

Streszczenie

Cukrzyca typu 1 jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób wśród dzieci i młodzieży, prowadzącą do obniżenia poziomu jakości życia, a także skrócenia czasu przeżycia.

W ciągu ostatnich lat w większości krajów świata obserwuje się znaczny wzrost częstości otyłości w ogólnej populacji rozwojowej, a także wśród pacjentów z cukrzycą typu 1, zwiększając tym samym ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych.

Szacuje się, że nawet 35% młodych pacjentów z cukrzycą typu 1 ma nadmierną masę ciała. Dodatkowo insulinooporność kojarzona zwykle z cukrzycą typu 2, stwierdzana jest także u otyłych dzieci z cukrzycą typu 1 i stanowi jeden z kluczowych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, zarówno w populacji ogólnej, u pacjentów z cukrzycą typu 2, ale także u chorych z cukrzycą typu 1, gdzie zwiększa ryzyko powikłań mikro i makronaczyniowych, co zostało potwierdzone w badaniu DCCT. Współwystępowanie otyłości u pacjentów z cukrzycą typu 1 wiąże się z dodatkowymi czynnikami ryzyka rozwoju makroangiopatii. Dodatkowo na podstawie danych uzyskanych z badań przeprowadzonych w populacji dorosłych pacjentów, stwierdza się również insulinooporność, zespół metaboliczny, zespół policystycznych jajników czy niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby. Dodatkowo nadmierna masa ciała wpływa negatywnie na wyrównanie choroby zasadniczej, wahania glikemii i zapotrzebowanie na insulinę. Wzrasta również ryzyko rozwoju powikłań mikroangiopatycznych. Chorzy z wyższym BMI prezentują bardziej aterogenny profil lipidowy, zwiększenie grubości kompleksu intymamedia, a tym samym wyższe ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Również NAFLD uważane jest za dodatkowy czynnik większego ryzyka rozwoju miażdżycy, przyczyniając się do nasilenia powikłań sercowo-naczyniowych, ale są również publikacje wiążące z wyższym ryzykiem retinopatii i nefropatii cukrzycowej. Epidemia otyłości spowodowała, że w centrum zainteresowania znalazły się czynniki uwalniane przez tkankę tłuszczową, takie jak: cytokiny zapalne, kwasy tłuszczowe i adipocytokiny, takie jak adiponektyna. Poszukiwane są również nowe wskaźniki prognostyczne zwiększonego ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Wśród nich znajdują się między innymi: irisina, osteoprotegeryna, fetuina A oraz E-selektyna.

Cel: Celem rozprawy była analiza i porównanie wybranych nowych markerów powikłań metabolicznych nadmiernej masy ciała oraz klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego pomiędzy dziećmi, młodzieżą i młodymi dorosłymi z cukrzycą typu 1 i prawidłową masą ciała, pacjentami z cukrzycą typu 1 i nadmierną masą ciała, pacjentami z otyłością bez cukrzycy oraz osobami zdrowymi.

Cele szczegółowe:

Analiza występowania klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji pacjentów z cukrzycą typu 1 szczupłych, pacjentów z cukrzycą typu 1 i nadmierną masą ciała, pacjentów z otyłością bez cukrzycy w porównaniu do osób zdrowych.

Analiza występowania insulinooporności w badanych grupach.

Analiza struktury naczyń – pomiar grubości warstwy środkowej i wewnętrznej tętnic szyjnych wspólnych (cIMT) w badanych grupach.

Ocena występowania NAFLD w badanych grupach.

Analiza wybranych nowych markerów powikłań metabolicznych nadmiernej masy ciała (adiponektyna, selektyna E, irisina, osteoprotegeryna, fetuina A) w badanych grupach pacjentów.

Pacjenci:

Do badania zakwalifikowano pacjentów z cukrzycą typu 1 w wieku 8-24 lat, z prawidłową masą ciała, z cukrzycą typu 1 i nadmierną masą ciała (nadwaga, otyłość), pacjentów z otyłością bez cukrzycy, pozostających pod opieką Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego w Olsztynie i Poradni Cukrzycowej dla Dzieci i Młodzieży, Poradni Endokrynologicznej lub Metabolicznej Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego w Olsztynie, kolejno zgłaszający się na wizyty.

Dodatkowym kryterium włączenia dla pacjentów z cukrzycą typu 1 stanowił czas trwania choroby minimum 2 lata, po zakończonej remisji. Grupę odniesienia stanowiło 32 zdrowych, dobranych wiekowo ochotników.

Metody:

W grupach badanych analizowano następujące parametry: wiek, płeć, wzrost, masę ciała, BMI, BMI-SDS, obwód talii, talia-SDS, ciśnienie tętnicze, a u pacjentów z cukrzycą dodatkowo: czas trwania choroby, dobową dawkę insuliny, sposób leczenia, wskaźniki insulinooporności eGDR 1 i eGDR2, wskaźnik wisceralnej tkanki tłuszczowej (VAI). Badania biochemiczne: stężenia lipidów, witaminy D3, glukozy i insuliny na czczo, HbA1C, adiponektyny, irisiny, osteoprotegeryny, fetuiny A i E-selektyny, aktywność AST, ATL, GGTP. U pacjentów z otyłością bez cukrzycy przeprowadzono test OGTT. Badania ultrasonograficzne: ocena ultrasonograficzna jamy brzusznej w celu stwierdzenia występowania cech stłuszczenia wątroby oraz pomiar cIMT.

Analiza statystyczna: analizy statystyczne przeprowadzono z wykorzystaniem programu komputerowego TIBCO STATISTICA 13.3PL.

W przypadkach danych o charakterze ilościowym wyniki opisano przy użyciu następujących parametrów: liczba przypadków (N), wartość średnia, przedział ufności $\pm 95\%$ mediana (Me), minimum (Min), maksimum (Max), Q1-kwartyl pierwszy i Q3-kwartyl trzeci, oraz odchylenie standardowe (SD). Dane o charakterze zmiennych jakościowych (kategoryzowanych) zostały opisane przez zestawienie liczby przypadków (N) i ich procentowy udział (%) w badanej grupie. W celu sprawdzenia istotności rozkładu wyników zmiennych jakościowych (np. płci oraz prediabetes) w grupach badanych zastosowano test chi-kwadrat (χ^2).

W celu sprawdzenia normalności rozkładu zastosowano test Shapiro-Wilka. W przypadku rozkładów parametrycznych (rozkład wyników był rozkładem normalnym) do porównania średnich w dwóch grupach zastosowano test t-Studenta, test F oraz ANOVA (F) dla wielu grup. Do porównania średnich pomiędzy grupami czterem zastosowano test post-hoc NIR. W przypadku rozkładów nieparametrycznych zastosowano test U Manna Whitneya (U). W celu znalezienia związku pomiędzy zmiennymi, a nowymi markerami zastosowano nieparametryczną analizę korelacji R-Spearmana.

Wyniki badań: W grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 i otyłością w porównaniu z grupą pacjentów otyłych bez cukrzycy nie stwierdzono istotnych różnic w wartościach ciśnienia skurczowego, rozkurczowego, stężeniu cholesterolu, stężeniu LDL, stężeniu trójglicerydów, jednak były one

wyższe niż w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 i prawidłową masą ciała oraz w grupie kontrolnej.

Stężenie HbA1C, wskaźniki insulinooporności, stężenie TG, wartości ciśnienia skurczowego były wyższe w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 z otyłością niż w grupie z cukrzycą typu 1 i prawidłową masą ciała.

W przeprowadzonym przeze mnie badaniu stężenie adiponektyny było zbliżone w grupie pacjentów z CT1 i CT1 N, ale nieznacznie niższe w porównaniu z grupą kontrolną, ale bez istotności statystycznej. Najniższe stężenie stwierdzono u pacjentów z OT w porównaniu z grupą kontrolną. Nie wykazano istotności statystycznej w stężeniach adiponektyny między grupami CT1N i OT.

W grupie OT stwierdzono istotnie dodatni związek pomiędzy stężeniem adiponektyny a HDL oraz ujemny pomiędzy VAI, stężeniami TG, LDL oraz aktywnością GGTP. W grupie pacjentów z CT1 również uzyskano dodatnią korelację adiponektyny ze stężeniem HDL, a także z eGDR1, eGDR2, ujemną natomiast z VAI i skurczowym ciśnieniem tętniczym.

Stwierdzono niższe wartości irisiny we wszystkich badanych grupach w porównaniu z grupą kontrolną. Nie wykazano korelacji stężenia irisiny z BMI, insulinoopornością, stężeniem LDL, trójglicerydów. Zaobserwowano jedynie ujemną korelację ze stężeniem HDL w grupie pacjentów z CT1, gdzie stężenie irisiny było najniższe. W przeprowadzonym badaniu stężenia fetuiny A były wyższe w grupie OT i CT1N w porównaniu z grupą kontrolną, a najwyższe stężenie stwierdzono w grupie OT. Nie wykazano natomiast istotnej różnicy w grupach pacjentów z CT1 i CT1N. Uzyskano jedynie pozytywną korelację fetuiny A ze stężeniem HDL w grupie pacjentów z CT1N.

Stężenie E-selektyny było wyższe u pacjentów z cukrzycą oraz z otyłością, bez cukrzycy w porównaniu z grupą kontrolną. Mimo braku istotności statycznej, dało się zauważyć, że pacjenci z CT1N mieli nieznacznie wyższe wartości od grupy CT1, ale niższe w porównaniu z pacjentami OT. Przeprowadzona analiza nie wykazała korelacji między klasycznymi czynnikami ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych a stężeniem E-selektyny.

Nie wykazano różnic w stężeniu OPG między pacjentami z OT, CT1 i CT1N, jednak jej stężenia były wyższe w porównaniu z grupą kontrolną. Stwierdzono pozytywną korelację stężenia OPG z talią SDS jedynie w grupie pacjentów z OT. Analiza wykazała wyższe wartości cIMT u pacjentów z otyłością oraz z cukrzycą w porównaniu z grupą kontrolną, jednak uzyskane wyniki we wszystkich badanych grupach były zbliżone. W mojej pracy nie udało się wykazać bezpośredniego związku między cIMT a insulinoopornością w grupie OT.

Podobnie w przypadku pacjentów z cukrzycą nie udało się wykazać zależności między cIMT a BMI, HbA1C, dobową dawką insuliny, eGDR1, eGDR2. W mojej pracy stężenie adiponektyny korelowało ujemnie z cIMT jedynie w grupie OT, w której występowało najwyższe BMI. Nie wykazano korelacji stężenia E-selektyny, irisiny, fetuiny A, OPG z cIMT.

W przeprowadzonym przeze mnie badaniu NAFLD występowała u 24% pacjentów z grupy OT oraz 13% z grupy z CT1 N. Nie stwierdzono jej u pacjentów z CT1 ani w grupie kontrolnej. Jeżeli chodzi o aktywność enzymów wątrobowych to najwyższe wartości ALT, GGTP stwierdzono w grupie pacjentów z OT, w porównaniu z grupą CT1, CT1N i grupą kontrolną. Pomiędzy grupami CT1 i CT1 N nie było istotnych różnic. W grupie CT1 N stężenie osteoprotegeryny korelowało pozytywnie z aktywnością AST, ALT, a w grupie pacjentów z otyłością – GGTP ujemnie ze

stężeniem adiponektyny. Nie wykazano korelacji z pozostałymi badanymi biomarkerami (irisiną, E-selektyną, fetuiną A) w żadnej z badanych grup.

Dodatkowo w grupie pacjentów OT ze stłuszczeniem wątroby stwierdzono istotnie wyższe wartości: BMI, BMI-SDS, talia SDS, insuliny na czczo, HOMA IR, AST, ALT oraz stężenia osteoprotegeryny niż w grupie bez stwierdzonego stłuszczenia wątroby.

W grupie pacjentów CT1N ze stłuszczeniem wątroby stwierdzono istotnie wyższe wyniki: cholesterolu, TG, LDL, VAI, AST, ALT, GGTP niż w grupie CT1N bez rozpoznanego stłuszczenia wątroby. Nie wykazano natomiast korelacji między NAFLD a HbA1C, dobową dawką insuliny, eGDR1, eGDR2. W grupie pacjentów z cukrzycą, NAFLD było związane z obecnością aterogenego profilu lipidów.

Wnioski:

1. Dzieci i młodzie dorośli z cukrzycą typu 1 wykazują liczne nieprawidłowości w zakresie klasycznych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, nowych markerów oraz wczesne strukturalne (wzrost grubości intima-media tętnic szyjnych wspólnych) zmiany w układzie sercowo-naczyniowym niż dzieci zdrowe.
2. Występująca u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 nadwaga/otyłość związana jest z gorszym wyrównaniem metabolicznym, występowaniem insulinooporności, pogłębieniem zaburzeń lipidowych, wyższym ciśnieniem skurczowym krwi, typowymi składowymi zespołu metabolicznego.
3. Niższe stężenie adiponektyny ma związek z występowaniem wyższej masy ciała, insulinooporności i koreluje ujemnie z cIMT.
4. Ocena stężenia irisiny jako markera nasilenia procesu miażdżycowego może być trudna w interpretacji, ze względu na duży wpływ wysiłku fizycznego i wydają się być mało przydatna w praktyce klinicznej.
5. Wyższe stężenia fetuiny A mogą być w przyszłości używane do oceny ryzyka insulinooporności oraz powikłań sercowo-naczyniowych, konieczne jest jednak ustalenie norm wiekowych i korelacji z masą ciała oraz HbA1C.
6. Pacjenci z cukrzycą typu 1 mają wyższe wartości E-selektyny w porównaniu z grupą kontrolną. Dodatkowym czynnikiem wpływającym na jej stężenie jest otyłość. Wydaje się być ona dobrym markerem wczesnych zmian miażdżycowych.
7. Oznaczanie osteoprotegeryny może być markerem wczesnych zmian miażdżycowych, jednak konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań i ustalenie korelacji z masą ciała, wyrównaniem glikemicznym i insulinoopornością wśród pacjentów z cukrzycą typu 1.
8. Nadwaga i otyłość stanowią czynnik ryzyka rozwoju NAFLD u pacjentów z cukrzycą typu 1.
9. Występowanie NAFLD jest związane z nasileniem zaburzeń metabolicznych i większym cIMT, w związku z czym istotne jest wykonywanie regularnych badań ultrasonograficznych u pacjentów z cukrzycą typu 1 i otyłością.
10. Opieka medyczna nad pacjentami z cukrzycą typu 1, powinna obejmować również działania prewencyjne zmierzające do zmniejszenia ryzyka rozwoju powikłań naczyniowych w

przyszłości. Szczególną uwagę należy zwrócić na utrzymanie prawidłowej masy ciała wśród dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1.