

STRESZCZENIE

Wstęp: Cukrzyca typu 1 prowadzi do powolnie postępujących zmian w obrębie zarówno drobnych, jak i dużych naczyń krwionośnych. Istnieje zależność pomiędzy stopniem wyrównania cukrzycy, ocenianym na podstawie poziomu HbA_{1c}, a występowaniem powikłań późnych cukrzycy. W ostatnich latach prowadzone badania wskazują na istotną rolę wytwarzanej we wczesnych etapach choroby tzw. „pamięci metabolicznej” w powstawaniu powikłań sercowo-naczyniowych. Bardzo duże znaczenie dla rozwoju powikłań odległych ma także hiperglikemia poposiłkowa, która nasila wytwarzanie wolnych rodników tlenowych i potęguje stres oksydacyjny. W wyniku tego powstają związki chemiczne, które inicjują proces miażdżycowy. Stwierdzono także, że nawet krótkotrwała hiperglikemia nasila glikację białek i gromadzenie wtórnych, końcowych produktów glikacji białek – AGEs (Advanced glycation end-products) w ścianach włóscinek, a także dużych naczyń powodując uwalnianie markerów stanu zapalnego takich jak hsCRP, TNF α , TNFR1, IL-1 β , IL-6, IL-10 oraz sRAGE. Przeprowadzone dotychczas badania nie dały jednoznacznej odpowiedzi co do ich znaczenia w rozwoju i podtrzymywania stanu zapalnego w dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1. Brak jest także badań dotyczących roli tych cytokin w zapoczątkowywaniu zapalenia pod wpływem hiperglikemii poposiłkowej w tej grupie pacjentów.

Cele pracy:

- Określenie stężenia wybranych markerów procesu miażdżycowego u dzieci z cukrzycą typu 1 (hsCRP, IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF α , TNFR1, sRAGE), parametrów gospodarki lipidowej (TCH, LDL, HDL, TGA) i porównanie wyników badań dzieci z cukrzycą z wynikami badań dzieci z grupy kontrolnej.
- Określenie, w jakim stopniu stan wyrównania metabolicznego oraz wartości glikemii poposiłkowej wpływają na stężenia markerów procesu miażdżycowego u dzieci z cukrzycą typu 1 w okresie poposiłkowym.
- Ocena wpływu glikemii nocnej, uzyskanej metodą CGM oraz glikemii porannej na poziom markerów procesu miażdżycowego u pacjentów z cukrzycą typu 1.

Materiał i metody: Badaniami objęto 71 pacjentów (35 dziewcząt i 36 chłopców) w wieku od 7 do 17 lat leczonych w Poradni i Klinice Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z powodu cukrzycy typu 1 od 6 do 60 miesięcy. Dzieci były leczone metodą intensywnej insulinoterapii za pomocą OPI lub wielokrotnych wstrzyknięć insuliny za pomocą penów. Z badań wykluczono dzieci i młodzież z chorobami infekcyjnymi oraz chorobami przewlekłymi mogącymi mieć wpływ na wyniki

badania. Grupę kontrolną stanowiło 20 dzieci (9 dziewcząt i 11 chłopców) w wieku od 6,5 do 16 lat, u których nie stwierdzono zaburzeń gospodarki węglowodanowej, oraz innych chorób przewlekłych i infekcyjnych. Dzieciom i młodzieży z cukrzycą typu 1 zaproponowano 24-godzinne ciągłe monitorowanie glikemii, które podłączano w dniu przyjęcia do kliniki. Krew pobierano w pacjentów z żyły łokciowej rano na czczo. U dzieci badano: morfologię krwi z rozmazem ręcznym, markery stanu zapalnego, parametry oceniające funkcję wątroby i nerek oraz parametry gospodarki lipidowej. Ponadto określono poziom glikemii na czczo, HbA1c oraz poziomy TSH, fT4, fT3, ATPO oraz przeciwciał przeciw transglutaminazie tkankowej w klasie IgA i IgG. Warunkiem rozpoczęcia badań, które rozpoczynano w drugim dniu pobytu dzieci w oddziale było stężenie glukozy na czczo mieszczące się w zakresie 80 - 120 mg% oraz brak hipoglikemii w godzinach nocnych zarejestrowanych urządzeniem CGMS. Po podaniu posiłków standardowych (Nutridrink) w kolejnych odstępach czasowych pobierano krew do oznaczenia wczesnych markerów miażdżycy. Markery stanu zapalnego tj. hs CRP, IL-1b, IL-6, IL-10 , TNF alfa, TNFR1, s RAGE oceniano w 0, 1 ,2 i 4 godz. po posiłku przy użyciu zestawów ELISA.

Wyniki: Porównując wyniki badań dzieci chorujących na cukrzycę typu 1 z wynikami dzieci z grupy kontrolnej stwierdziłam istotnie niższe stężenia trójglicerydów TGA oraz istotnie wyższe stężenia cholesterolu frakcji HDL ($p < 0,05$). U dzieci z cukrzycą typu 1 obserwowano także większy stan zapalny wyrażony poprzez wyższe, choć oscylujące na granicy istotności statystycznej stężenia hsCRP ($p = 0,0988$) oraz IL-6 ($p = 0,0935$) Stwierdzono także u dzieci chorych na cukrzycę typu 1 istotnie wyższe stężenia sRAGE oraz IL-10 ($p < 0,05$). Lepsze parametry gospodarki lipidowej wyrażone jako istotnie statystycznie niższe stężenia TGA oraz istotnie statystycznie wyższe stężenia HDL stwierdziłam u dzieci chorujących na cukrzycę typu 1 z lepszym wyrównaniem metabolicznym ocenionym jako $HbA1c < 8\%$ (podgrupa1) ($p < 0,05$). Wykazano istotną statystycznie dodatnią korelację odsetka HbA1c ze stężeniem TGA oraz istotnie ujemną korelację HbA1c ze stężeniem HDL ($p < 0,05$). W podgrupie 1 dzieci chorych stwierdziłam także statystycznie istotnie wyższe stężenia sRAGE i IL-10 ($p < 0,05$). W podgrupie 2, dzieci chorujących na cukrzycę typu 1 z odsetkiem $HbA1c > 8\%$ stwierdziłam istotnie statystycznie wyższy wskaźnik BMI i stężenia cholesterolu frakcji LDL, a także statystycznie istotnie wyższe stężenia IL-6 w porównaniu z wynikami grupy kontrolnej ($p < 0,05$). Nie stwierdzono korelacji pomiędzy wskaźnikiem BMI a stężeniem hsCRP. Porównując wyniki dzieci z obu podgrup podzielonych ze względu na poziom HbA1c stwierdziłam, że dzieci z podgrupy 1 ($HbA1c < 8\%$) miały istotnie statystycznie niższy wskaźnik BMI oraz lepsze parametry gospodarki lipidowej wyrażone

poprzez istotnie niższe stężenia TGA, istotnie niższe stężenia cholesterolu frakcji LDL oraz wyższe, choć na granicy istotności statystycznej, stężenia cholesterolu frakcji HDL. U dzieci z cukrzycą typu 1 z HbA1c <8% obserwowano istotnie statystycznie niższe stężenia IL-1 β , ale dopiero w 4 godzinie badania z Nutridrinkiem. ($p < 0,05$). Stwierdziłam istnienie dodatniej korelacji odsetka HbA1c ze stężeniem TGA oraz istotnej ujemnej korelacji HbA1c ze stężeniem HDL w grupie dzieci chorych. W prezentowanej pracy nie wykazano istnienia korelacji między wyrównaniem metabolicznym mierzonym HbA1c a stężeniami markerów zapalenia. W podgrupie A (czas trwania cukrzycy <2lata) dzieci chorujących na cukrzycę typu 1 w porównaniu z grupą kontrolną stwierdziłam lepsze parametry gospodarki lipidowej wyrażone jako statystycznie istotnie niższe stężenia TGA oraz istotnie wyższe stężenia HDL, a także statystycznie istotnie wyższe stężenia sRAGE oraz IL-10 ($p < 0,05$). W podgrupie B (czas trwania cukrzycy >2lata) dzieci chorujących na cukrzycę typu 1 w porównaniu z grupą kontrolną obserwowano wyższe, oscylujące na granicy istotności, stężenia hsCRP oraz istotnie wyższe stężenia sRAGE i IL-6.

W prezentowanej pracy badano zmiany stężenia glikemii oraz markerów stanu zapalnego w okresie poposiłkowym u dzieci z cukrzycą typu 1 i wykazano, że stężenie sRAGE oraz TNFR1 istotnie statystycznie zmniejszyły się, a stężenie IL-6 istotnie statystycznie zwiększało się w okresie poposiłkowym. Badając korelacje stężeń markerów stanu zapalnego z poziomami glikemii w okresie poposiłkowym wykazano:

- Ujemną korelację pomiędzy stężeniami sRAGE a poziomem glikemii w 2 godzinie badania ($r = -0,39$; $p = 0,002$)
- Dodatnią korelację oscylującą na granicy istotności statystycznej pomiędzy stężeniem IL-6 a poziomem glikemii w 1 godzinie badania ($r = 0,2$; $p = 0,094$).
- Dodatnią korelację pomiędzy stężeniem IL-1 β a poziomem glikemii w 4 godzinie badania ($r = 0,24$; $p = 0,043$);
- Ujemną korelację oscylującą na granicy istotności statystycznej pomiędzy stężeniem IL-10 a poziomem glikemii w 4 godzinie badania ($r = -0,22$; $p = 0,071$)

W prezentowanej pracy badano zmiany wartości glikemii oraz wybranych markerów stanu zapalnego pomiędzy badaniem 0' i 1 godzinie po posiłku. Zaobserwowano, że poziomy glukozy oraz stężenia IL-6 od 0' do 1 godziny po posiłku wyraźnie wzrastały, natomiast stężenia pozostałych markerów stanu zapalnego badane w tym samym okresie, obniżały się. Wykazałam ujemną, istotnie statystyczną korelację pomiędzy amplitudą stężeń glukozy oznaczaną w 0' i w 1 godzinie badania oraz amplitudą stężeń IL-1 β oznaczoną w 0' i 1 godzinie po posiłku. Stwierdziłam także ujemną korelację oscylującą na granicy istotności

statystycznej pomiędzy amplitudą stężeń glukozy oznaczaną w 0' i w 1 godzinie badania oraz amplituda stężeń IL-10 oznaczoną w 0' i 1 godzinie po posiłku.

Podsumowanie:

1. Parametry gospodarki lipidowej zależą od wyrównania metabolicznego, czasu trwania cukrzycy oraz wskaźnika BMI
2. U dzieci z cukrzycą typu 1 od pierwszych lat trwania choroby obserwuje się stan zapalny wyrażony wyższym stężeniem hsCRP, IL-6, sRAGE oraz IL-10 w porównaniu do dzieci zdrowych.
3. Stężenia markerów stanu zapalnego u dzieci z cukrzycą typu 1 nie korelują z wyrównaniem metabolicznym ocenianym odsetkiem HbA1c ani z czasem trwania cukrzycy.
4. Średnie wartości glikemii zarejestrowane CGMS w drugiej połowie nocy nie mają wpływu na stężenie markerów stanu zapalnego oznaczanych na czczo.
5. W okresie poposiłkowym hiperglikemia jest ważnym czynnikiem pogłębiającym stan zapalny, którego efektem jest wzrost stężenia IL-6 oraz spadek stężeń sRAGE, TNF- α , TNFRI IL-1 β i IL-10.

Wnioski:

1. U dzieci z cukrzycą typu 1, hiperglikemia, a także zmienność stężeń glukozy w pierwszej godzinie po posiłku, mają szczególny wpływ na indukowanie przewlekłego stanu zapalnego toczącego się w śródbłonku naczyń.
2. Zaburzenia metaboliczne zainicjowane w pierwszej godzinie po posiłku, podtrzymują stan zapalny w kolejnych godzinach okresu poposiłkowego.
3. Glikemia poposiłkowa oraz zmienność stężeń glukozy w okresie poposiłkowym mogą decydować o tworzeniu pamięci metabolicznej oraz przyczyniać się do rozwoju późnych powikłań narządowych u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1.