9. STRESZCZENIE

Proces miażdżycowy, będący podstawą chorób układu sercowo-naczyniowego (CHUSN) zaczyna się w dzieciństwie, a jego progresja zależy od obecności zidentyfikowanych czynników ryzyka. W badaniach przedklinicznej fazy procesu miażdżycowego dużą uwagę zwraca się na tzw. „nowe biomarkery”, ich przydatność w oszacowaniu ryzyka CHUSN i wyjaśnieniu skomplikowanej i ciągle nie do końca poznanej patogenezy tych chorób. Ostatnie lata potwierdzają znaczenie oznaczania białka high-sensivity CRP (hsCRP) metodą ultraczułą, dyskutuje się przydatność kliniczną wielu kolejnych, z których udokumentowane znaczenie w badaniach podstawowych mają markery stresu oksydacyjnego, adiponektyna oraz przedsionowy peptyd natriuretyczny – NT-pro BNP. Nieinwazyjne badania przeprowadzone wśród młodych osób wykazały zależność pomiędzy wszystkimi znanymi, tradycyjnymi czynnikami ryzyka a nieprawidłowościami struktury i funkcji naczyń krwionośnych. W wielu badaniach udowodniono, że grubość błony środkowej i wewnętrznej tętnic szyjnych (intima-media thickness – IMT) jest czułym wskaźnikiem występowania choroby wieńcowej czy udaru mózgu u chorych na cukrzycę typu 1 (CT1). Główną przyczyną przedwczesnej śmiertelności pacjentów z CT1 są choroby układu sercowo-naczyniowego.

Wpływ subklinicznej niedoczynności tarczycy na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe pozostaje aktualnym tematem badań. Również kliniczne doświadczenia wskazują na częstsze występowanie CHUSN u pacjentów z celiakią, jednak dotychczasowe dowody naukowe są niejednoznaczne. Cukrzyca typu 1 związana jest z istotnie częstszym występowaniem dodatkowych chorób autoimmunizacyjnych, w tym częstość choroby Hashimoto szacuje się na 3 do nawet 50%, a celiakii na 0,6 do 16%.

Obecnym problemem, z jakim spotykają się młodzi pacjenci chorzy na choroby przewlekłe jest nie tylko długość życia, ale także jego jakość, a ta w dużej mierze zależy od stanu układu sercowo-naczyniowego. Badania wśród pacjentów cukrzycą typu 1 i dodatkowo współistniejącymi chorobami autoimmunizacyjnymi dotyczące czynników i biomarkerów ryzyka oraz stanu naczyń nie były dotychczas przeprowadzone.

Celem obecnej rozprawy była ocena czynników ryzyka oraz przedklinicznej fazy rozwoju miażdżycy u młodzieży i młodych dorosłych z cukrzycą typu 1 i współistniejącymi chorobami o podłożu autoimmunizacyjnym na podstawie analizy:

1) występowania klasycznych czynników ryzyka miażdżycy (hiperlipidemia, nadwaga, otyłość, nadciśnienie tętnicze krwi),

2) struktury naczyń - pomiar grubości warstwy środkowej i wewnętrznej tętnic szyjnych wspólnych (IMT - intima plus media thickness),

 3) stężenia wybranych nieklasycznych czynników ryzyka i biomarkerów CHUSN (hsCRP, adiponektyna, NT-pro-BNP, oraz mieloperoxydaza).

4) zależności pomiędzy klasycznymi i nowymi czynnikami ryzyka a zmianami strukturalnymi ocenianymi za pomocą IMT

Pacjenci: do badania zakwalifikowano 90 pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych w Szpitalu WSSD i Poradni Cukrzycowej dla Dzieci i Młodzieży w Olsztynie. Średnia wieku pacjentów 17,1 ± 3,3 lat (10-26 lat), czas trwania choroby 10,4 lat ± 3,3 (5-20,5). Pacjenci podzieleni zostali na grupy: pacjenci z cukrzycą bez dodatkowych chorób i powikłań (C) (n=30), z celiakią (CC) (n=20), chorobą Hashimoto (CH) (n=20), z cukrzycą i wczesnymi powikłaniami naczyniowymi (CN) (n=20). Grupę odniesienia stanowiło 22 zdrowych, dobranych wiekowo ochotników (K).

Metody: Kwalifikacja do grup badanych: Pacjenci zostali zakwalifikowani do poszczególnych grup na podstawie wykonywanych okresowo badań skringowych, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.

Badania podstawowe: W grupach badanych analizowano następujące parametry: wiek, płeć, wzrost, masa ciała, oraz BMI i SDS- BMII, obwód talii oraz SDS-talia, ciśnienie tętnicze, długość remisji cukrzycy, zapotrzebowanie na insulinę, lipidogram, wyrównanie metaboliczne (HbA1c z okresu całej choroby oraz w momencie badania).

Badania biochemiczne: Stężenie lipidów oraz HbA1c oceniono rutynowymi metodami laboratoryjnymi. Ocenę biomarkerów CHUSN przeprowadzono za pomocą metod ELISA (MPO, adiponektyna), immunoturbidymetrycznej (hsCRP) i elektrochemiluminescencyjnej (NT-pro-BNP).

Badania ultrasonograficzne: Ultrasonograficzną ocenę grubości warstwy środkowej i wewnętrznej tętnic szyjnych wspólnych (IMT) wykonano w Zakładzie Radiologii Szpitala Dziecięcego w Olsztynie.

Analiza statystyczna została przeprowadzona z użyciem metod: 1. Test Shapiro-Wilka do oceny normalności cech ilościowych. 2. Test t-Studenta lub test Manna-Whitneya do oceny istotności różnic grup chorych w stosunku do grupy kontrolnej. 3. Analiza wariancji jednoczynnikową (ANOVA) oraz ANOVA rang i test mediany do oceny istotności różnić między wszystkimi badanymi grupami. 4. Tabele liczności i test Chi2 dla cech jakościowych. Dane zostały przedstawione jako średniaSD, mediana (IQ) oraz w procentach. Za istotne statystycznie uznano różnice, dla których wartość p<0,05.

Wyniki: W analizie wariancji porównano wszystkie grupy między sobą wykazując: najwyższe BMI, SDS BMI oraz obwód talii i SDS obwodu talii w grupach cukrzyca z chorobą Hashimoto i cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi. SDS talii był najwyższy w grupie cukrzyca z chorobą Hashimoto. Wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego były również najwyższe w obu wymienionych grupach. Wyniki parametrów lipidowych były najbardziej niekorzystne w grupie cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi, a dla triglicerydów była to różnica istotna statystycznie. Wartość HbA1c zarówno z okresu pobrania (ostatnia), jak i z całego okresu choroby była najwyższa w grupie cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi. W zakresie badanych nowych biomarkerów miażdżycy stwierdzono w grupie z powikłaniami naczyniowymi najwyższe stężenie peptydu NTproBNP (nieistotnie statystycznie), najwyższe stężenie białka hsCRP (istotnie statystycznie) oraz najniższe stężenie witaminy D3 (istotne statystycznie). Wartość IMT była również najwyższa w grupie z powikłaniami mikronaczyniowymi, chociaż różnica z pozostałymi grupami pacjentów z cukrzycą nie była istotna statystycznie.

Analiza częstości występowania poszczególnych klasycznych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (nadwaga i otyłość, nadciśnienie, dyslipidemia) w poszczególnych grupach wykazała znaczny odsetek występowania omawianych nieprawidłowości we wszystkich grupach. Największy odsetek stwierdzono w grupie z powikłaniami naczyniowymi, ale również w grupie cukrzyca i choroba Hashimoto. Najmniej nieprawidłowości, w tym brak rozpoznania otyłości wykazano u pacjentów z cukrzycą i celiakią.

Na podstawie przeprowadzonych badań wyciągnięto następujące wnioski:

1. Młodzi pacjenci z cukrzycą typu 1, w porównaniu w grupą odniesienia, wykazują szereg nieprawidłowości w zakresie oceny klasycznych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, nowych biomarkerów ryzyka oraz istotnie większą wartość IMT (intima-media thickness) tętnic szyjnych wspólnych potwierdzającą szybszy rozwój procesu miażdżycowego w tej grupie chorych. Nasilenie poszczególnych nieprawidłowości zależy od dodatkowych schorzeń rozpoznanych u pacjenta.

2. Młodzi pacjenci z cukrzycą typu 1 współistniejącą z chorobą Hashimoto mają większy wskaźnik masy ciała BMI oraz obwód talii, co może powodować szybszy rozwój makroangiopatii w przyszłości. Znaczenie większego BMI oraz obwodu talii u pacjentów z cukrzycą typu 1 i chorobą Hashimoto w aspekcie ryzyka rozwoju choroby miażdżycowej wymaga dalszej obserwacji.

3. Celiakia współwystępująca z cukrzycą typu 1 nie wiąże się z większym nasileniem czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego i wydaje się nie zwiększać dodatkowo ryzyka związanego z chorobą zasadniczą.

4. Wielkość IMT jest istotnie większa we wszystkich badanych grupach pacjentów z cukrzycą typu 1 w porównaniu z grupą odniesienia. Najwyższą wartość IMT stwierdzono w grupie z powikłaniami naczyniowymi. Współistnienie dodatkowej choroby autoimmunizacyjnej nie wpływa istotnie na wielkość cIMT w badanej populacji.

5. Większa wartość cIMT, a tym samym większe ryzyko rozwoju wczesnej choroby układu sercowo-naczyniowego zależy przede wszystkim od wyrównania metabolicznego (przewlekłe złe wyrównanie metaboliczne w grupie z powikłaniami mikronaczyniowymi) i klasycznych czynników ryzyka miażdżycy.

6. Młodzi pacjenci z cukrzycą typu 1 i chorobą Hashimoto oraz z już rozwiniętymi powikłaniami mikronaczyniowymi wykazują większą częstość występowania dodatkowych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. W grupie chorych z celiakią nie stwierdzono występowania otyłości.

7. Niskie stężenie witaminy D, stwierdzone we wszystkich badanych grupach, sugeruje potrzebę suplementacji oraz wypracowania rekomendacji w tym zakresie.

8. Stwierdzono istotny związek niskiego stężenia witaminy D z większą wartością IMT. Znaczenie witaminy D w patogenezie i rozwoju makroangiopatii w młodym wieku wymaga dalszych badań

9. Stwierdzone wyższe stężenie NTproBNP w grupie pacjentów z powikłaniami naczyniowymi może świadczyć o postępującym procesie miażdżycowym i wczesnym uszkodzeniu mięśnia sercowego.

10. Wśród ocenianych tzw. „nowych biomarkerów” miażdżycy istotne znaczenie w szacowaniu ryzyka makroangiopatii może mieć oznaczanie przede wszystkim białka hsCRP ale również witaminy D3.

10. ABSTRACT

Atherosclerotic process, which is the basis of cardiovascular disease (CVD), begins in childhood, and its progression depends on the presence of identified risk factors. In the preclinical study phase of the atherosclerotic process much attention is paid to so-called “new biomarkers”, their usefulness in estimating the risk of CVD and to explain the complex and still under-diagnosed pathogenesis of these diseases. Recent years have confirmed the importance of determination the high-sensitivity CRP protein (hsCRP) by ultra-sensitive method. The clinical relevance of many successes is discussed, of which the documented significance in the basic studies has oxidative stress markers, adiponectin and atrial natriuretic peptide – NT-pro BNP. Non-invasive studies conducted among young people showed a correlation between all known traditional risk factors and abnormalities of vascular structure and function. In many studies, it has been proven that the thickness of the medial and internal membranes of carotid arteries (intima-media thickness – IMT), is a sensitive indicator of coronary heart disease or stroke in patients with type 1 diabetes (DM1). The main cause of premature mortality of patients with DM1 are cardiovascular diseases.

The effect of subclinical hypothyroidism on increased cardiovascular risk remains is a current research topic. Clinical experience also suggests that CVD is more common in patients with celiac disease, however the existing scientific evidence are ambiguous. Type 1 diabetes is associated with a significantly higher incidence of additional autoimmune diseases. The incidence of Hashimoto's disease is estimated at 3 to 50%, and celiac disease at 0.6 to 16%.

The current problem encountered by young patients with chronic diseases is not only the length of their lives but also its quality, and this largely depends on the condition of the cardiovascular system. Studies in patients with type 1 diabetes and coexisting autoimmune diseases about factors and biomarkers of risk and vascular status have not yet been carried out.

The aim of the trial was to evaluate the risk factors and preclinical phase of atherosclerotic development in adolescents and young adults with type 1 diabetes and coexisting autoimmune diseases based on analysis:

1) occurrence of classical risk factors for atherosclerosis (hyperlipidemia, overweight, obesity, hypertension),

2) vascular structure - measurement of the middle and inner layers of common carotid arteries (IMT - intima plus media thickness),

3)concentrations of selected non-classic risk factors and biomarkers of CVD (hsCRP, adiponectin, NT-pro-BNP, and myeloperoxidase),

4) the relationship between classical and new risk factors and structural changes assessed by IMT.

Patients: the study enrolled 90 patients with type 1 diabetes treated in Provincial Specialist Children's Hospital and diabetes outpatient clinic for children and adolescents in Olsztyn. Mean age of patients 17.1 ± 3.3 years (10-26 years), duration of illness 10.4 years ± 3.3 (5-20.5). Patients were divided into groups: patients with diabetes without additional diseases and complications (C) (n = 30), with celiac disease (CC) (n = 20), Hashimoto's disease (CH) (n = 20), with diabetes and early vascular complications (CN) (n = 20). The reference group was 22 healthy, age-matched volunteers (K).

Methods: Qualification for the study groups: Patients were assigned to individual groups based on periodical screening studies, according to guidelines of the Polish Diabetes Association.

Basic examination: The following parameters were analyzed in the study groups: age, sex, height, weight, BMI and SDS-BMI, waist circumference and SDS-waist, blood pressure, length remission of diabetes, insulin requirement, lipid level, metabolic control (HbA1c from the whole disease period and at the time of the examination).

Biochemical research: Lipid and HbA1c concentrations were determined by routine laboratory methods. CVD biomarkers were evaluated by ELISA method (MPO, adiponectin), immunoturbidimetric (hsCRP) and electrochemiluminescent (NT-pro-BNP).

Ultrasound examination: Ultrasonographic evaluation of the thickness of the middle and inner layers of common carotid arteries (IMT) was performed at the Department of Radiology of the Hospital in Olsztyn.

Statistical analysis was performed using methods: 1. Shapiro-Wilk test to evaluate the normality of quantitative features. 2. A Student's t-test or Mann-Whitney's test for assessing the significance of differences between groups of patients with respect to the control group. 3. Analysis of one-factorial variability (ANOVA) and ANOVA ranged and median assay for significance assessment differed across all study groups. 4. Chi square tables and chi2 test for qualitative characteristics. The data is shown as mean SD, median (IQ), and percent. Statistically significant differences were found for p <0.05.

Results: In the analysis of variance, all groups were compared among themselves demonstrating: highest BMI, SDS BMI, waist circumference and waist circumference SDS in diabetic group with Hashimoto's disease and diabetes with vascular complications. SDS waist was the highest in the Hashimoto's diabetic group. Systolic and diastolic blood pressure values were also highest in both mentioned groups. Results of lipid parameters were most unfavorable in the group of diabetic patients with vascular complications and for triglycerides this was a statistically significant difference. The value of HbA1c from the period of blood collection (last), as well as from the whole period of illness was the highest in the group of diabetic with vascular complications. In the range of new biomarkers of atherosclerosis in group with vascular complications, the highest concentration of NTproBNP peptide was found (not statistically significant), the highest concentration of hsCRP (statistically significant) and the lowest concentration of vitamin D3 (statistically significant). IMT was also highest in the microvascular complications group, although the difference with the other groups of diabetic patients was not statistically significant.

Analysis of the incidence of individual classic risk factors of the cardiovascular system (overweight and obesity, hypertension, dyslipidemia), in particular groups showed a significant prevalence of these abnormalities in all groups. The highest percentage was found in the group with vascular complications but also in the group of diabetes with Hashimoto's disease. The least abnormalities, including the lack of obesity, have been demonstrated in patients with diabetes and celiac disease.

Based on the research carried out, the following conclusions were drawn:

1. Young patients with type 1 diabetes, compared to the reference group, show many abnormalities in the assessment of classical and new cardiovascular risk factors and significantly higher IMT value confirming faster progression of atherosclerosis in this group of patients. The severity of individual abnormalities depends on the additional medical conditions identified in the patient.

2. Young patients with type 1 diabetes coexisting with Hashimoto's disease have a higher body mass index (BMI) and waist circumference, which may lead to faster development of macroangiopathy in the future.

3. Celiac disease associated with type 1 diabetes does not involve more severe cardiovascular risk factors and does not appear to add to the risk of underlying disease.

4. IMT volume is significantly higher in all studied groups of patients with type 1 diabetes compared to the reference group. Co-occurrence of additional autoimmune disease does not significantly affect the size of the cIMT in the study population.

5. Increased cIMT value, and therefore a greater risk of developing early cardiovascular disease depends primarily on metabolic control (chronic poor metabolic control in the microvascular complications group) and atherosclerotic risk factors.

6. Young patients with type 1 diabetes and Hashimoto's disease and with already developed microvascular complications have a higher incidence of cardiovascular risk factors. No obesity was reported in celiac group patients.

7. Low vitamin D levels, found in all study groups, suggest the need for supplementation and working out of recommendations in this regard.

8. A significant association of low vitamin D concentration with greater IMT was found. The importance of vitamin D in the pathogenesis and development of macroangiopathy at an early age requires further research.

9. A higher concentration of NTproBNP found in patients with vascular complications may indicate progressive atherosclerosis and early myocardial injury.

10. Among the so-called "new biomarkers" of atherosclerosis, which may be important for estimating the risk of macroangiopathy, may be primarily determination hsCRP but also vitamin D3.