

## Cukrzyca typu 1 z zachowanym przetrwałym wydzielaniem insuliny – opis przypadków

### *Diabetes type 1 with preserved residual secretion of insulin – case report*

Joanna Chrzanowska, Barbara Salmonowicz, Agnieszka Zubkiewicz-Kucharska, Anna Noczyńska

Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

**Adres do korespondencji:** Agnieszka Zubkiewicz-Kucharska, Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, 50-368 Wrocław, ul. Chalubińskiego 2a, e-mail: agnieszka.zubkiewicz@gmail.com

**Słowa kluczowe:** Cukrzyca typu 1, c-peptyd, przetrwałe resztkowe wydzielanie insuliny  
**Key words:** Type 1 diabetes, c-peptide, preserved residual insulin secretion

#### STRESZCZENIE/ABSTRACT

Rozwój cukrzycy typu 1 jest następstwem destrukcji komórek  $\beta$  wysp trzustkowych w wyniku procesu autoimmunologicznego, co prowadzi do bezwzględnego niedoboru insuliny. Tempo destrukcji komórek  $\beta$  w okresie przed ujawnieniem się cukrzycy typu 1 oraz stan czynnościowy komórek  $\beta$  w chwili zdiagnozowania choroby jest zróżnicowany u poszczególnych osób. Uważa się, że resztkowe wydzielanie insuliny wpływa pozytywnie na przebieg choroby poprzez lepsze wyrównanie metaboliczne i zapewnia bardziej stabilny przebieg choroby. W pracy przedstawiamy przebieg kliniczny cukrzycy u trzech pacjentów z potwierdzonym autoimmunologicznym podłożem choroby, u których pomimo kilkuletniego okresu jej trwania nadal stwierdza się prawidłowe stężenie C peptydu. Endokrynol. Ped. 13/2014;1(46):75-80.

Type 1 diabetes develops due to chronic autoimmune process which leads to progressive destruction of beta cells and loss of insulin release. The rate of this process before the disease manifestation as well as condition of beta cells in the moment of diagnosis differ among patients. It is assumed that residual insulin secretion positively influence the course of diabetes due to better metabolic compensation and more stable course of the disease. In this paper we present the course of diabetes in three patients, in whom autoimmune origin of the disease was confirmed, however, despite several years of diabetes duration, normal levels of c-peptide are still found. *Pediatr. Endocrinol.* 13/2014;1(46):75-80.

## Wstęp

Rozwój cukrzycy typu 1 jest następstwem destrukcji komórek  $\beta$  wysp trzustkowych w wyniku procesu autoimmunologicznego, co prowadzi do bezwzględnej niedoboru insuliny.

Do badania funkcji wydzielniczej komórek  $\beta$  używa się metod pośrednich, w których oceniana jest wartość C-peptydu na czczo, po stymulacji glukagonem lub mieszanym posiłkiem [1]. U chorych leczonych insuliną ważne jest, aby równocześnie z C-peptydem oznaczać glikemię, ponieważ zarówno hipoglikemia, jak i hiperglikemia mogą hamować wydzielanie endogennej insuliny.

Tempo destrukcji komórek  $\beta$  w okresie przed ujawnieniem się cukrzycy typu 1 oraz stan czynnościowy komórek  $\beta$  w chwili zdiagnozowania choroby jest zróżnicowany u poszczególnych osób [2]. W dalszym przebiegu choroby wraz z ustąpieniem hiperglikemii zapotrzebowanie na egzogenną insulinę może przejściowo zmniejszać się, co odzwierciedla zarówno wzrost insulinowrażliwości tkanek, jak i poprawę funkcji komórek  $\beta$ . Dotychczas nie zostały określone jednoznacznie kryteria częściowej remisji klinicznej, najczęściej definiuje się ją jako zapotrzebowanie na insulinę mniejsze niż 0,5 j/kg/dobę z poziomem HbA1c poniżej 7% [3]. Uważa się, że w cukrzycy typu 1 w wyniku trwającego procesu autoimmunologicznego ostatecznie dochodzi do całkowitego zaniku wydzielania insuliny, jednak u niektórych chorych wydzielanie tego hormonu obserwowane jest wiele lat po rozpoznaniu [4–7].

Resztkowe wydzielanie insuliny wpływa pozytywnie na przebieg choroby poprzez lepsze wyrównanie metaboliczne, co zapewnia bardziej stabilny przebieg choroby [7]. Jest uznane za niezależny czynnik opóźniający rozwój powikłań cukrzycowych. Korzyści, jakie odnoszą pacjenci z zachowaną resztkową funkcją wydzielniczą komórki  $\beta$ , mogą zależeć nie tylko od samej insuliny wydzielanej bezpośrednio do krążenia wrotnego, ale także od właściwości C-peptydu [8].

W pracy przedstawiamy przebieg kliniczny cukrzycy u trzech pacjentów z potwierdzonym autoimmunologicznym podłożem choroby, u których pomimo kilkuletniego okresu jej trwania nadal stwierdza się prawidłowe stężenie C-peptydu.

## Przypadek I

18-letni chłopiec, u którego w wieku 15 lat (kwiecień 2010 r.) rozpoznano cukrzycę na pod-

stawie występowania objawów hiperglikemii (od 4 tygodni poliuria, polidypsja) oraz podwyższonej przygodnej glikemii. Przed rozpoznaniem choroby nie obserwowano spadku masy ciała. W chwili zdiagnozowania cukrzycy w badaniu przedmiotowym BMI 24,22 kg/m<sup>2</sup>; 75–90 centyla. Badania laboratoryjne: gazometria krwi prawidłowa, poziom C-peptydu na czczo w granicach normy – 1,16 ng/ml (N: 0,9–7,1), HbA1c 10,2%, cholesterol całkowity 117 mg/dl (N: <200mg%), trójglicerydy 120 mg/dl (N: 60–165 mg/dl), HDL cholesterol 43 mg/dl (N: >65mg/dl). W badaniach immunologicznych znacznie podwyższone miano anty GAD (>2000IU/ml) oraz przeciwciał ICA (+++). Wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy ujemny, ojciec chłopca zmarł w wieku 46 lat z powodu zawału serca. W trakcie 3-letniej obserwacji pacjenta w ramach wizyt w Poradni Diabetologicznej cukrzyca dobrze wyrównana (HbA1c 6,2%), stężenie C-peptydu prawidłowe (3,05 ng/ml). Zwraca uwagę niewielkie zapotrzebowanie na insulinę (0,14 j./kg/dobę). W trakcie terapii insulinami analogowymi nie obserwuje się wzrostu masy ciała. Od 2013 r. chłopiec jest leczony przy użyciu osobistej pompy insulinowej.

## Przypadek II

18-letnia pacjentka, u której w 13 roku życia (wrzesień 2008 r.) rozpoznano cukrzycę na podstawie występowania objawów hiperglikemii (od 4 tygodni poliuria, polidypsja) oraz podwyższonej przygodnej glikemii. Przed rozpoznaniem cukrzycy nie obserwowano spadku masy ciała. W chwili rozpoznania BMI 21,9 kg/m<sup>2</sup>; 75–90 centyla. Badania laboratoryjne: gazometria krwi prawidłowa, poziom C-peptydu na czczo w dolnych granicach normy – 0,957 ng/ml (N: 0,9–7,1), HbA1c 9,4%, lipidogram: cholesterol całkowity 157 mg/dl (N: <200mg%), trójglicerydy 83 mg/dl (N: 60–165 mg/dl), HDL cholesterol 46 mg/dl (N: >65mg/dl). W badaniach immunologicznych nieznacznie podwyższone miano anty GAD (22,35IU/ml) oraz przeciwciał ICA (+). Wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy ujemny. W trakcie 5-letniej obserwacji cukrzyca dobrze wyrównana, stężenie hemoglobiny glikowanej oscyluje w zakresie 5,8–6,5%, z wykrywalnym stężeniem C-peptydu (na czczo 1,37 ng/ml). Zwraca uwagę niewielkie zapotrzebowanie na insulinę (około 0,3 j./kg/dobę). Od listopada 2009 r. nadwaga (BMI wówczas 23,7 kg/m<sup>2</sup> i 90–97 centyl). Od 2011 r. pacjentka jest leczona przy użyciu osobistej pompy insulinowej.

## Przypadek III

14-letnia pacjentka, u której w wieku 10 i pół lat (grudzień 2009 r.) na podstawie występowania objawów hiperglikemii (od 2 tygodni poliuria, polidypsja), podwyższonej przygodnej glikemii oraz wyników gazometrii (pH 7,18, HCO<sub>3</sub> 4,2 mmol/l), rozpoznano cukrzycę z kwasicą ketonową stopnia ciężkiego. W wywiadzie nadwaga od wczesnego dzieciństwa. Przed rozpoznaniem choroby pacjentka schudła 12 kg. W chwili rozpoznania cukrzycy BMI 19,53 kg/m<sup>2</sup>; 75–90 c. Badania dodatkowe: poziom C-peptyd na czczo obniżony – 0,51 ng/ml (N: 0,9–7,1), HbA<sub>1c</sub> 12,4%, cholesterol całkowity 177 mg/dl, trójglicerydy 102 mg/dl. W badaniach immunologicznych podwyższone miano anty GAD (143,5 IU/ml) oraz przeciwciał ICA (+). Wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy ujemny.

W pierwszych 18 miesiącach leczenia cukrzyca dobrze wyrównana (HbA<sub>1c</sub> 6,5%). W 2011r. rozpoczęto leczenie przy użyciu osobistej pompy insulinowej. Od stycznia 2010 r. nadwaga, od stycznia 2011r. otyłość, obecnie BMI 25,2 kg/m<sup>2</sup>; 90-97 centyla. W lipcu 2011r. poziomy glikemii nieprawidłowe, HbA<sub>1c</sub> 8,8%. Stan ten wiązano z zakończeniem częściowej remisji cukrzycy. Zmodyfikowano insulinoterapię, uzyskując poprawę wyrównania metabolicznego (HbA<sub>1c</sub> 6,1%). Ze względu na małe zapotrzebowanie na insulinę (około 0,17 j./kg/d) oceniono stężenie C-peptydu, którego wartość wynosiła 2,08 ng/ml, HbA<sub>1c</sub> 7,1%. W trakcie dalszej obserwacji wartości HbA<sub>1c</sub> były różne (8,5%, 7,5%), z utrzymującym się C-peptydem (na czczo 1,46 ng/ml, po posiłku 2,02 ng/ml). Obecnie zapotrzebowanie na insulinę wynosi około 0,37 j./kg/dobę. Pomimo że dziewczynka regularnie uprawia sport, sporadycznie obserwuje hipoglikemię lekkiego stopnia.

## Omówienie

### *Jaki typ cukrzycy możemy rozpoznać u prezentowanych pacjentów?*

Zasadniczymi cechami różnicującymi typ 1 od typu 2 cukrzycy jest tempo destrukcji komórek β oraz stopień insulinooporności tkanek. Do cech klinicznych charakterystycznych dla cukrzycy typu 1 zaliczamy: nagły początek choroby, hiperglikemię, ubytek masy ciała, często kwasicę ketonową oraz występowanie innych chorób o podłożu autoimmunologicznym. Badaniem różnicującym rodzaj cukrzycy jest poziom C-peptydu oraz miano au-

toprzeciwciał [9]. U dwojga pierwszych pacjentów prezentowanych w pracy stan odżywienia od wczesnego dzieciństwa był prawidłowy, początek objawów klinicznych cukrzycy łagodny, trwający około 4 tygodni. W przypadku trzeciej pacjentki nadwagę obserwowano od wczesnego dzieciństwa, a rozpoznanie cukrzycy było poprzedzone kilkudniowym okresem złego samopoczucia, kwasicą ketonową oraz znaczną redukcją masy ciała (12 kg). U żadnego dziecka nie stwierdzono klinicznych cech insulinooporności, takich jak: rogowacenie ciemne, dyslipidemię aterogenną, niealkoholowe stłuszczenie wątroby czy nadciśnienie tętnicze. U wszystkich pacjentów w chwili rozpoznania stwierdzono obecność C-peptydu, którego stężenie u dwojga pierwszych pacjentów był w normie, a u dziewczynki trzeciej nieznacznie poniżej normy. Badacze wykazali, że w 1 roku trwania cukrzycy typu 1 aż u 31,2 % młodych pacjentów wartość C-peptydu może mieścić się w granicach normy dla ludzi zdrowych [4]. U każdego z trzech pacjentów potwierdzono obecność autoprzeciwciał przeciw wyspom trzustkowym, ale wiadomo, że mogą być one stwierdzane również u osób z cukrzycą typu 2. W badaniu klinicznym TODAY (Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth), które dotyczyło 1211 otyłych nastolatków z cukrzycą typu 2, autoprzeciwciała były obecne u blisko 10% badanych [10].

U prezentowanych pacjentów na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników badań dodatkowych rozpoznano cukrzycę typu 1. Należy zadać pytanie, czy właściwie? Problemem w jednoznacznej kwalifikacji cukrzycy jest nakładanie się objawów klinicznych oraz wyników badań typowych dla cukrzycy typu 1 jak i typu 2, dlatego u pacjentów tych proponuje się rozpoznać „cukrzycę półtora” [11].

Wydaje się, że obecna klasyfikacja cukrzycy, oparta na etiopatogenezie, wymaga weryfikacji. Wielu badaczy dowodzi, że cukrzyca nie należy dzielić na typy, ponieważ jest jedną chorobą. Według „hipotezy akceleratora” za główny czynnik sprawczy cukrzycy uznano insulinooporność, a obraz kliniczny uzależniony jest od tempa destrukcji komórek β. Reakcja immunologiczna uwarunkowana jest czynnikami genetycznymi, a insulinooporność ma nasilać apoptozę, powodując uwalnianie antygenów trzustkowych oraz uruchomienie reakcji immunologicznej [12].

### ***Jak przetrwałe wydzielanie insuliny może wpływać na przebieg cukrzycy typu 1?***

Powszechnie uważa się, że resztkowe wydzielanie insuliny i peptydu C występuje rzadko poza okresem częściowej remisji (2–3 lata) [9]. Na podstawie ostatnich badań wykazano, że u 10,7% dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 trwającą powyżej 5 lat wartość C-peptydu na czczo może przekraczać próg wykrywalności (powyżej 0,23 ng/ml), a u 1% być wyższa od 1 ng/ml [4]. Greenbaum i wsp. wykazali, że po 2 latach od rozpoznania cukrzycy typu 1 u 11% osób z wyjściowo zachowanym poziomem C-peptydu nie obserwowano znaczącego spadku resztkowego wydzielania insuliny [13]. Autorzy nie tłumaczą, dlaczego u części pacjentów w krótkim okresie po zachorowaniu obserwuje się całkowitą destrukcję komórek  $\beta$ , a u innych funkcja komórki  $\beta$  jest zachowana. Być może, wynika to z odmiennej odpowiedzi immunologicznej, zdolności komórek  $\beta$  do regeneracji bądź z kombinacji tych czynników. Dowiedziono, że zachowane nawet niewielkie stężenie C-peptydu wpływa pozytywnie na stopień wyrównania metabolicznego. W badaniu DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) analiza pacjentów z cukrzycą typu 1 trwającą poniżej 5 lat i stężeniem C-peptydu po stymulacji posiłkiem mieszanym w granicach 0,2-0,5 pmol/ml wykazała, że podczas 6 kolejnych lat obserwacji intensywna insulinoterapia wyraźnie zwolniła utratę funkcji komórek  $\beta$ , jednak nie zapobiegła spadkowi wydzielania insuliny [7]. W podgrupie osób leczonych intensywnie, u których zachowana była produkcja C-peptydu i resztkowe wydzielanie insuliny, uzyskano lepsze wyrównanie metaboliczne (niższa wartość HbA1c) w porównaniu z grupą osób leczonych intensywnie, ale z brakiem własnej sekrecji insuliny [7]. W oparciu o wyniki badań można wyciągnąć wniosek, że intensywna insulinoterapia poprawia wyrównanie metaboliczne oraz wpływa ochronnie na rezydualne komórki  $\beta$ , pozwalając zachować resztkowe wydzielanie insuliny. U omawianych w pracy pacjentów w okresie trwania cukrzycy nie obserwowano redukcji wydzielania endogennej insuliny, stężenie C-peptydu znacznie przekraczało u nich wartość 0,23 ng/ml, co według badań DCCT świadczy o zachowanej resztkowej insulinosekrecji. U pierwszych dwóch pacjentów wyrównanie metaboliczne w okresie obserwacji było prawidłowe, przy zapotrzebowaniu na insulinę nieprzekraczającym 0,3 j./kg/d. Stan kliniczny oraz metaboliczny trzeciej pacjentki to rezultat z braku motywacji do leczenia, wartość C-peptydu ma tu

znaczenie drugorzędne, ponieważ nieprawidłowe wyrównanie wynika przede wszystkim z wpływu czynników środowiskowych.

### ***Jakie czynniki mogą wpływać na zachowanie resztkowej sekrecji insuliny?***

Z uwagi na istotne znaczenie kliniczne resztkowej sekrecji insuliny badacze próbują określić cechy kliniczne związane z wolniejszym tempem destrukcji pozostałych komórek  $\beta$ . Stwierdzono, że czynniki takie, jak: wiek w momencie diagnozy choroby, stan odżywienia czy wyrównanie metaboliczne, mogą wpływać na przetrwanie resztkowej insulinosekrecji.

Na podstawie wieloletnich badań Diabetes Prevention Trial-1, dotyczących wydzielania insuliny u osób z grupy ryzyka cukrzycy typu 1, stwierdzono, że w wieku rozwojowym dochodzi do wzrostu stężenia C-peptydu po stymulacji posiłkiem mieszanym zarówno w grupie, w której nie rozwinęła się cukrzyca typu 1, jak i u tych, u których zdiagnozowano cukrzycę typu 1. Odmienne wyniki uzyskano w grupie osób dorosłych, u których stężenie C-peptydu pozostało bez zmian w grupie osób, u których nie rozwinęła się cukrzyca typu 1, natomiast w grupie ze zdiagnozowaną chorobą stężenie C-peptydu obniżyło się. Obserwowany w okresie rozwojowym wzrost wydzielania C-peptydu, może wynikać ze wzrostu masy komórek  $\beta$  lub poprawą ich funkcji [2]. W badaniach wykazano, że wyższe BMI korelowało z większym prawdopodobieństwem wejścia w remisję, a wyższa wartość Z-score BMI wpływała znacząco na wyższe stężenia C-peptydu, zwłaszcza w pierwszych dwóch latach trwania cukrzycy [4]. Być może szybszy przyrost masy ciała i/lub wyższy stopień insulinoporności wśród dzieci i młodzieży stwarza większe obciążenie dla komórek  $\beta$ , co skutkuje szybszym ujawnieniem się choroby i zachowaniem większej ilości nieuszkodzonych komórek  $\beta$  w chwili zdiagnozowania choroby [4].

Badania Joslin Medalist Study, obejmujące chorych z długotrwałą cukrzycą typu 1 (co najmniej 50 lat), wykazały, że u znacznego odsetka pacjentów (67,4%) C-peptyd mimo długiego okresu choroby nadal jest wykrywany ( $> 0,03$  nmol/l). W grupie tej wyższy poziom C-peptydu wiązano ze starszym wiekiem w chwili zdiagnozowania cukrzycy typu 1 oraz z prawidłową kontrolą metaboliczną [6].

Autorzy dowodzą, że aktywność fizyczna u osób z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 może wpłynąć korzystnie na resztkowe wydzielanie insuliny [14]. Prezentowani pacjenci byli nastolatkami z BMI

w chwili rozpoznania choroby w górnych granicach normy (BMI 75–90 centyla), trzecia pacjentka wykazywała dużą aktywność fizyczną – być może są to czynniki, które wpłynęły na zachowane wydzielanie resztkowe insuliny u opisywanych chorych.

## Podsumowanie

U młodych chorych na cukrzycę typu 1, u których niskie zapotrzebowanie na insulinę utrzymuje

się po okresie remisji, należy oznaczyć C-peptyd w celu określenia resztkowego wydzielania insuliny. Znajomość stanu czynnościowego komórek  $\beta$  na każdym etapie procesu chorobowego jest użyteczna przy interpretacji badań interwencyjnych (terapię immunomodulacyjną) zmierzających do ochrony funkcji komórek  $\beta$  wysp trzustkowych.

## PIŚMIENICTWO/REFERENCES

- [1] Greenbaum C.J., Mendrup-Poulsen T., McGee P.F. et al.: Mixed-Meal Tolerance Test Versus Glucagon Stimulation Test for the Assessment of-Cell Function in Therapeutic Trials in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 2008 Oct:31(10), 1966-1971.
- [2] Tsai E.B., Sherry N.A., Palmer J.P., Herold K.C.: The rise and fall of insulin secretion in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2006 Feb:49(2), 261-270.
- [3] Mortensen H.B., Hougaard P., Swift P. et al.: New Definition for the Partial Remission Period in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 2009 Aug:32(8), 1384-1390.
- [4] Greenbaum C.J., Anderson A.M., Dolan L.M. et al.: Preservation of beta-cell function in autoantibody-positive youth with diabetes. *Diabetes Care*, 2009 Oct:32(10), 1839-1844.
- [5] Wegner O., Wyka K., Fendler W. et al.: Ocena zachowanej przetrwałej insulinosekrecji u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1. *Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw.*, 2010:16, 67-71.
- [6] Keenan H.A., Sun J.K., Levine J. et al.: Residual Insulin Production and Pancreatic  $\beta$ -Cell Turnover After 50 Years of Diabetes. *Joslin Medalist Study Diabetes*, 2010 Nov:59(11), 2846-2853
- [7] Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann. Intern. Med.*, 1998:128, 517-523.
- [8] Pietropaolo M.: Persistent C-peptide: what does it mean? *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 2013 Aug:20 (4), 279-284.
- [9] Craig M.E. Hattersley, Donaghue K.C.: Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Clinical Practise Consensus Guidelines 2009 Compendium Pediatric Diabetes*, 2009:10 (suppl.12).
- [10] Copeland K.C., Zeitler P., Geffner M. et al.: TODAY Study Group. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011 Jan:96 (1), 159-167.
- [11] Pozzilli P., Guglielmi C., Caprio S., Buzzetti R.: Obesity, Autoimmunity, and Double Diabetes in Youth. *Diabetes Care*, 2011 May:34Suppl2, S166-S170.
- [12] Wilkin T.J.: The convergence of type 1 and type 2 diabetes in childhood: the accelerator hypothesis. *Pediatr. Diabetes*, 2012 Jun:13(4), 334-339.
- [13] Greenbaum C.J., Beam C.A., Boulware D. et al. Fall in C-peptide during first 2 years from diagnosis: evidence of at least two distinct phases from composite type 1 diabetes TrialNet data. *Diabetes*, 2012 Aug:61(8), 2066-2073.
- [14] Lascar N., Kennedy A., Jackson N. et al.: Exercise to preserve beta cell function in recent-onset type 1 diabetes mellitus (EXTOD) -a study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Trials* 2013 Jun 18:14:180.doi:10.1186/1745-6215-14-180