

ANALYSIS OF THE FREQUENCY AND DURATION OF THE  
CLINICAL REMISSION PHASE IN TYPE 1 DIABETESANALIZA UČESTALOSTI I DUŽINE TRAJANJA KLINIČKE  
REMISIJE U PACIJENATA SA NOVOOTKRIVENIM TIPOM 1  
DIJABETESATeodora Todorov<sup>1</sup>, Aleksandar Stojanović<sup>1</sup>, Tanja Miličić<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija<sup>2</sup> Klinički centar Srbije, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Beograd, Srbija**Correspondence:** teodoratodorov@gmail.com**Abstract**

**Introduction:** Clinical remission (CR) phase, in other words, euglycaemia, in the absence of insulin therapy (complete CR) or with a reduced daily dose of insulin (partial CR) can be achieved in some patients with new-onset type 1 diabetes (T1D) after the introduction of insulin therapy. Unfortunately, there is still not enough information about the factors influencing the induction and duration of remission.

**Material and methods:** This research included 62 patients with the diagnosis of new-onset T1D, who were treated at the Clinic of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, University Clinical Centre of Serbia in 2019 and 2020. Demographic, clinical and laboratory data were acquired from medical records. Descriptive statistical methods, Fisher's exact probability test, Pearson's chi-square test, Student's t test, Mann Whitney U test and Spearman's correlation coefficient were used for statistical analysis.

**Results:** Clinical remission was induced in 46.8% of patients and its average duration was 11.2 months. Patients with CR had remarkably lower HbA1c values ( $9.9 \pm 2.8$  vs  $11.8 \pm 2.4\%$ ;  $p=0.007$ ) and lost less weight (4 vs 12 kg,  $p<0.001$ ) compared to patients without CR. Additionally, C peptide levels at the beginning and 6 minutes after the glucagon test were remarkably higher in patients with CR compared to patients without CR ( $p<0.001$ ). At the same time, remarkably more patients with CR had autoantibodies detected compared to those without CR (GAD 100% vs 72.4% i IA2-2A 81.8% vs 34.5%;  $p=0.001$ ). The duration of CR was remarkably correlated with the level of C peptide at the beginning and 6 minutes after the glucagon test ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** Patients with CR (46.8%) had better metabolic control, less weight loss, better endogenous insulin reserve capacity and less frequent presence of autoantibodies to beta cell antigens at disease onset. At the same time, the duration of CR was associated with an initially better, preserved, endogenous insulin reserve.

**Keywords:**new-onset type 1  
diabetes,  
clinical remission,  
C peptide,  
GAD

## Sažetak

**Uvod:** U pacijenata sa novootkrivenim tipom 1 dijabetesa (NT1D) nakon uvođenja insulinske terapije može se indukovati potpuna ili parcijalna klinička remisija (KR), tj. euglikemija u odsustvu insulinske terapije ili uz redukovanu dnevnu dozu insulina. Međutim, faktori koji utiču na indukciju i dužinu KR bolesti nisu dovoljno razjašnjeni. Stoga je cilj ovog istraživanja analiza učestalosti i dužine trajanja KR kod pacijenata sa postavljenom dijagnozom NT1D.

**Materijal i metode:** U istraživanje su uključena 62 bolesnika sa dijagnozom NT1D, koji su lečeni hospitalno na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Univerzitetskog kliničkog centra Srbije (UKCS) tokom 2019. i 2020. godine. Demografski, klinički i podaci o laboratorijskim nalazima dobijeni su iz medicinske dokumentacije. Za potrebe statističke analize korišćene su deskriptivne statističke metode, Pearsonov (*Pearson*) hi-kvadrat test, Fišerov (*Fisher*) test tačne verovatnoće, Studentov t-test, Man-Vitnijev (*Mann Whitney*) U-test i Spirmanov (*Spearman*) koeficijent korelacije.

**Rezultati:** Klinička remisija je indukovana kod 46,8% ispitanika i njeno prosečno trajanje bilo je 11,2 meseca. Pacijenti sa KR su imali bitno niže vrednosti glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) ( $9,9 \pm 2,8$  vs  $11,8 \pm 2,4\%$ ;  $p=0,007$ ) i manje izgubili u telesnoj masi ( $4$  vs  $12$  kg,  $p<0,001$ ) od pacijenata bez KR. Nivoi C-peptida u 0. i 6. min. glukagonskog testa su značajno viši kod pacijenata sa KR u poređenju sa pacijentima bez KR ( $p < 0,001$ ). Istovremeno, kod značajno više pacijenata bez KR detektovana su autoantitela u poređenju sa pacijentima sa KR (GAD 100% vs 72,4% i IA2-2A 81,8% vs 34,5%;  $p=0,001$ ). Dužina KR je značajno korelirala sa nivoom C-peptida u 0. i 6. min glukagonskog testa ( $p < 0,001$ ).

**Zaključak:** Pacijenti kod kojih je indukovana KR bolesti (46,8%) karakterisali su se boljom metaboličkom kontrolom, manjim gubitkom u telesnoj masi, boljim kapacitetom endogene insulinske rezerve i redim prisustvom autoantitela na beta ćelijske antigene na početku bolesti. Istovremeno, dužina KR bolesti je bila povezana sa inicijalno bolje očuvanom endogenom insulinskom rezervom.

### Ključne reči:

novootkriveni tip 1 dijabetesa, klinička remisija, C-peptid, GAD

## Uvod

Tip 1 dijabetesa (T1D) hronična je bolest koju karakteriše autoimunska destrukcija beta ćelija pankreasnih ostrvaca, zbog čega dolazi do smanjene produkcije insulina i posledične hiperglikemije (1,2). Ovaj oblik dijabetesa je najčešći endokrini poremećaj kod dece i adolescenata (3), iako se može ispoljiti u bilo kom starosnom dobu. Smatra se da je u osnovi autoimunske destrukcije poremećaj ćelijskog imuniteta, praćen dominacijom proinflamatornog i oštećenjem antiinflamatornog odgovora, a detektovana autoantitela na beta ćelijske antigene su odraz periferne aktivacije autoimuskog odgovora i mogu se koristiti kao dodatan parametar za dijagnozu T1D. U daljem toku, sve veći broj beta ćelija Langerhansovih ostrvaca biva uništen i kada ostane manje od 30% inicijalne mase dolazi do kliničkog ispoljavanja T1D, praćenog simptomima hiperglikemijskog sindroma poput polidipsije, poliurije i gubitka u telesnoj masi (4).

U pacijenata sa novootkrivenim tipom 1 dijabetesa (NT1D) nakon uvođenja insulinske terapije može se indukovati potpuna ili parcijalna klinička remisija (KR), tj. euglikemija u odsustvu insulinske terapije ili uz redukovanu dnevnu dozu insulina. U ovom stadijumu preostale beta ćelije još uvek proizvode dovoljnu količinu insulina, tako da je potreba za egzogenim insulinom potpuno nepotrebna ili smanjena (5). Dužina KR znatno

varira od pacijenta do pacijenta i može trajati i nekoliko godina, ali u većini slučajeva traje do godinu dana (6).

Tačan mehanizam nastanka i održanja KR u T1D nije u potpunosti razjašnjen. Veruje se da uticaj ima veći broj faktora kao što su obim i trajanje autoimuskog uništenja beta ćelija ili genetski faktori, odnosno prisustvo određenih alela u genotipu obolelog, za koje se pretpostavlja da su zaslužni za tako velike varijacije u trajanju same remisije (7).

Nakon završetka faze KR pacijenti se ponovo vraćaju na insulinsku terapiju i u većini slučajeva će se pojaviti sekundarne komplikacije (5).

Imajući u vidu sve navedeno, cilj istraživanja je analiza učestalosti i trajanja kliničke remisije u bolesnika sa NT1D lečenih na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Univerzitetskog kliničkog centra Srbije.

## Materijal i metode

### Izbor ispitanika

Retrospektivnom analizom baze podataka, u ovo istraživanje uključeno je 62 bolesnika, oba pola, starosne dobi od 18 do 42 godine, sa dijagnozom NT1D, koji su lečeni na Odeljenju za dijagnostiku, intenzivirani tretman i ćelijsku terapiju dijabetesa Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma UKCS u Beogradu tokom

2019. i 2020. godine. Svim ispitanicima je postavljena dijagnoza dijabetesa na osnovu aktuelnih kriterijuma Svetske zdravstvene organizacije (SZO).

Iz dostupne medicinske dokumentacije (istorije bolesti) analizirani su sledeći parametri: godine starosti kada je postavljena dijagnoza dijabetesa, prisustvo akutnih simptoma hiperglikemije (polidipsija, poliurija, gubitak u telesnoj masi), telesna masa i visina u vreme postavljanja dijagnoze, prisustvo autoimunih bolesti i drugih bolesti u ličnoj i porodičnoj anamnezi, kao što su T1D, tip 2 dijabetesa (T2D), autoimune bolesti tireoidee, gluten senzitivna enteropatija (GSE), reumatoidni artritis, perniciozna anemija, autoimuni hepatitis, vitiligo i psorijaza.

Na osnovu podataka iz istorija bolesti, fizikalnog nalaza na prijemu, laboratorijskih analiza tokom hospitalizacije i anamnestičkih podataka i nalaza prethodne medicinske dokumentacije, isključujući kriterijumi su bili prisustvo trudnoće, poremećaja rada štitaste ili nadbubrežne žlezde, akutna ishemijska bolest srca, terminalne faze bubregne bolesti, kao i primena glukokortikoida.

Laboratorijska testiranja, određivanje stanja glikoregulacije i standardne laboratorijske analize su, na osnovu istorija bolesti, sprovedene nakon 12-časovnog gladovanja. Određivanje antropometrijskih parametara je vršeno na istoj vagi i visinometru na odeljenju.

Podaci koji su korišćeni u istraživanju, a koji su preuzeti iz dostupne medicinske dokumentacije, dobijeni su na sledeće načine:

1. kod svakog bolesnika je nakon merenja telesne mase (TM) u kilogramima (kg) i telesne visine (TV) u metrima (m) izračunat indeks telesne mase (ITM) prema sledećoj formuli:  $ITM (kg/m^2) = TM (kg) / TV^2 (m)$ ;

2. vrednost nivoa glikemije u serumu određena je metodom korišćenja enzima glikozo oksidaze (pribor Beckman);

3. vrednost nivoa glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) u krvi određena je metodom afinitetne hromatografije na kolonama fenilborne kiseline (pribor BioData);

4. u svih ispitanika određivana su antitela na enzim glutamat dekarboksilazu (GAD) i antitela na tirozin fosfatazu (IA2) metodom ELISA;

5. glukagonski test za procenu endogene insulinske rezerve je sproveden našte, uz izmerenu glikemiju našte < 10 mmol/L. Nakon stimulacije intravenski sa 1 mg glukagona uzimaju se uzorci za insulin i C-peptid u 0. i 6. min.;

6. postojanje dijabetesa je utvrđeno na osnovu dve uzastopno utvrđene vrednosti glikemija našte  $\geq 7,0$  mmol/l ili na osnovu vrednosti glikemije  $\geq 11,1$  mmol/L 2 h posle unosa 75 g glukoze u toku sprovođenja oralnog testa tolerancije glukoze;

7. postojanje T1D u pacijenata je definisano kao neophodnost primene insulinske terapije da bi se sprečila ketoza (8);

8. novootkriveni T1D je definisan kao T1D dijagnostikovani pre najviše 6 meseci;

9. insulin zavisno stanje (IZS) u pacijenata sa novootkrivenim T1D je definisano kao neophodnost primene insulinske terapije da bi se postigla euglikemija (vrednosti

glikemija preprandijalno < 6,5 mmol/L, postprandijalno < 10,0 mmol/L);

10. klinička remisija (KR) bolesti je definisana kao stanje euglikemije bez primene insulinske terapije, u trajanju od najmanje mesec dana. Parcijalna KR je definisana kao smanjenje ukupne doze insulina na manje od 0,3 j/kg telesne mase uz održavanje optimalne glikoregulacije.

## Terapija ispitivanih pacijenata

U svih pacijenata, uključenih u istraživanje, primenjivan je jedan terapijski režim, tj. terapija humanim insulinom. Terapija insulinom je sprovedena u vidu intenzivirane konvencionalne terapije (4 dnevne doze). Pojedinačne doze insulina su podešavane na osnovu vrednosti glikemije pre glavnih obroka i pre spavanja.

## Statističke analize

Primarno dobijeni podaci analizirani su deskriptivnim statističkim metodama. Od deskriptivnih statističkih metoda korišćene su srednje vrednosti (aritmetička sredina, medijana), mere varijabiliteta (standardna devijacija) i pokazatelji strukture iskazani u procentima. Za poređenje ispitanika korišćeni su Pirsonov (*Pearson*) hi-kvadrat test ili Fišerov (*Fisher*) test tačne verovatnoće za kategorijalne podatke, odnosno Studentov t-test ili Man-Vitnijev (*Mann Whitney*) U-test za numeričke podatke. Za ispitivanje povezanosti godina starosti, vrednosti inicijalnog HbA1c, trajanja simptoma, gubitka TM i nivoa C-peptida u 0. i 6. min sa trajanjem KR bolesnika korišćen je Spearmanov (*Spearman*) koeficijent korelacije. Podaci su obrađivani u statističkom softveru SPSS 26.0 (*IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp*). Testiranje statističkih hipoteza bilo je obavljeno na nivou statističke značajnosti od 0,05.

## Rezultati

### Sociodemografske karakteristike pacijenata sa novootkrivenim tipom 1 dijabetesa

Istraživanje je obuhvatalo 62 ispitanika sa NT1D, od kojih su 33 osobe ženskog pola (53,2%). Prosečna starost ispitanika je  $26,4 \pm 6,0$  godina (**tabela 1**).

### Trajanje simptoma, gubitak u telesnoj masi i indeks telesne mase

Prosečno trajanje simptoma od trenutka njihovog javljanja do postavljanja dijagnoze, u smislu pojačanog žedanja, učestalog mokrenja i gubitka u TM, iznosi 2 meseca (od 2 nedelje do 48 meseci). Ispitanici su u proseku za to vreme izgubili 6,5 kg (od ispitanika koji nisu izgubili na telesnoj masi do onih koji su izgubili čak 30 kg). Pacijenti su pri kliničkoj manifestaciji bolesti bili normalno uhranjeni, pri čemu je srednja vrednost ITM iznosila  $21,7 \pm 3,9$  kg/m<sup>2</sup> novootkrivenim tipom 1 dijabetesa (**tabela 1**).

### Metabolički status na početku bolesti

Inicijalno, prilikom kliničke manifestacije bolesti

ketoza se razvila kod 28 ispitanika (45,2%), dok se ketoacidoza razvila kod samo 4 ispitanika (6,5%). Istovremeno, kod svih pacijenata registrovana je nezadovoljavajuća glikoregulacija, izražena nivoom HbA1c sa prosečnom vrednošću  $10,9 \pm 2,8\%$  (**tabela 1**).

### Glutamat dekarboksilaza i IA2-2A antitela

Analizirano je prisustvo GAD i IA2 antitela (At) kod pacijenata sa NT1D. U tom smislu, GAD At su bila pozitivna kod 54 (87,1%) ispitanika, dok su IA2-2A At bila detektovana kod 37 (59,7%) ispitanika (**tabela 1**).

### Prisustvo dijabetesa kod prvih rođaka

Među ispitivanim pacijentima sa NT1D, njih 7 (11,2%) imalo je prve rođake obolele od T1D, dok je 16 (25,8%) imalo pozitivnu porodičnu anamnezu na T2D (**tabela 1**).

**Tabela 1.** Demografski, klinički i metabolički parametri pacijenata sa NT1D na početku bolesti.

Varijable	Rezultati
Pol, n (%)	
Muški	29 (46,8)
Ženski	33 (53,2)
Starost (godine), $\bar{x} \pm sd$	$26,4 \pm 6,0$
Rođaci T1D, n (%)	
Ne	55 (88,7)
Da	7 (11,3)
Rođaci T2D, n (%)	
Ne	46 (74,2)
Da	16 (25,8)
Trajanje simptoma (meseci), medijana (opseg)	2 (0 - 48)
HbA1c (%), $\bar{x} \pm sd$	$10,9 \pm 2,8$
Gubitak kg, medijana (opseg)	6,5 (0 - 30)
Indeks TM ( $kg/m^2$ ), $\bar{x} \pm sd$	$21,7 \pm 3,9$
Ketoza, n (%)	
Nije se razvila	34 (54,8)
Razvila se	28 (45,2)
Ketoacidoza, n (%)	
Nije se razvila	58 (93,5)
Razvila se	4 (6,5)
GAD, n (%)	
Negativna	8 (12,9)
Pozitivna	54 (87,1)
IA2, n (%)	
Negativna	25 (40,3)
Pozitivna	37 (59,7)
Remisija, n (%)	
Ne	33 (53,2)
Da	29 (46,8)
Dužina remisije, meseci (opseg)	11,2 (2 - 48)

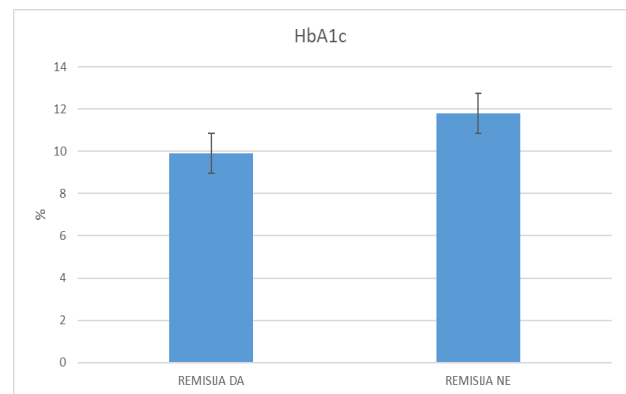
### Prisustvo drugih autoimunskih bolesti kod ispitivanih pacijenata sa novootkrivenim tipom 1 dijabetesa

Od 62 ispitanika, njih 43 pored T1D nije imalo i neku drugu autoimunska (AI) bolest. Od preostalih 19 ispitanika, njih 15 (24,2%) boluje i od AI tireoidee, njih 2 (3,2%) od psorijaze, od čega jedan ispitanik boluje i od AI bolesti tireoidee i psorijaze. Jedan ispitanik boluje od vitiliga i GSE.

### Klinička remisija i njeno trajanje

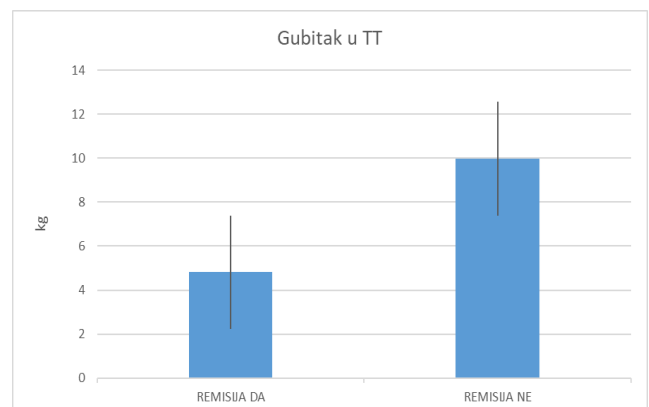
Kod 29 ispitanika je indukovana KR (46,8%), njeno prosečno trajanje bilo je 11,2 meseca (od 2 do 48). Ni pol (muški 17/29, tj. 58,6%, ženski 12/33, tj. 36,4%,  $p=0,08$ ) ni starosna dob ( $p=0,501$ ) nisu uticali na indukovanje KR kod bolesnika sa NT1D koji su uključeni u ovo istraživanje.

Kod pacijenata kod kojih nije indukovana KR vrednosti inicijalnog HbA1c su značajno više ( $11,8 \pm 2,4\%$ ;  $p=0,007$ ) u odnosu na pacijente koji su ušli u KR ( $9,9 \pm 2,8\%$ ) (**grafikon 1**).



**Grafikon 1.** Inicijalne vrednosti HbA1c kod pacijenata sa NT1D koji su ušli i koji nisu ušli u KR.

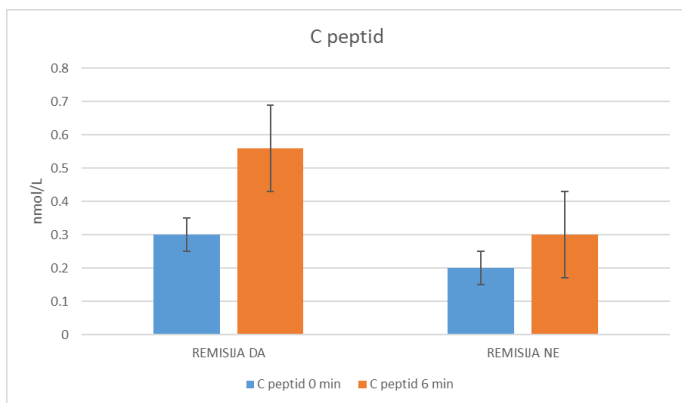
Značajna razlika postoji i u gubitku u TM, navedenom anamnestički do momenta postavljanja dijagnoze T1D ( $p<0,001$ ). Osobe koje nisu ušle u KR su u proseku, od početka ispoljavanja simptoma, izgubile  $9,98 \pm 6,13$  kg, dok su osobe koje su ušle u KR izgubile u proseku svega  $4,82 \pm 3,71$  kg (**grafikon 2**). Grupe se nisu značajno razlikovale po ITM u momentu postavljanja dijagnoze bolesti, a pacijenti su bili normalno uhranjeni.



**Grafikon 2.** Gubitak u telesnoj masi kod pacijenata koji su i koji nisu ušli u KR.

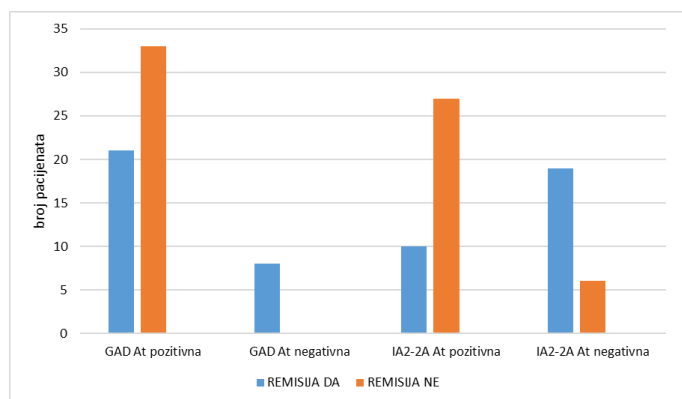


Pri merenju vrednosti C peptida u 0 i 6. min tokom glukagonskog testa, uočena je značajna razlika i u bazalnoj i u stimulisanoj vrednosti C peptida, odnosno kod pacijenata kod kojih KR nije indukovana prosečne vrednosti su 0,20 nmol/L (0,01 – 0,49) u 0. min odnosno 0,30 nmol/L (0,05 – 0,61) u 6. min, dok su vrednosti značajno više kod pacijenata kod kojih je KR indukovana, 0,30 nmol/L (0,05 – 0,79) u 0 min i 0,56 nmol/L (0,20 – 1,48) u 6. min ( $p = 0,001$ ) (grafikon 3).



**Grafikon 3.** Nivoi C peptida u 0 i 6. min kod pacijenata koji su ušli i koji nisu ušli u KR.

Glutamat dekarboksilazna antitela bila su pozitivna kod svih ispitanika koji nisu ušli u KR, dok je kod 21 od 29 ispitanika (72,4%) koji su ušli u KR, detektovano prisustvo GAD At, što pokazuje statistički značajnu razliku ( $p = 0,001$ ). Značajna razlika se primećuje i prilikom upoređivanja prisustva IA2-2A At, ali ona nisu bila pozitivna kod svih bolesnika kod kojih nije indukovana KR, već kod 81,8% (27 od 33) i kod 34,5% (10 od 29) bolesnika koji su ušli u KR ( $p < 0,001$ ) (grafikon 4).



**Grafikon 4.** Prisustvo GAD i IA2-2A At kod pacijenata koji su ušli i koji nisu ušli u KR

Dodatno, pacijenti kod kojih je indukovana i kod kojih nije indukovana KR nisu se bitno razlikovali u prisustvu T1D i T2D kod bližih rođaka, kao ni u komorbiditetima u vidu pridruženih AI bolesti (AI tireoiditis, vitiligo, GSE, psorijaza).

Istovremeno, ni incidencija ketoze i ketoacidoze nije se značajno razlikovala između grupe pacijenata koji su ušli u KR i onih koji nisu ušli u KR bolesti. Detaljan

uporedni prikaz rezultata kod ispitanika koji nisu i koji su ušli u KR prikazan je u tabeli 2.

Na posletku, u grupi pacijenata koji su ušli u KR bolesti analizirana je povezanost dužine trajanja KR i parametara poput starosti ispitanika, vrednosti inicijalnog HbA1c, trajanja simptoma, gubitka u TM i nivoa stimulisano C-peptida u 0. i 6. min glukagonskog testa. Ustanovili smo da postoji značajna pozitivna korelacija ( $p < 0,001$ ) dužine trajanja KR i nivoa stimulisano C-peptida i u 0. i u 6. min glukagonskog testa (tabela 3).

## Diskusija

U našem istraživanju ispitivali smo koji procenat pacijenata sa NT1D prosečno ulazi u KR, njeno trajanje i od kojih parametara to zavisi. Nova otkrića na ovom polju bi potencijalno mogla da obezbede efikasnije metode lečenja i poboljšanje kvaliteta života obolelih.

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da manje od polovine (46,8%) NT1D pacijenata ulazi u KR, što je u skladu sa drugim istraživanjima u ovoj oblasti (naročito u pedijatrijskoj populaciji, gde postoji mnogo više radova na ovu temu), gde se odnos postizanja i nepostizanja remisije kreće od 40% naspram 60% (9, 10). Iako prema našim rezultatima starosna dob adultnih ispitanika nije statistički značajno uticala na indukovanje KR, brojna istraživanja u pedijatrijskoj populaciji pokazala su da je indukovanje KR kod dece povezano sa kasnijim otkrivanjem bolesti (3, 9). Kod osoba koje nisu ušle u KR utvrđena je značajno lošija glikoregulacija na početku bolesti, tj. više vrednosti HbA1c i značajno veći gubitak u telesnoj masi (prosečno oko 10 kg). Gubitak u telesnoj masi je analiziran u kliničkom smislu ukupnog apsolutnog broja gubitka kilograma u periodu trajanja simptoma, te sam period za koji su kilogrami izgubljeni nije značajan (nije od značaja brzina gubitka u telesnoj masi već ukupan broj izgubljenih kg). U tom smislu, ova dva parametra bi mogla da predstavljaju prediktivne markere za ulazak u KR bolesti u pacijenata sa NT1D, što pokazuju i rezultati drugih istraživanja (11). Takođe, pacijenti sa NT1D koji imaju više vrednosti bazalnog i stimulisano C-peptida, tj. inicijalno bolju endogenu insulinsku rezervu, češće su ulazili u KR bolesti, a to potvrđuju i istraživanja Torna i sar (12).

Istovremeno, primećeno je i da je prisustvo bar jedne vrste autoantitela (mi smo posmatrali prisustvo GAD i IA2-A2 At), što implicira snažniji autoimunski odgovor, povezano sa manjim procentom ulaska u KR pacijenata sa NT1D. U našem istraživanju, GAD At su imali svi ispitanici kod kojih KR nije indukovana, dok je IA2-A2 At imalo 81,8%, što se poklapa sa rezultatima drugih istraživanja na ovu temu (9, 13, 14).

S druge strane, analizirajući dužinu trajanja KR bolesti, utvrdili smo postojanje pozitivne korelacije u nivou endogene insulinske rezerve, kako bazalne, tako i stimulisane, kao i dužine trajanja KR. Imajući u vidu da su nivoi C-peptida odraz stepena očuvanosti endogene sekrecije insulina, više vrednosti C-peptida znače više endogeno sekretovanog insulina, što bi mogao biti jedan

**Tabela 2.** Demografski, klinički i metabolički parametri pacijenata sa NT1D na početku bolesti: poređenje pacijenata koji su ušli i koji nisu ušli u KR.

	Remisija		P
	Ne (n = 33)	Da (n = 29)	
Pol, n (%)			
Muški	12 (36,4)	17 (58,6)	0,080
Ženski	21 (63,6)	12 (41,4)	
Starost (godine), $\bar{x} \pm sd$	26,9 $\pm$ 5,7	25,9 $\pm$ 6,5	0,501
HbA1c (%), $\bar{x} \pm sd$	11,8 $\pm$ 2,4	9,9 $\pm$ 2,8	<b>0,007</b>
Trajanje simptoma (mesece), medijana (opseg)	2 (1 - 18)	2 (0 - 48)	0,695
Gubitak kg, $\bar{x} \pm sd$	9,98 $\pm$ 6,13	4,82 $\pm$ 3,71	<b>&lt; 0,001</b>
Indeks TM (kg/m <sup>2</sup> ), $\bar{x} \pm sd$	21,4 $\pm$ 3,9	22,0 $\pm$ 3,9	0,545
Ketoza, n (%)			
Nije se razvila	16 (48,5)	18 (62,1)	0,284
Razvila se	17 (51,5)	11 (37,9)	
Ketoacidoza, n (%)			
Nije se razvila	31 (93,9)	27 (93,1)	1,000
Razvila se	2 (6,1)	2 (6,2)	
Vreme od uvođenja insulina, medijana (opseg)	0,5 (0,5 - 18)	0,5 (0,5 - 48)	
C-peptid 0. min, medijana (opseg)	0,20 (0,01 - 0,49)	0,30 (0,05 - 0,79)	<b>0,001</b>
C-peptid 6. min, medijana (opseg)	0,30 (0,05 - 0,61)	0,56 (0,20 - 1,48)	<b>0,001</b>
GAD, n (%)			
Negativna	0 (0)	8 (27,6)	<b>0,001</b>
Pozitivna	33 (100)	21 (72,4)	
IA2, n (%)			
Negativna	6 (18,2)	19 (65,5)	<b>&lt; 0,001</b>
Pozitivna	27 (81,8)	10 (34,5)	
Rođaci T1D, n (%)			
Ne	27 (81,8)	28 (96,6)	0,109
Da	6 (18,2)	1 (3,4)	
Rođaci T2D, n (%)			
Ne	25 (75,8)	21 (72,4)	0,764
Da	8 (24,2)	8 (27,6)	

od mogućih preduslova za duže trajanje KR, sugerisan i od strane drugih autora u sličnim istraživanjima (15-17).

**Tabela 3.** Povezanost dužine trajanja KR i demografskih, kliničkih i metaboličkih parametara pacijenata sa NT1D na početku bolesti.

Pacijenti koji su ušli u KR	Koeficijent korelacije	p-vrednost
Starost	0,057	0,769
Inicijalni HbA1c	0,112	0,577
Trajanje simptoma	0,126	0,515
Gubitak u TM	0,203	0,291
C-peptid 0. min	0,747	<b>&lt; 0,001</b>
C-peptid 6. min	0,748	<b>&lt; 0,001</b>

## Zaključak

Naši rezultati su pokazali da je KR bolesti indukovana kod 46,8% pacijenata sa NT1D. Pacijenti koji su ušli u KR bolesti karakterisali su se boljom metaboličkom kontrolom, manjim gubitkom u telesnoj masi, boljim kapacitetom endogene insulinske rezerve i ređim prisustvom autoantitela na beta ćelijske antigene na početku bolesti. Istovremeno, dužina KR bolesti je bila u pozitivnoj korelaciji sa inicijalno bolje očuvanom endogenom insulinskom rezervom. Rezultati ukazuju da rana detekcija kliničkih simptoma i znakova hiperglikemije i brža primena insulinske terapije povećavaju mogućnost ulaska u KR bolesti i dužeg očuvanja endogene insulinske sekrecije.

## Literatura

1. Hsia DS. Standards of Medical Care in Diabetes 2015: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2015; 38 Suppl: S4.
2. Chmelova H, Cohrs CM, Chouinard JA, Petzold C, Kuhn M, Chen C, et al. Distinct roles of beta-cell mass and function during type 1 diabetes onset and remission. *Diabetes*. 2015; 64(6):2148-60.
3. Stanescu DE, Lord K, Lipman TH. The epidemiology of type 1 diabetes in children. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012; 41(4):679-94.
4. Meier JJ, Bhushan A, Butler AE, Rizza RA, Butler PC. Sustained beta cell apoptosis in patients with long-standing type 1 diabetes: indirect evidence for islet regeneration? *Diabetologia*. 2005; 48(11):2221-28.
5. Fonolleda M, Murillo M, Vázquez F, Bel J, Vives-Pi M. Remission phase in paediatric type 1 diabetes: new understanding and emerging biomarkers. *Horm Res Paediatr*. 2017; 88(5):307-15.
6. Moosavi M, Séguin J, Polychronakos C. Effect of autoimmunity risk loci on the honeymoon phase in type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2017; 18(6):459-62.
7. DiMeglio L, Cheng P, Beck R, Kollman C, Ruedy KJ, Slover R, et al. Changes in beta cell function during the proximate post-diagnosis period in persons with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2016; 17(4):237-43.
8. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2002; 25:S5-S20.
9. Marino KR, Lundberg RL, Jasrotia A, Maranda LS, Thompson MJ, Barton BA, et al. A predictive model for lack of partial clinical remission in new-onset pediatric type 1 diabetes. *PLoS One*. 2017; 12(5):e0176860.
10. Scholin A, Berne C, Schvarcz E, Karlsson FA, Bjork E. Factors predicting clinical remission in adult patients with type 1 diabetes. *J Intern Med*. 1999; 245(2):155 - 62.
11. Niedzwiecki P, Pilacinski S, Uruska A, Adamska A, Naskret D, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Influence of remission and its duration on development of early microvascular complications in young adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2015; 29(8):1105-11.
12. Torn C, Landin-Olsson M, Lernmark A, Palmer JP, Arnqvist HJ, Blohme G, et al. Prognostic factors for the course of  $\beta$  cell function in autoimmune diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(12):4619-23.
13. Borg H, Gottsater A, Landin-Olsson M, Fernlund P, Sundkvist G. High levels of antigen-specific islet antibodies predict future beta-cell failure in patients with onset of diabetes in adult age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(7):3032-8.
14. Nagl K, Hermann JM, Plamper M, Schroder C, Dost A, Kordonouri O, et al. Factors contributing to partial remission in type 1 diabetes: analysis based on the insulin dose-adjusted HbA1c in 3657 children and adolescents from Germany and Austria. *Pediatr Diabetes*. 2017; 18(6):428-34.
15. Zmysłowska A, Młynarski W, Szadkowska A, Bodalski J. Prediction of clinical remission using the C-peptide level in type 1 diabetes in children. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2007; 13(2):71-4.
16. Pyziak A, Zmysłowska A, Bobeff K, Malachowska B, Fendler W, Wyka K, et al. Markers influencing the presence of partial clinical remission in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017; 30(11):1147-53.
17. Cengiz E, Cheng P, Ruedy KJ, Kollman C, Tamborlane WV, Klingensmith GJ, et al. Clinical outcomes in youth beyond the first year of type 1 diabetes: Results of the Pediatric Diabetes Consortium (PDC) type 1 diabetes new onset (NeOn) study. *Pediatr Diabetes*. 2017; 18(7):566-73.