

Elżbieta Kozek, Anna Citkowska, Katarzyna Fross, Aleksandra Górska, Agnieszka Marcinkowska, Jacek Sieradzki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Wpływ intensywnej insulinoterapii na wskaźnik masy ciała oraz na stężenie lipidów u chorych na cukrzycę typu 1 — analiza retrospektywna

The effect of intensive insulin therapy on the body mass index and lipids in patients with type 1 diabetes mellitus — retrospective analysis

STRESZCZENIE

WSTĘP. Celem pracy jest analiza retrospektywna efektów leczenia metodą intensywnej insulinoterapii u chorych na cukrzycę typu 1, a w szczególności wykazanie wpływu tej metody leczenia na wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), profil lipidowy, wyrównanie cukrzycy i dobowe zapotrzebowanie na insulinę.

MATERIAŁ I METODY. Analizie poddano historie chorób osób z cukrzycą typu 1 hospitalizowanych w Klinice Chorób Metabolicznych Szpitala Uniwersyteckiego w latach 1995–1999. Podczas hospitalizacji u wszystkich chorych wdrożono model intensywnej insulinoterapii (IIT) oraz przeprowadzono cykl szkoleń.

WYNIKI. U 72 chorych w wieku $31,85 \pm 11,88$ lat (37 kobiet i 35 mężczyzn) po okresie 1–4 lat oceniono wyniki badań kontrolnych. Stwierdzono statystycznie istotny wzrost wskaźnika BMI po okresie 1–4 lat leczenia IIT ($22,84 \pm 3,05$ vs. $24,07 \pm 3,29$ kg/m², $p < 0,001$). Statystycznie istotnie podwyższyło się stężenie cholesterolu całkowitego ($4,75 \pm 1,10$ vs. $5,07 \pm 1,21$ mmol/l, $p < 0,05$), a także stężenie cholesterolu frakcji HDL ($1,44 \pm 0,49$ vs. $1,63 \pm 0,38$ mmol/l, $p < 0,05$). Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie stężenia triglicerydów, cho-

lesterolu frakcji LDL oraz wskaźnika aterogenności. Po okresie 1–4 lat stosowania IIT stwierdzono statystycznie istotną poprawę wyrównania cukrzycy (HbA_{1c} : $8,50 \pm 2,37$ vs. $7,40 \pm 1,69\%$, $p < 0,01$), a także statystycznie istotną dodatnią zależność pomiędzy BMI i stężeniem cholesterolu frakcji LDL ($r = 0,41$, $p < 0,005$) oraz HbA_{1c} i stężeniem triglicerydów ($r = 0,53$, $p < 0,05$) w badaniach końcowych.

WNIOSKI. Przeprowadzona analiza wskazuje, że wprowadzenie IIT do leczenia chorych na cukrzycę typu 1 pozwoliło na lepszą kontrolę glikemii. Niekorzystnym zjawiskiem był przyrost masy ciała wyrażony wskaźnikiem BMI, któremu nie towarzyszył aterogeny profil lipidowy, o czym świadczy wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL. Korzystne zmiany profilu lipidowego, mimo wzrostu BMI, mogą wynikać z lepszego wyrównania cukrzycy, osiąganego w czasie leczenia IIT.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, intensywna insulinoterapia, wskaźnik masy ciała, lipidy

ABSTRACT

OBJECTIVE. The purpose of the study was a retrospective analysis of intensive insulin therapy in patients with type 1 diabetes mellitus with special consideration of its effects on the body mass index (BMI), lipid profile, diabetes control and daily insulin requirement. **RESEARCH DESIGN AND METHODS.** Case histories of type 1 diabetics hospitalised in the Department of

Adres do korespondencji: Dr med. Elżbieta Kozek
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
ul. Kopernika 15, 31–501 Kraków

Diabetologia Praktyczna 2001, tom 2, nr 3, 203–208
Copyright©2001 Via Medica

Nadesłano: 10.04.2001 Przyjęto do druku: 02.07.2001

Metabolic Diseases between 1995 and 1999 were analysed. Each hospitalised patient received intensive insulin therapy (IIT) and attended a course on diabetes education.

RESULTS. In 72 patients (37 women and 35 men) with a mean age of $31,85 \pm 11,88$ years the results of control examinations were evaluated at 1 to 4 years after IIT. BMI was found to increase significantly ($22,84 \pm 3,05$ vs. $24,07 \pm 3,29$ kg/m², $p < 0,001$). Total cholesterol was significantly higher ($4,75 \pm 1,10$ vs. $5,07 \pm 1,21$ mmol/l, $p < 0,05$), similar to HDL cholesterol ($1,44 \pm 0,49$ vs. $1,63 \pm 0,38$ mmol/l, $p < 0,05$). No significant differences were seen in triglycerides, LDL cholesterol and atherogenic index. At 1–4 years after IIT diabetes control was significantly improved (HbA_{1c}: $8,50 \pm 2,37$ vs. $7,40 \pm 1,69\%$, $p < 0,01$). There was a significant positive correlation between BMI and LDL cholesterol ($r = 0,41$, $p < 0,005$) and between HbA_{1c} and triglycerides ($r = 0,53$, $p < 0,05$).

CONCLUSIONS. The retrospective analysis shows that IIT in patients with type 1 diabetes mellitus improved glycaemia control. Body weight gain expressed as BMI was an unfavourable effect. The increased BMI was not associated with the atherogenic lipid profile based upon increased HDL cholesterol. The favourable changes in the lipid profile despite the increased BMI may result from improved diabetes control due to IIT.

Key words: type 1 diabetes, intensive insulin therapy, body mass index, lipids

Wstęp

Czynnikami ryzyka rozwoju późnych powikłań naczyniowych o charakterze makroangiopatii u chorych na cukrzycę typu 2 są insulinooporność i hiperinsulinemia, otyłość typu wisceralnego, zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze i zaburzenia hemostazy oraz hiperglikemia [1]. Elementy te składają się na zespół metabolicznych czynników ryzyka miażdżycy, uwzględniony w klasyfikacji WHO jako zespół metaboliczny. W świetle ostatnich badań hiperinsulinemę uznaje się za niezależny czynnik ryzyka miażdżycy i choroby wieńcowej również u chorych bez cukrzycy [2]. Wpływ hiperglikemii na rozwój miażdżycy był wielokrotnie przedmiotem dyskusji, obecnie jednak fakt ten nie pozostawia wątpliwości. Hiperglikemia, przez glikooksydację białek i lipoprotein, wolne rodniki tlenowe, uszkodzenie śródbłonna naczyniowego i działanie prozakrzepowe, działa aterosennie [3].

Również chorzy na cukrzycę typu 1 wykazują predyspozycje do rozwoju powikłań spowodowanych przedwcześnie rozwijającą się miażdżycą [4–7]. Czynnikiem, który poza hiperglikemią ma znaczenie w rozwoju makroangiopatii u tych chorych, jest również insulinooporność, wywołana niewłaściwym, powodującym jatrogenną hiperinsulinemę modelem insulinoterapii. Udowodniono, że zarówno endogenna, jak i egzogenna hiperinsulinemia prowadzą do zwiększenia masy ciała z potencjalnie aterosenną dystrybucją tkanki tłuszczowej indukującą insulinooporność [8–11].

W badaniu EDC (*Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study*) u chorych na cukrzycę typu 1 z obecnymi czynnikami ryzyka insulinooporności, w tym ze zwiększonym wskaźnikiem talia/biodra, potwierdzono metodą klamry metabolicznej współistnienie oporności na insulinę [12]. Powstaje pytanie, czy stosowany w leczeniu cukrzycy typu 1 model intensywnej insulinoterapii, najlepiej naśladujący fizjologiczne wydzielanie insuliny, może powodować jatrogenną hiperinsulinemę i insulinooporność z ich konsekwencjami metabolicznymi i klinicznymi w zakresie otyłości, zaburzeń lipidowych i nadciśnienia tętniczego.

Celem pracy jest retrospektywna analiza efektów leczenia metodą intensywnej insulinoterapii chorych na cukrzycę typu 1, a w szczególności wykazanie wpływu tego modelu leczenia na wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), profil lipidowy, wyrównanie cukrzycy i dobowe zapotrzebowanie na insulinę.

Materiał i metody

Poddano analizie dane kliniczne 131 chorych na cukrzycę typu 1 hospitalizowanych w Klinice Chorób Metabolicznych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie w latach 1995–1999.

Z grupy tej u 87 chorych (64%) wcześniej stosowano insulinoterapię konwencjonalną (KIT) (2 lub 1 wstrzyknięcie insuliny), u pozostałych 44 chorych (36%) metodę intensywnej insulinoterapii (IIT) (4–5 wstrzyknięć), jednak chorzy ci nie uzyskali wyrównania metabolicznego. Z badania wykluczono chorych ze świeżo wykrytą cukrzycą, chorych z dodatkowymi chorobami wpływającymi na masę ciała oraz chorych, których nie poddano kontroli klinicznej po hospitalizacji.

U 72 pacjentów analizowano wyniki badań kontrolnych po okresie 1–4 lat. Umożliwiły one retrospektywną ocenę wpływu leczenia metodą IIT na wskaźnik masy ciała, profil lipidowy, wyrównanie cukrzycy, dobowe zapotrzebowanie na insulinę. W analizowanej grupie było 37 kobiet i 35 mężczyzn. Wiek pa-

cientów wynosił średnio $31,85 \pm 11,88$ lat, a czas trwania cukrzycy $9,73 \pm 7,97$ lat. Z poddanej analizie grupy 31 chorych (43%) leczono przed hospitalizacją metodą IIT, pozostałych 41 chorych (57%) otrzymywało przed hospitalizacją insulinę według modelu KIT.

Podczas hospitalizacji u każdego chorego wdrażano lub modyfikowano model IIT (4–5 wstrzyknięć insuliny metodą *basal-bolus*) oraz ustalano wartość kaloryczną diety. Ponadto, każdy pacjent uczestniczył w cyklu szkoleń dla chorych na cukrzycę. Oceniano również obecność przewlekłych powikłań cukrzycy.

Metody badań

U każdego chorego przeprowadzono standardowe badanie kliniczne z oceną ciśnienia tętniczego po 5-minutowym odpoczynku. Wskaźnik masy ciała obliczano według wzoru — masa ciała/wzrost². Retinopatię oceniano na podstawie pełnego badania okulistycznego z oceną dna oka, a u niektórych chorych wykonywano angiografię fluoresceinową siatkówki. Neuropatię obwodową rozpoznawano na podstawie badania klinicznego z oceną czucia wibracji. Sercowo-naczyniową neuropatię autonomiczną rozpoznawano na podstawie analizy zmienności rytmu serca w spoczynku, podczas głębokiego oddychania, podczas pionizacji i podczas próby Valsalvy przy użyciu aparatu ProSciCard. Chorobę wieńcową rozpoznawano na podstawie objawów klinicznych potwierdzonych badaniem elektrokardiograficznym, przebytego zawału serca lub/i zabiegów revascularizacyjnych w wywiadzie. Miażdżycę naczyń obwodowych stwierdzano na podstawie objawów klinicznych, badania tętna oraz badania przepływu w naczyniach obwodowych metodą Dopplera. Miażdżycę naczyń mózgowych rozpoznawano, gdy chory przeżył epizod niedokrwienia mózgu.

Stężenie HbA_{1c} oznaczano za pomocą metody wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej (HPLC) aparatem Variant (BioRad). Stężenie cholesterolu i triglicerydów oraz cholesterolu frakcji HDL oznaczano metodą enzymatyczną, stężenie cholesterolu frakcji LDL wyliczano według wzoru Friedewalda.

W tabeli 1 przedstawiono charakterystykę chorych na podstawie badania początkowego. Stwierdzono, że najczęstszym powikłaniem cukrzycy była retinopatia (ok. 50% chorych). U 35% chorych występowała neuropatia obwodowa i autonomiczna, u 12% chorych nefropatia, u około 16% badanych — objawy miażdżycy naczyń, a u około 16% nadciśnienie tętnicze. Około 1/4 pacjentów paliła tytoń. Dodatni wywiad rodzinny w kierunku otyłości występował rzadko, natomiast w kierunku cukrzycy u 33% chorych. W analizie statystycznej danych za-

Tabela 1. Charakterystyka badanych chorych — badanie początkowe

	Liczba	(%)
Kobiety	37	52
Mężczyźni	35	48
Wiek	$31,39 \pm 11,35$	
Czas trwania cukrzycy	$9,73 \pm 7,97$	
Późne powikłania cukrzycy		
Retinopatia		
Nieproliferacyjna	24	33,33
Proliferacyjna	10	13,89
Makulopatia	2	2,78
Nefropatia		
Mikroalbuminuria	6	8,33
Białkomocz	2	2,78
Niewydolność nerek	4	5,56
Neuropatia		
Obwodowa	21	29,17
Autonomiczna	3	4,17
Obwodowa i autonomiczna	6	8,33
Zespół stopy cukrzycowej	3	4,17
Makroangiopatia*	12	16,67
Nadciśnienie tętnicze**	12	16,67
Wywiad rodzinny w kierunku		
Cukrzycy — dodatni	24	33,33
Otyłości — dodatni	5	6,94
Użytki		
Papierosy (> 0,5 pacz./d./r.)	18	25
Alkohol	1	1,39
Papierosy i alkohol	1	1,39

* Choroba niedokrwienności serca, miażdżycy naczyń kończyn dolnych oraz naczyń centralnego systemu nerwowego

** Ciśnienie skurczowe > 140 mm Hg, ciśnienie rozkurczowe > 80 mm Hg

stosowano test t-Studenta dla zmiennych zależnych, test Wilcoxona dla par wiązanych i analizę korelacji.

Wyniki

W tabeli 2 przedstawiono wartości średnie oraz istotność różnic między średnimi BMI, wskaźnikami wyrównania metabolicznego oraz dobowymi dawkami insuliny u chorych na cukrzycę typu 1 w badaniu początkowym i końcowym po upływie 1–4 lat leczenia metodą intensywnej insulinoterapii. Stwierdzono statystycznie istotny wzrost wskaźnika masy ciała pomiędzy badaniem początkowym i końcowym ($p = 0,000008$). Analizując profil lipidowy, stwierdzono po okresie 1–4 lat leczenia IIT statystycznie istotny wzrost stężenia cholesterolu całkowitego ($p = 0,027$) oraz istotny wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL ($p = 0,022$). Zaobserwowano także

Tabela 2. Porównanie wskaźników wyrównania metabolicznego w badaniu początkowym (wprowadzenie do leczenia modelu IIT) i w badaniu końcowym (po okresie 1–4 lat stosowania modelu IIT)

Parametr	Badanie początkowe (średnia, SD)	Badanie końcowe (średnia, SD)	p
BMI [kg/m ²]	22,84 ± 3,05	24,07 ± 3,29	0,000008
TC [mmol/l]	4,75 ± 1,10	5,07 ± 1,21	0,027
HDL [mmol/l]	1,44 ± 0,49	1,63 ± 0,38	0,022
LDL [mmol/l]	2,66 ± 0,93	2,83 ± 0,98	0,167
TG [mmol/l]	1,37 ± 0,71	1,27 ± 0,67	0,412
Wskaźnik TC/HDL	3,56 ± 1,31	3,19 ± 0,97	0,080
HbA _{1c} (%)	8,50 ± 2,37	7,40 ± 1,69	0,0015
Insulina (j./d.)	50,04 ± 16,52	47,54 ± 15,23	0,078
SBP [mm Hg]	129,60 ± 16,1	128,9 ± 21,20	0,853
DBP [mm Hg]	81,8 ± 10,9	81,4 ± 12,7	0,893

SD — odchylenie standardowe; TC — cholesterol całkowity; Tg — triglicerydy; SBP — ciśnienie skurczowe; DBP — ciśnienie rozkurczowe

wzrost stężenia cholesterolu frakcji LDL, ale nieistotny statystycznie. Stężenie triglicerydów uległo obniżeniu po okresie 1–4 lat, ale również nieistotnie statystycznie. Wskaźnik aterogenności wyrażony stosunkiem cholesterol całkowity/cholesterol frakcji HDL uległ obniżeniu, ale wartość ta nie była istotna statystycznie ($p = 0,080$). Stwierdzono także poprawę wyrównania cukrzycy, wyrażoną przez znamienne statystycznie obniżenie stężenia HbA_{1c} ($p = 0,0015$) w stosunku do badania wyjściowego. Jednocześnie obniżyło się dobowe zapotrzebowanie na insulinę, jednak bez istotności statystycznej ($p = 0,078$).

Analizowano także badaną grupę zależnie od modelu leczenia przed badaniem wstępnym. Zarówno w grupie leczonej przed badaniem wstępnym metodą IIT, jak i w grupie leczonej konwencjonalnie stwierdzono statystycznie istotny wzrost wskaźnika BMI, przy czym był on 2-krotnie większy w przypadku chorych leczonych wcześniej metodą IIT. Wyniki przedstawiono w tabeli 3.

Analiza zależności wskaźnika masy ciała i parametrów wyrównania metabolicznego po okresie 1–4 lat wykazała statystycznie istotną dodatnią zależność między BMI i stężeniem cholesterolu frakcji LDL ($r = 0,41$, $p < 0,05$). Natomiast stężenie HbA_{1c} istotnie statystycznie dodatnio korelowało ze stężeniem triglicerydów ($r = 0,53$, $p < 0,05$). Nie stwierdzono istotnej zależności między zapotrzebowaniem na insulinę a wskaźnikiem BMI i wyrównaniem metabolicznym.

Dyskusja

Obecne badanie wykazało, że po okresie 1–4 lat leczenia metodą intensywnej insulinoterapii następuje przyrost masy ciała mierzonej wskaźnikiem BMI. Kluczowym badaniem, które dowiodło, że intensywna insulinoterapia stwarza ryzyko przyrostu masy ciała, jest badanie DCCT (*Diabetes Control and Complication Trial*) [13–15]. Badanie to wykazało, że w grupie chorych z największym przyrostem

Tabela 3. Wpływ metody leczenia przed rozpoczęciem obserwacji na zmianę BMI po okresie 1–4 lat stosowania IIT

	Badanie początkowe BMI (średnia, SD)	Badanie końcowe BMI (średnia, SD)	p
Chorzy leczeni wyłącznie metodą IIT	21,95 ± 3,48	23,91 ± 3,78	0,00062
Chorzy leczeni metodą KIT przed wprowadzeniem IIT	23,32 ± 2,70	24,16 ± 3,04	0,0038

BMI — wskaźnik masy ciała; SD — odchylenie standardowe

wskaźnika masy ciała pojawiły się charakterystyczne dla zespołu insulinooporności i hiperinsulinemii zmiany profilu lipidowego — wzrost stężenia triglicerydów, obniżenie cholesterolu frakcji HDL oraz charakterystyczny fenotyp lipoprotein frakcji LDL — małe gęste cząsteczki LDL. Występowanie aterosogennych małych gęstych cząsteczek LDL u osób bez cukrzycy wiąże się z otyłością wisceralną i innymi cechami zespołu metabolicznego [16]. W badaniu DCCT stwierdzono także inne charakterystyczne dla zespołu metabolicznego elementy: wzrost ciśnienia tętniczego, wzrost wskaźnika talia/biodra i zwiększenie zapotrzebowania na insulinę [9]. W obecnym badaniu nie stwierdzono istotnego wzrostu stężenia cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów ani obniżenia stężenia cholesterolu frakcji HDL, co mogłoby być charakterystyczne dla związanej ze wzrostem wskaźnika BMI insulinooporności. Stężenie cholesterolu frakcji HDL wzrosło w sposób istotny, chociaż wskaźnik aterogenności nie uległ istotnej poprawie. W analizowanej grupie zaobserwowano poprawę wyrównania metabolicznego i istotny spadek stężenia HbA_{1c}. Stwierdzono także zależność HbA_{1c} i stężenia triglicerydów, a zatem efekt związany z poprawą wyrównania cukrzycy mógł zredukować w zakresie lipidów niekorzystne skutki przyrostu masy ciała. W badanej grupie uległo także obniżeniu dobowe zapotrzebowanie na insulinę. Niestwierdzenie u analizowanych chorych charakterystycznych dla zespołu metabolicznego zaburzeń lipidowych można zatem wiązać z poprawą wyrównania cukrzycy przy równoczesnym obniżeniu dobowej dawki insuliny. Przyrost masy ciała u analizowanych chorych był mniejszy niż w cytowanym badaniu DCCT, co wiąże się z krótszym okresem obserwacji dystrybucji tkanki tłuszczowej, której ocena może być istotna przy interpretacji wyników. Badanie EDC (*Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication Study*) wykazało, że wzrost wskaźnika talia/biodra — wskaźnika otyłości wisceralnej i oporności na insulinę — istotnie koreluje ze stężeniem triglicerydów, ciśnieniem tętniczym i negatywnie ze stężeniem cholesterolu frakcji HDL [12]. Badanie to wykazało ponadto, że dla stwierdzenia insulinooporności w cukrzycy typu 1 istotna jest także obecność dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku cukrzycy typu 2. Intensywna insulinoterapia stanowi preferowaną metodę leczenia chorych na cukrzycę typu 1. Model 4–5 wstrzyknięć insuliny jest najbardziej zbliżony do fizjologicznego wydzielania insuliny, a przy właściwej edukacji chorego stwarza możliwość uzyskania wyrównania metabolicz-

nego. Zalety IIT w porównaniu z modelem konwencjonalnym znalazły potwierdzenie w praktyce klinicznej i w badaniach naukowych [13, 17]. Badania *Stockholm Study* i DCCT dowiodły korzyści leczenia IIT w zakresie kontroli glikemii. Potwierdziły także, że IIT opóźnia wystąpienie i spowalnia progresję późnych powikłań cukrzycy typu mikroangiopatii [13, 17]. Wnioski dotyczące powikłań typu makroangiopatii nie są jednak tak jednoznaczne, ponieważ nie udowodniono istotnego zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów wieńcowych w cukrzycy typu 1 w grupie leczonej IIT [15]. Pozostaje zatem pytanie, czy przyrost masy ciała w cukrzycy typu 1 może mieć długoterminowy niekorzystny wpływ na wzrost ryzyka powikłań typu makroangiopatii.

Badanie UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) wykazało u chorych na cukrzycę typu 2, w tym także w grupie leczonej insuliną, około 30-procentową redukcję ryzyka mikroangiopatii na każdy 1% obniżonej HbA_{1c} i mniejszą — 10-procentową — redukcję ryzyka makroangiopatii [18]. W grupie leczonej zarówno pochodną sulfonylomocznika, jak i insuliną obserwowano przyrost wskaźnika BMI, a więc zarówno endo-, jak i egzogenna hiperinsulinemia w cukrzycy typu 2 stanowiła przyczynę rozwoju lub progresji potencjalnie aterogenicnej otyłości wisceralnej.

Wskazane jest wprowadzenie do praktyki klinicznej u chorych na cukrzycę typu 1 systematycznej kontroli obwodu talii lub wskaźnika talia/biodra, a jeszcze lepiej densytometrycznej oceny zawartości tkanki tłuszczowej wisceralnej. U chorych z czynnikami ryzyka insulinooporności celowe jest wdrożenie interwencji poprawiającej wrażliwość na insulinę: aktywności fizycznej, redukcji masy ciała i poprawy kontroli metabolicznej, a nawet rozważenie wprowadzenia leków poprawiających wrażliwość na insulinę.

Podsumowanie

Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdza się, że zastosowanie metody IIT u chorych na cukrzycę typu 1 pozwala na lepszą kontrolę glikemii, o czym świadczy obniżenie stężenia HbA_{1c} i zmniejszenie dobowego zapotrzebowania na insulinę. Niekorzystnym zjawiskiem obserwowanym u pacjentów leczonych metodą IIT był przyrost masy ciała. Wzrostowi wskaźnika BMI nie towarzyszył jednak aterogenny profil lipidów krwi, o czym świadczy wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL. Korzystne zmiany w profilu lipidowym, mimo wzrostu wskaźnika BMI, mogą wynikać z lepszego wyrównania cukrzycy, osiąganego w czasie leczenia IIT, oraz zmniejszenia zapotrzebowania na insulinę.

PIŚMIENNICTWO

1. De Fronzo R.A., Ferranini E.: Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173–194.
2. Depres J., Lamarche B., Mauriege P., Cantin B., Dagenais G.R., Moorjani S., Lupien P.J.: Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischaemic heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 952–957.
3. Feener E.P., King G.L.: Vascular dysfunction in diabetes mellitus. *Lancet* 1997; 350 (supl. 1): 9–13.
4. Kannel W.B., Mc Gee D.L.: Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study. *Diabetes Care* 1979; 2: 120–126.
5. Dorman J.S., Laport R.E., Kuller L.H.: The Pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) morbidity and mortality study: mortality results. *Diabetes* 1984; 33: 271–276.
6. Królewski A.S., Kosiński E.J., Warram J.H.: Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 1987; 59: 750–755.
7. Laakso M., Pyorala K.: Adverse effects of obesity on lipid and lipoprotein levels in insulin-dependent and non-insulin dependent diabetes. *Metabolism* 1990; 39: 117–122.
8. Genuth S.: Exogenous insulin administration and cardiovascular risk in non-insulin dependent and insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann. Inter. Med.* 1996; 124: 104–109.
9. Purnell J.Q., Hokanson J.E., Marcovina S.M., Steffes M.W.: Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure. *JAMA* 1998; 280: 140–146.
10. Wing R.R., Klein R., Moss S.E.: Weight gain associated with improved glycemic control in population — based sample of subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1990; 13: 1106–1109.
11. Carlson M.G., Camgell P.J.: Intensive insulin therapy and weight gain in IDDM. *Diabetes* 1993; 42: 1700–1707.
12. Williams K.V., Erbey J.R., Becker D., Arslanian S., Orchard T.J.: Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 626–632.
13. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977–986.
14. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 1995; 18: 1415–1427.
15. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the diabetes control and complications trial. *Am. J. Cardiol.* 1995; 75: 894–903.
16. Tchernof A., Lamarche B., Prud'Homme D.: The dense LDL phenotype: association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care* 1996; 19: 629–63.
17. Reichard P., Phil M.: Mortality and treatment side-effects during long-term intensified conventional insulin treatment in the Stockholm Diabetes Intervention Study. *Diabetes* 1994; 43: 313–317.
18. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.