Streszczenie

Cukrzyca typu 1 i jej wzrastająca częstość występowania wśród młodszych dzieci staje się narastającym problem w populacji pediatrycznej. Obraz kliniczny choroby w ostatnich latach podlegał nieustannym zmianom. Przez dekady uważano, że w wyniku autoimmunizacyjnej destrukcji komórek beta trzustki komórki te funkcjonalnie przestają działać już po kilku miesiącach od rozpoznania cukrzycy – w rzeczywistości jednak spektrum stężeń c-peptydu (będącego wskaźnikiem endogennej sekrecji insuliny) w momencie rozpoznania cukrzycy jest bardzo szerokie, a tempo spadku jego wydzielania w kolejnych miesiącach i latach nie jest liniowe i także wykazuje duże zróżnicowanie. Pacjenci w fazie częściowej remisji cukrzycy wykazują lepsze wyrównanie metaboliczne, co może skutkować w przyszłości odsunięciem w czasie wystąpienia przewlekłych powikłań choroby. Nadal nie do końca wiadomo, jakie czynniki warunkują zmniejszenie bądź zachowanie funkcji komórek beta wysp trzustkowych w pierwszym i kolejnych latach trwania cukrzycy typu 1. Poznanie tych mechanizmów być może w przyszłości pozwoli na stworzenie nowych strategii terapeutycznych ukierunkowanych nie tylko na utrzymanie normoglikemii, ale też funkcjonalnych komórek beta produkujących endogenną insulinę.

Temat C-peptydu jako uznanego biomarkera wydzielania endogennej insuliny u osób chorujących na cukrzycę został podjęty w pracy poglądowej "C-peptide and residual β-cell function in pediatric diabetes – state of the art". Omówiono między innymi użyteczność tego parametru w praktyce klinicznej oraz postępy w metodach jego oznaczania. (*Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism: 2021, 27 (2), 123-133).*

Pozytywny wpływ aktywności fizycznej na pacjentów cukrzycowych jest od dawna znany: pozwala ona na zmniejszenie oporności na insulinę oraz pomaga w poprawie parametrów laboratoryjnych. Jednak możliwość, że wysiłek fizyczny mógłby być niezależnym czynnikiem wydłużającym remisję u dzieci z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 nie została dotychczas dokładnie zbadana. Celem badania "Regular physical activity as a physiological factor contributing to extend partial remission time in children with new onset diabetes mellitus - two years observation" była próba wyjaśnienia wpływu regularnej aktywności fizycznej na występowanie zjawiska częściowej remisji (PR) oraz na sekrecję C-peptydu u dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1. 125 pacjentów z nowo zdiagnozowaną chorobą było poddanych 2 letniej prospektywnej obserwacji: z uwzględnieniem kontroli co 3 miesiące oraz edukacji w zakresie utrzymania aktywności fizycznej zgodnie z oficjalnymi

rekomendacjami. Analizowano parametry antropometryczne, HbA_{1c}, stężenie C-peptydu i dobowe zapotrzebowanie na insulinę (DIR) oraz oceniono poziom aktywności fizycznej pacjentów przy użyciu autorskiego kwestionariusza. 43% pacjentów zakwalifikowano na jego podstawie jako aktywnych fizycznie. W tej grupie obserwowano niższy poziom HbA_{1c} po 2 latach obserwacji, niższe DIR po 3, 6 miesiącach i po 2 latach ($p < 0.05$). W momencie wypisu ze szpitala częstość DIR <0.5j./kg/24h przy osiągnieciu okołonormoglikemii była porównywalna w obu grupach, jednak w kolejnych miesiącach obserwowano większą częstość występowania PR w grupie aktywnej fizycznie i tendencja ta utrzymywała się dając w efekcie 44% vs 13% po 2 latach obserwacji ($p < 0.001$). Stężenie C-peptydu po 2 latach było porównywalne w obu grupach, z większą jednak częstością klinicznie istotnych wartości (> 0.2 nmol/L według DCCT) w grupie aktywnej: 79.6% vs 61.4% ($p = 0.029$). Wyniki te potwierdzają tezę, że regularna aktywność fizyczna może istotnie wpływać na wydłużenie czasu trwania PR u pacjentów pediatrycznych chorujących na cukrzycę typu 1, a w efekcie może prowadzić do lepszego długoterminowego wyrównania metabolicznego choroby *(Pediatric Diabetes: 2020, 21, 5, s. 800-807).*

Spontaniczna regeneracja oraz stymulowane procesy naprawcze komórek beta mogą stanowić jedno z możliwych wyjaśnień występowania zjawiska częściowej remisji. W badaniu "Circulating hematopoietic (HSC) and very-small embryonic like (VSEL) stem cells in newly diagnosed childhood diabetes type 1 - novel parameters of beta cell destruction/regeneration balance and possible prognostic factors of future disease course" celem była ocena mobilizacji komórek HSC i VSEL oraz ustalenia ich roli w utrzymaniu resztkowej funkcji komórek beta oraz występowania częściowej remisji u dzieci z nowo zdiagnozowaną cukrzycą typu 1. W badaniu udział wzięło 59 pacjentów z cukrzycą typu 1 (w wieku 6–18 lat) oraz 31 zdrowych dzieci jako grupa kontrolna. Oceny HSC i VSEL dokonano w momencie rozpoznania choroby w PBMC izolowanej z krwi pełnej obwodowej przy użyciu cytometrii przepływowej. Następnie pacjentów monitorowano przez kolejne 2 lata. Na podstawie sekrecji C-peptydu dokonano oceny funkcji komórek beta. Pacjenci zostali podzieleni na grupy bazując na wynikach oznaczenia VSEL, HSC i/lub mediany stężenia C-peptydu w odniesieniu do funkcji komórek beta i występowania częściowej remisji. Pacjenci z wyższym stymulowanym stężeniem C-peptydu przy rozpoznaniu choroby prezentowali niższy poziom HSC ($p < 0.05$) oraz wyższe wartości VSEL i współczynnika VSEL/HSC ($p < 0.05$). Pacjenci z wyższą sekrecją C-peptydu po 2 latach również wykazywali niższe wartości HSC i wyższy współczynnik VSEL/HSC ($p < 0.05$). Wśród pacjentów z niższym poziomem HSC obserwowano tendencję

do częstszego występowania częściowej remisji w 3 i 6 miesiącu od rozpoznania choroby. Uzyskane wyniki wskazują na możliwą istotną rolę komórek HSC i VSEL w utrzymaniu resztkowej funkcji komórek beta u pacjentów z cukrzycą typu 1 *(Stem Cell Reviews and Reports: 2021, 11 pp).*

W ostatniej części badania oceniono stężenie C-peptydu w odniesieniu do parametrów klinicznych u pacjentów z długo trwającą cukrzycą. Analizowano pomiary antropometryczne, wyniki wcześniej wykonanych badań laboratoryjnych oraz wykonano oznaczenie HbA_1c i stężenia C-peptydu u 178 dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 trwającą od ponad 1 roku. Oceny stężenia C-peptydu dokonano zarówno metodą klasyczną oraz ultraczułą. U 33,75% pacjentów stwierdzono stężenie C-peptydu > 0.23 ng/ml – pacjenci ci byli starsi w momencie postawienia diagnozy, doświadczali dłużej trwającej remisji oraz wymagali niższej całkowitej dobowej dawki insuliny jak i dawki insuliny bazalnej ($p < 0.05$). Zachowane wydzielanie C-peptydu korelowało z niższą średnią HbA_1c z ostatniego roku, ale też wyższymi wartościami HbA_{1c} w momencie rozpoznania cukrzycy. Pomiary stężenia C-peptydu metodą klasyczną oraz ultraczułą dostarczyły porównywalnych wyników. Uzyskane dane potwierdzają możliwość zachowania resztkowej funkcji komórek beta wśród młodych pacjentów chorujących na cukrzycę po kilku latach od rozpoznania choroby oraz jej korzystny wpływ na kontrolę metaboliczną.