie statystycznej wykorzystano test istotności różnic U Manna-Whitneya, χ^2 oraz metodę regresji logistycznej. Za istotny statystycznie przyjęto poziom istotności p poniżej 0,05. Wyniki przedstawiono jako wartość średnią \pm odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*).

Na prowadzenie wyżej opisanych badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersyte-

Tabela 2. Charakterystyka grupy z remisją (R, *remission*) i bez remisji (NR, *non-remission*). Dane z okresu hospitalizacji przy rozpoznaniu choroby [średnia \pm odchylenie standardowe lub liczba (%)]

	Remisja (R)	Brak remisji (NR)	p
Liczba (n)	98	38	
Płeć (K/M) *	44/54	15/23	0,56
Wiek (lata)	24,1 \pm 5,3	23,8 \pm 4,8	0,83
Czas trwania objawów przed rozpoznaniem cukrzycy (dni)	61 \pm 50	62 \pm 60	0,74
Utrata masy ciała przed hospitalizacją [kg]	7,8 \pm 5,6	10,9 \pm 6,0	0,01
BMI [kg/m ²]	21,2 \pm 3,2	21,5 \pm 3,4	0,73
SBP [mm Hg]	116,3 \pm 10,3	115,9 \pm 11,6	0,78
DBP [mm Hg]	74,9 \pm 8,5	75,5 \pm 8,5	0,85
HbA _{1c} (%)	9,8 \pm 3,9	11,1 \pm 3,6	0,15
FPG [mg/dl]	129,5 \pm 36,2	149,2 \pm 47,1	0,02
PPG [mg/dl]	130,7 \pm 40,1	155,2 \pm 53,7	0,01
Glikemia nocna [mg/dl]	122,3 \pm 35,7	146,1 \pm 43,3	0,003
Zapotrzebowanie na insulinę [j./kg/d.]	0,24 \pm 0,16	0,32 \pm 0,15	0,002
Cholesterol całkowity [mg/dl]	187,1 \pm 49,3	194,2 \pm 48,8	0,45
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	51,8 \pm 14,0	45,4 \pm 18,3	0,01
Cholesterol frakcji nie-HDL [mg/dl]	136,9 \pm 49,5	147,1 \pm 45,6	0,14
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	110,6 \pm 34,1	117,5 \pm 34,2	0,36
Triglicerydy [mg/dl]	106,6 \pm 104,5	182,2 \pm 151,7	< 0,001
Glikemia przy rozpoznaniu cukrzycy [mg/dl]	436,4 \pm 173,9	460,0 \pm 142,0	0,33
pH	7,39 \pm 0,09	7,39 \pm 0,08	0,52
HCO ₃ [mmol/l]	22,4 \pm 5,8	21,3 \pm 6,3	0,49
BE	-2,1 \pm 6,5	-3,1 \pm 6,5	0,35
Ketonuria* [n (%)]	51 (51,5)	25 (65,7)	0,64

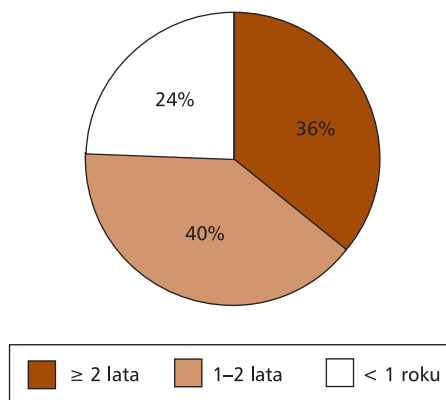
BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; FPG (*fasting plasma glucose*) — glikemia na czczo; PPG (*post-prandial glucose*) — glikemia 2 godziny po posiłku; HCO₃ — wodorowęglany; BE — niedobór zasad, [Test U Manna-Whitneya, (*Test χ^2)]

cie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Wyniki

Czas prospektywnej obserwacji wyniósł 40 \pm 33 miesiące. Po 3 miesiącach od hospitalizacji 98 pacjentów (72% badanej grupy) spełniało kryteria częściowej remisji (tab. 2). Średni czas trwania remisji wyniósł 15 \pm 14 miesięcy. U 35 chorych (36% ogółu pacjentów z remisją) remisja trwała powyżej 2 lat, u 24 (24%) — od roku do 2 lat, a u 39 (40%) — poniżej roku (ryc. 1).

Porównanie pacjentów z remisją i bez remisji wykazało istotne różnice dotyczące parametrów z okresu hospitalizacji przy rozpoznaniu schorzenia. U osób z remisją stwierdzono niższe wartości glikemii na czczo (129,5 \pm 36,2 vs. 149,2 \pm 47,1 mg/dl; p = 0,02), glikemii mierzonej 2 godziny po posiłku (130,7 \pm 40,1 vs. 155,2 \pm 53,7 mg/dl; p = 0,01), glikemii mierzonej o godzinie 3.00 w nocy (122,3 \pm 35,7 vs. 146,1 \pm 43,3 mg/dl; p = 0,003), niższe



Rycina 1. Czas trwania remisji w grupie 98 osób chorych na cukrzycę typu 1

stężenie triglicerydów w surowicy (106,6 \pm 104,4 vs. 182,1 \pm 151,6 mg/dl; p < 0,001) oraz wyższe wartości cholesterolu frakcji HDL (*high density lipoprotein*; 51,8 \pm 14,0 vs. 45,4 \pm 18,3 mg/dl; p = 0,01). Dzielne zapotrzebowanie na egzogenną insulinę

Tabela 3. Wyniki regresji logistycznej dla wybranych parametrów z okresu hospitalizacji. Analiza grupy z remisją i bez remisji

	Iloraz szans	95% CI	p
Dobowe zapotrzebowanie na egzogenną insulinę [j./kg/d.]	33,56	1,273–886,852	0,03
Triglicerydy [mg/dl]	1,005	1,000–1,010	0,04
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	0,966	0,933–1,007	0,13
FPG [mg/dl]	0,974	0,942–1,003	0,15
PPG [mg/dl]	1,064	0,926–1,014	0,43
Utrata masy ciała przed hospitalizacją [kg]	1,089	0,997–1,189	0,52

FPG (*fasting plasma glucose*) — glikemia na czczo; PPG (*post-prandial glucose*) — glikemia 2 godziny po posiłku; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

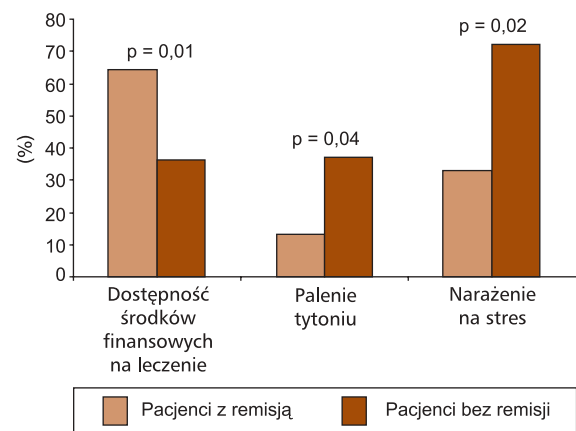
z okresu hospitalizacji było niższe w grupie chorych z remisją ($0,24 \pm 0,16$ vs. $0,32 \pm 0,15$ j./kg/d.; $p = 0,003$) (tab. 2). Mimo że czas trwania objawów przed rozpoznaniem cukrzycy nie różnił się istotnie między grupami i wynosił u pacjentów z remisją 61 ± 50 dni, a u osób bez remisji 62 ± 60 dni ($p > 0,05$), znamienna okazała się utrata masy ciała przed hospitalizacją ($7,8 \pm 5,6$ vs. $10,9 \pm 6,0$ kg; $p = 0,01$).

W modelu regresji logistycznej stwierdzono istotną statystycznie zależność między występowaniem remisji a zapotrzebowaniem na egzogenną insulinę podczas hospitalizacji [iloraz szans (OR, *odds ratio*) = 33,56; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*): 1,27–886,85; $p < 0,03$] oraz stężeniem triglicerydów (OR = 1,005; 95% CI: 1,0–1,01; $p = 0,04$) (tab. 3).

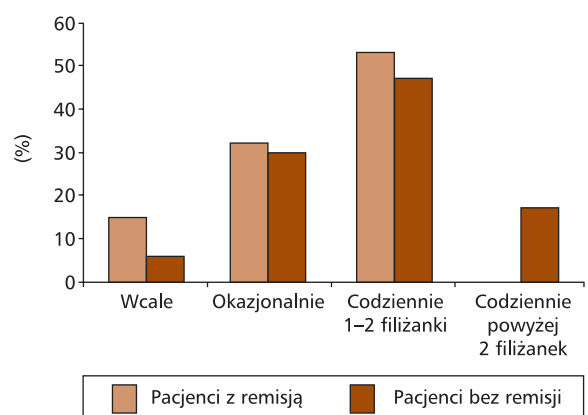
Dane zebrane w badaniu ankietowym wykazały większą dostępność środków finansowych na leczenie cukrzycy ($p = 0,01$) wśród pacjentów, u których wystąpiła remisja (ryc. 2). Oceniany w 4-stopniowej skali poziom stresu był istotnie niższy w grupie z remisją ($p = 0,02$) (ryc. 2). Nadmierne spożywanie kawy ($p = 0,04$) (ryc. 3) i palenie tytoniu ($p = 0,04$) częściej stwierdzano w grupie, w której remisja nie wystąpiła (ryc. 2).

Osoby z długim okresem remisji (> 2 lat), w porównaniu z pacjentami z krótkim okresem remisji (< 1 roku), charakteryzowały się krótszym okresem od rozpoznania cukrzycy do przyjęcia do Kliniki Chorób Wewnętrznych i Diabetologii UM w Poznaniu i wdrożenia leczenia metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii ($5,0 \pm 1,2$ vs. $36,0 \pm 12,0$ dni; $p = 0,03$). Analiza parametrów laboratoryjnych wykazała wyższe wartości hematokrytu wśród pacjentów z długim okresem remisji ($42,8 \pm 3,1$ vs. $38,8 \pm 8,1\%$; $p = 0,004$) (tab. 4).

Dane zebrane w badaniu ankietowym nie wykazały istotnych statystycznie różnic między grupami z krótkim i z długim czasem trwania remisji



Rycina 2. Dostępność środków finansowych na leczenie cukrzycy, palenie tytoniu, poziom odczuwanego stresu w życiu codziennym wśród pacjentów z remisją i bez remisji (test χ^2)



Rycina 3. Częstość picia kawy wśród pacjentów z remisją i bez remisji ($p = 0,04$; test χ^2)

w zakresie takich parametrów jak: poziom odczuwanego stresu, palenie tytoniu, picie kawy, dostępności środków finansowych na leczenie, a także podejmowana aktywność fizyczna.

Tabela 4. Charakterystyka pacjentów z długim i krótkim czasem trwania remisji. Dane z okresu hospitalizacji przy rozpoznaniu schorzenia [średnia ± odchylenie standardowe lub liczba (%)]

	Długa remisja (≥ 2 lata)	Krótką remisja (< 1 roku)	p
Liczba (n)	35	39	
Płeć (K/M)*	16/19	23/16	0,06
Wiek (lata)	24,9 ± 5,9	23,6 ± 4,9	0,66
Czas od rozpoznania cukrzycy typu 1 do przyjęcia do Kliniki Diabetologii (dni)	5,0 ± 1,2	36,0 ± 12,0	0,03
BMI [kg/m ²]	20,0 ± 4,8	20,4 ± 4,6	0,60
SBP [mm Hg]	116,3 ± 10,4	115,7 ± 12,4	0,91
DBP [mm Hg]	74,0 ± 8,4	75,9 ± 9,2	0,53
HbA _{1c} (%)	10,8 ± 3,2	9,9 ± 4,6	0,48
FPG [mg/dl]	142,5 ± 32,9	141,9 ± 47,3	0,30
PPG [mg/dl]	203,2 ± 65,3	199,8 ± 63,1	0,40
Glikemia nocna [mg/dl]	128,4 ± 35,7	122,4 ± 33,8	0,06
Zapotrzebowanie na insulinę [j./kg/d.]	0,24 ± 0,10	0,28 ± 0,18	0,12
Cholesterol całkowity [mg/dl]	181,0 ± 38,7	191,1 ± 54,6	0,86
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	50,7 ± 13,1	51,1 ± 13,2	0,91
Cholesterol frakcji nie-HDL [mg/dl]	132,5 ± 37,6	141,8 ± 57,2	0,89
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	109,6 ± 34,6	111,1 ± 33,9	0,98
Triglicerydy [mg/dl]	90,3 ± 27,8	125,3 ± 155,4	0,79
Glikemia przy rozpoznaniu [mg/dl]	416,0 ± 132,9	471,1 ± 234,5	0,96
pH	7,37 ± 0,11	7,41 ± 0,05	0,27
HCO ₃ [mmol/l]	22,5 ± 6,5	23,2 ± 5,3	0,22
BE [mmol/l]	-2,8 ± 7,9	-0,7 ± 4,9	0,37
Ketonuria* [n (%)]	23 (65,7)	18 (46,1)	0,24
HCT (%)	42,8 ± 3,1	38,7 ± 8,1	0,004

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; FPG (*fasting plasma glucose*) — glikemia na czczo; PPG (*post-prandial glucose*) — glikemia 2 godziny po posiłku; HCO₃ — wodorowęglany; BE — niedobór zasad, HCT (*hematocrite*) — hematokryt, [Test U Manna-Whitneya, (*Test χ^2)]

Dyskusja

Mimo że pierwsza wzmianka o występowaniu zjawiska remisji w cukrzycy typu pojawiła się już ponad 40 lat temu, nadal nie poznano dokładnej etiologii tego zjawiska [15]. Prawdopodobnie jest ono ściśle związane z czynnikami, które wpływają na zwiększoną odnowę komórek β lub ich destrukcję.

Hiperglikemia jako jeden z pierwszych objawów rozwijającej się cukrzycy prowadzi do uszkodzenia komórek β , gdyż nasila reakcje immunologiczne oraz zwiększa insulinooporność [5, 16]. Wdrożenie insulinoterapii tuż po rozpoznaniu cukrzycy typu 1 zmniejsza efekt glukotoksyczności [7, 17]. Insulina egzogenna sprzyja odnowie komórek β oraz moduluje funkcje układu odpornościowego i zmniejsza ekspresję antygenów w obrębie komórek wysp trzustkowych, co dodatkowo ogranicza ich destrukcję [18].

W leczeniu cukrzycy typu 1 istotną rolę odgrywa rodzaj stosowanej insulinoterapii. Metoda intensywnej czynnościowej insulinoterapii, w porównaniu z metodą konwencjonalną, wpływa na większą częstość występowania remisji klinicznej [19]. Intensywna insulinoterapia czynnościowa wprowadzona od momentu rozpoznania cukrzycy typu 1 jest najlepiej poznany czynnik sprzyjający wystąpieniu remisji [6, 19–21].

Wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu leczono metodą intensywnej insulinoterapii czynnościowej od początku choroby, co umożliwiło osiągnięcie tak dużego odsetka remisji (72% badanych osób) i jej długiego okresu trwania (czas trwania remisji > 2 lat występował u 36% ogółu chorych z remisją). Istotne znaczenie ma też czas, jaki upłynął od rozpoznania choroby do wdrożenia optymalnego leczenia. Opóźnienie edukacji i zastosowa-

nia metody intensywnej czynnościowej insulinoterapii zmniejsza szansę pacjenta na długi okres remisji.

W odniesieniu do uzyskanych wyników czynnikiem, dzięki któremu można szacować prawdopodobieństwo wystąpienia remisji u danego pacjenta, jest zapotrzebowanie na egzogenną insulinę w okresie hospitalizacji przy rozpoznaniu choroby. Im mniejsze jest zapotrzebowanie na insulinę, tym większa szansa na wystąpienie remisji w ciągu najbliższych kilku miesięcy. Przeprowadzona analiza wskazuje, że zmniejszenie dobowego zapotrzebowania na insulinę o 0,1 j./kg przy rozpoznaniu choroby 3-krotnie zwiększa szansę na wejście w okres remisji.

Prawdopodobnie na okres remisji klinicznej wpływa nie tylko model leczenia w pierwszych miesiącach po rozpoznaniu cukrzycy, ale także sposób prowadzenia insulinoterapii po jej zdiagnozowaniu. Podejście do tego zagadnienia ewoluowało w ciągu wielu lat. Początkowo u pacjentów w okresie remisji dążono do stosowania jak najmniejszych dawek insuliny, a nawet odstawiano ją całkowicie [22]. W niektórych badaniach zupełny brak zapotrzebowania na egzogenną insulinę był podstawowym kryterium remisji [17, 22]. Zaprzestanie insulinoterapii prowadzi jednak do szybkiego wyczerpania zdolności komórek β do produkcji insuliny [6, 23, 24]. Uważa się, że stosowanie nawet bardzo małych dawek insuliny egzogennej hamuje trwający proces autoimmunologiczny prowadzący do destrukcji komórek β . Dlatego u żadnego z pacjentów włączonych do badania nie odstawiono całkowicie insuliny, co prawdopodobnie było jednym z czynników warunkujących osiągnięcie ponad 2-letniej remisji choroby.

Zgodnie z teorią postępującej dysfunkcji komórek β w przebiegu cukrzycy typu 1, im mniejsza jest masa komórek wysp trzustkowych, tym bardziej zaburzona jest ich funkcja [4, 25]. Wykładnikiem bezwzględnego niedoboru insuliny jest współwystępująca z hiperglikemią kwasica ketonowa. Choć częstość wymienionych zaburzeń przy rozpoznaniu cukrzycy nie różniła się istotnie między grupami z remisją i bez niej, można przypuszczać, że stopień destrukcji wysp trzustkowych był na różnym etapie zaawansowania. Większa utrata masy ciała przed rozpoznaniem choroby w tym samym okresie u osób bez remisji może sugerować, że rozwój zaburzeń metabolicznych był nierównomierny i bardziej dynamiczny wśród pacjentów, u których nie wystąpiła remisja. Świadczą o tym także wyniki parametrów kontroli metabolicznej cukrzycy podczas pierwszej hospitalizacji.

W rozwoju i przebiegu cukrzycy istotną rolę odgrywają również styl życia, nałogi i podejmowana aktywność fizyczna. Palenie tytoniu jest uznanym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego i oddechowego [26, 27] oraz odgrywa istotną rolę w rozwoju cukrzycy [28–31]. Palenie tytoniu, częste picie kawy i nadmierny stres prowadzą do zwiększenia aktywności hormonów o działaniu antagonistycznym do insuliny (katecholaminy, kortyzol, hormon wzrostu). Czynniki te zwiększają wartość glikemii, pogarszają kontrolę metaboliczną cukrzycy oraz wywołują insulinooporność [30–34], a ponadto nasilają proces zapalny, prowadząc do destrukcji komórek β [35]. W badanej grupie zaobserwowano niekorzystny wpływ wymienionych czynników środowiskowych na wystąpienie remisji. Chorzy na cukrzycę typu 1, którzy palili tytoń i byli podatni na stres, rzadziej osiągnęli remisję.

W wielu analizach pomija się status socjoekonomiczny i problemy finansowe związane z wydatkami na leczenie. Tymczasem u pacjentów, u których remisja nie wystąpiła, częściej stwierdzono brak odpowiednich środków finansowych i gorszą kontrolę przebiegu choroby. Jedną z analiz, która potwierdza, że zwiększenie częstości kontroli glikemii znacznie zwiększa koszty leczenia, ale jednocześnie w istotnym stopniu opóźnia wystąpienie późnych powikłań cukrzycy, jest badanie *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) w cukrzycy typu 2 [36]. Podobnie w badaniu autorów niniejszej pracy, w badaniu UKPDS zaobserwowano, że w grupie pacjentów, którzy nie dysponowali dostatecznymi środkami finansowymi, między innymi na zakup pasków do glukometrów, rzadziej dokonywano pomiarów glikemii.

Regularna aktywność fizyczna podejmowana przez chorych prawdopodobnie przyczynia się do wydłużania okresu remisji. Wyśiłek fizyczny, poprzez zmniejszenie insulinooporności, poprawę dystrybucji glukozy w tkankach, zwiększenie aktywności antyoksydantów, prowadzi do zmniejszenia dziennego zapotrzebowania na insulinę i wpływa na regenerację komórek β przez zmniejszenie aktywności procesu zapalnego [37, 38]. Nie dziwi zatem fakt, że najdłuższy okres remisji obserwowany w badanej grupie (> 5 lat) występował u pacjenta regularnie uprawiającego sport, który trenował bieganie na długich dystansach. W badaniach własnych nie wykazano jednak różnic w zakresie aktywności fizycznej między grupą z krótkim i długim czasem trwania remisji. Brak tych różnic można wyjaśnić zbyt małą liczebnością grupy osób uprawiających bardzo

dużą aktywność fizyczną o cechach treningu sportowego.

Podtrzymywanie wzorców prozdrowotnych, takich jak unikanie nałogów, stresu, regularna aktywność fizyczna i pomoc w finansowaniu leczenia, ma duże znaczenie dla chorych na cukrzycę typu 1 i istotnie wpływa na wystąpienie remisji.

Pacjenci, którzy uczestniczyli w badaniu, osiągnęli bardzo długi czas trwania remisji, rzadko opisywany w innych publikacjach [6, 7, 18]. Mimo że grupy z długim i krótkim czasem trwania remisji nie różniły się istotnie, to fakt tak długiego (> 2 lat) okresu remisji jest zarówno zadziwiający, jak i obiecujący. Postępowanie edukacyjne i terapeutyczne w obu grupach się nie różniło. W badaniach ankietowych analizujących styl życia i warunki socjoekonomiczne również nie wykazano istotnych różnic. Zatem nadal nie ma pewności, które czynniki mogą tak znamienne wydłużać okres remisji. Porównanie grupy z długą i krótką remisją wskazuje pewne tendencje, których potwierdzenie, w celu poznania czynników wydłużających korzystny dla pacjenta okres remisji, wymaga kontynuacji badań w większej grupie chorych na cukrzycę typu 1.

Wnioski

Aby zwiększyć szanse wystąpienia okresu remisji u pacjentów z cukrzycą typu 1, niezbędne są: szybkie rozpoznanie choroby, wdrożenie odpowiedniego leczenia i edukacji w zakresie metody intensywnej czynnościowej insulinoterapii, dobra kontrola parametrów wyrównania metabolicznego, począwszy od okresu hospitalizacji, przestrzeganie zasad zdrowego stylu życia, unikanie nałogów i stresu. Stanowi to dowód, że remisja jest procesem warunkowanym przez wiele czynników, które nawzajem na siebie wpływają.

PIŚMIENNICTWO

- Achenbach P., Bonificatio E., Koczwara K., Ziegler A. Natural history of type 1 diabetes. *Diabetes* 2005; 54 (supl. 2): S25–S31.
- Knip M., Veijola R., Virtanen S., Hyoty H., Vaarala O., Akermblom H. Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes* 2005; 54 (supl. 2): S125–S136.
- Faideau B., Large E., Lepaut F., Carel J.C., Boitard C. Role of B-cell in type 1 diabetes pathogenesis. *Diabetes* 2005; 54 (supl. 2): S87–S96.
- Sherry N., Tsai E.B., Herold K.C. Natural history of B-cell function in type 1 diabetes. *Diabetes* 2005; 54 (supl. 2): S32–S39.
- Swift P. Insulin treatment at onset of diabetes. *Horm. Res.* 2002; 57 (supl. 1): 93–96.
- Scholín A., Berne C., Schvarcz E., Karlsson F.A., Björk E. Factors predicting clinical remission in adult patients with type 1 diabetes. *J. Intern. Med.* 1999; 245: 155–162.
- Scholín 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. *Diabet. Med.* 2004; 21: 447–455.
- Bonfati R., Boggetti 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 Diabetol.* 1998; 35: 91–95.
- 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 Res. Clin. Pract.* 1991; 11: 9–16.
- Chase H.P., MacKenzie T.A., Burdick J., Fiallo-Scharer R., Walravens P. Redefining the clinical remission period in children with type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes* 2004; 5: 16–19.
- Abdul-Rasoul M., Habib H., Al-Khouly M. The honeymoon phase in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration and influential factors. *Pediatr. Diabetes* 2006; 7: 101–107.
- 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. *Diabet. Med.* 2007; 24: 512–520.
- 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.
- Associaton A.D. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 (supl. 1): S5–S10.
- Herschel-Copelan L. Diabetic acidosis and severe hyperlipemia with remission. *Calif. Med.* 1964; 101: 472–479.
- 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.
- Hramiak I.M., Dupre J., Finegood D.T. Determinants of clinical remission in recent-onset IDDM. *Diabetes Care* 1993; 16: 125–132.
- Dinccag 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.
- Kielczewska-Mrozikiewicz D. Wpływ intensywnej insulinoterapii na wystąpienie remisji w cukrzycy insulinozależnej. *Diabetol. Pol.* 1995; 2 (supl. 1): 56.
- Shah S.C., Malone J.I., Simpson N.E. A randomized trial of intensive insulin therapy in newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 550–554.
- Madsbad S., Krarup T., Reguer L., Faber O., Binder C. Effects of strict blood glucose control on residual b-cell function in insulin-dependent diabetics. *Diabetologia* 1981; 20: 530–534.
- Martin S., Pawłowski B., Greulich B., Ziegler A.G., Mandrup-Polsen T., Mahon J. Natural course of remission in IDDM during 1st year after diagnosis. *Diabetes Care* 1992; 15: 66–74.
- DCCT: effect of intensive therapy on residual B-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128: 517–523.
- Krokowski M., Bodalski J. Zastosowanie insuliny w prewencji cukrzycy typu 1. *Diabetol. Pol.* 1995; 2: 293.
- Weir C.G., Bonner-Weir S. Five stages of evolving b-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes* 2004; 53 (supl. 3): S16–S21.
- Ford S.K., Shilliday B.B. Smoking and diabetes: helping patients quit. *Clin. Diabetes* 2006; 24: 133–137.
- Nitenberg A., Antony I. Coronary vascular endothelium, a common target in patients with diabetes mellitus, cigarette smoking, hypercholesterolemia, hypertension, and menopausal status. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13 (supl. 4): 16–19.

28. Gabrielle C., Ronny A., Deborah F., David C., Lynne E. Smoking and incidence of diabetes among US adults. *Diabetes Care* 2005; 28: 2501–2507.
29. Manson J., Ajani U., Liu S., Nathan D., Hennekens C. A prospective study of cigarette smoking and the incidence of diabetes mellitus among US male physicians. *Am. J. Med.* 2000; 109: 538–542.
30. Eliasson B. Cigarette smoking and diabetes. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2003; 45: 405–413.
31. Rimm E.B. Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *BMJ* 1995; 310: 555–559.
32. Lloyd C., Smith J., Weinger K. Stress and diabetes. *Diabetes Spectrum* 2005; 18: 121–127.
33. Haire-Joshu D., Glasgow R., Tibbs T. Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1887–1898.
34. Lloyd C., Dyer P., Lancashire R., Harris T. Association between stress and glycemic control in adults with type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1278–1283.
35. Cross C., Vliet A., Eiserich J. Cigarette smokers and oxidant stress: a continuing mystery. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998; 184: 184–185.
36. Gray A., Raikou M., McGuire A., Fenn P., Stevens R. Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: economic analysis alongside randomized controlled trial (UKPDS 41). *BMJ* 2000; 320: 1373–1378.
37. Hayes C., Kriska A. Role of physical activity in diabetes management and prevention. *J. Am. Diet. Assoc.* 2008; 108: S19–S23.
38. Goodyear L. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Ann. Rev. Med.* 1998; 49: 235–261.