

Ocena grubości kompleksu intima-media (cIMT) tętnicy szyjnej wspólnej u młodych pacjentów z cukrzycą typu 1 w zależności od towarzyszących chorób autoimmunizacyjnych oraz powikłań naczyniowych cukrzycy

Carotid artery intima-media thickness (cIMT) in young type 1 diabetic patients in relation to comorbid additional autoimmune diseases and microvascular complications

¹Bożenna Klonowska, ¹Dorota Charemska, ¹Jolanta Jabłońska, ¹Agnieszka Banach, ¹Anna Kącka, ¹Edyta Szynekczuk, ¹Malwina Konopka, ¹Elżbieta Jarocka-Cyrta, ²Dariusz Załuski, ³Barbara Głowińska-Olszewska

¹Klinika Pediatrii, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy w Olsztynie, ²Katedra Hodowli Roślin i Nasiennictwa, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, ³Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

¹Department of Clinical Pediatrics, Faculty of Medical Sciences, University of Warmia and Mazury in Olsztyn, Provincial Specialist Children's Hospital, Olsztyn, Poland, ²Department of Plant Breeding and Seed Production, University of Warmia and Mazury in Olsztyn, ³Department of Pediatrics, Endocrinology, Diabetology with Cardiology Division, Medical University of Białystok, Poland

Streszczenie

Wstęp. Miażdżyca, będąca przyczyną chorób układu sercowo-naczyniowego, częstego i poważnego powikłania cukrzycy typu 1 (T1DM), ma podłoże autoimmunizacyjne. Niektóre choroby z tego kręgu, jak reumatoidalne zapalenie stawów, ale także choroba Hashimoto czy celiakia, są związane z częstszym występowaniem chorób serca. Dotychczas nie przeprowadzono badań dotyczących oceny przedklinicznej fazy rozwoju miażdżycy (cIMT) u młodych pacjentów z T1DM i z współistniejącą dodatkową chorobą z autoimmunizacji. **Celem pracy** była ocena cIMT (*carotid intima media thickness*) tętnic szyjnych wspólnych i występowania czynników ryzyka miażdżycy u młodych pacjentów z cukrzycą typu 1 w zależności od towarzyszących dodatkowych chorób autoimmunizacyjnych oraz porównanie z grupą pacjentów z rozpoznanymi powikłaniami naczyniowymi i grupą osób zdrowych. **Pacjenci i metody.** Badaniem objęto 90-osobową grupę młodzieży i młodych dorosłych z T1DM w wieku średnim $17,1 \pm 3$ lat, z czasem trwania choroby średnio $10,5 \pm 3,3$ lat. Pacjentów z cukrzycą podzielono na 4 grupy: cukrzyca bez powikłań – C, cukrzyca z celiakią – CC, cukrzyca z chorobą Hashimoto – CH, cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi – CN. Grupę kontrolną (K) stanowiło 22 zdrowych ochotników dobranych wiekowo. Analizie statystycznej poddano: średnią wartość HbA_{1c} ze wszystkich lat choroby, BMI, ciśnienie tętnicze, wartości lipidów, czas trwania choroby, obecność powikłań cukrzycy, dobową dawkę insuliny oraz oceniono grubość cIMT tętnicy szyjnej wspólnej. **Wyniki.** Wskaźnik cIMT u pacjentów z T1DM był istotnie wyższy: 0,470 mm niż u zdrowych: 0,409 mm. W grupie z powikłaniami naczyniowymi cukrzycy stwierdzono najwyższy wskaźnik cIMT: 0,501 mm w porównaniu do grupy z cukrzycą bez powikłań: 0,462 mm, z cukrzycą i celiakią: 0,462 mm oraz z cukrzycą i chorobą Hashimoto: 0,453 mm. Wartość HbA_{1c} była najwyższa w grupie CN: $9,84 \pm 1,5\%$ w porównaniu do CH: $9,04 \pm 1,2\%$, CC: $8,84 \pm 1,8\%$ i C bez powikłań: $8,55 \pm 1,2\%$. BMI było najwyższe w grupie CN: $23,3 \pm 4,4 \text{ kg/m}^2$ i CH: $22,6 \pm 2,4 \text{ kg/m}^2$. Podobnie jak obwód talii CN: $79,33 \pm 9,39$ i CH: $79,2 \pm 9,56$ cm. Pacjentów z powikłaniami naczyniowymi charakteryzowała również wyższa wartość ciśnienia tętniczego krwi oraz lipidów w porównaniu do pacjentów z dodatkową chorobą autoimmunizacyjną. Współwystępowanie celiakii nie wiązało się z większą wartością cIMT oraz czynnikami ryzyka miażdżycy u młodych pacjentów z cukrzycą typu 1. **Wnioski.** 1. Większa wartość cIMT, a tym samym większe ryzyko rozwoju wczesnej choroby układu sercowo-naczyniowego, zależy przede wszystkim od wyrównania metabolicznego i klasycznych czynników ryzyka miażdżycy. 2. Współistnienie dodatkowej choroby autoimmunizacyjnej nie wpływa istotnie na wielkość cIMT

w badanej populacji. 3. Młodzi pacjenci z cukrzycą typu 1 współistniejącą z chorobą Hashimoto mają większe BMI oraz obwód talii, co może powodować szybszy rozwój makroangiopatii w przyszłości.

Słowa kluczowe:

IMT, miażdżycy, cukrzyca typu 1, choroby autoimmunizacyjne

Abstract

Introduction. Atherosclerosis, which is the cause of diseases of the cardiovascular system, and frequent and serious complications of type 1 diabetes (T1DM), has an autoimmune origin. Some diseases of this type, as rheumatoid arthritis, but also Hashimoto thyroiditis or celiac disease are associated with a higher incidence of heart disease. So far no studies evaluated the preclinical phase of development of atherosclerosis (cIMT) in young patients with T1DM and the comorbid additional autoimmune diseases. **Aim of the study** was evaluation of cIMT (*carotid intima media thickness*) carotid arteries and the risk factors of atherosclerosis in young patients with type 1 diabetes according to the comorbid autoimmune diseases and a comparison group of patients with known vascular complications and a group of healthy people. **Patients and Methods.** The study involved a group of 90 adolescents and young adults with T1DM in middle age $17,1 \pm 3,3$ years, with an average disease duration of $10,5 \pm 3,3$ years. Diabetes patients were divided into 4 groups - diabetes without complications – C, diabetes with celiac disease – CC, diabetes with Hashimoto's thyroiditis – CH, diabetes with vascular complications – CN. The control group (K) consisted of 22 healthy age-matched volunteers. In statistical analysis rated: average A1C of all the years of illness, BMI, blood pressure, lipid values, duration of illness, presence of diabetes complications, daily insulin dose and cIMT thickness of the common carotid artery. **Results.** cIMT of T1DM patients was significantly higher: 0,470 mm than in healthy: 0,409 mm. In the group with vascular complications of diabetes was found the highest rate of cIMT: 0,501 mm in comparison to the group of diabetes without complications: 0,462 mm, diabetes with celiac disease: 0,462 mm, and diabetes with Hashimoto's thyroiditis: 0,453 mm. HbA1c was highest in the group CN: $9,84 \pm 1,5\%$, compared to CH: $9,04 \pm 1,2\%$, CC: $8,84 \pm 1,8\%$ and C without complications: $8,55 \pm 1,2\%$. BMI was highest in the group CN: $23,3 \pm 4,4 \text{ kg/m}^2$ and CH: $22,6 \pm 2,4 \text{ kg/m}^2$. It was the same with waist circumference: CN: $79,33 \pm 9,39$ and CH: $79,2 \pm 9,56$ cm. Patients with vascular complications were characterized by the higher value of blood pressure and lipids compared to patients with additional autoimmune disease. Coexistence of celiac disease was not associated with a greater value of cIMT and cardiovascular risk factors in young patients with type 1 diabetes. **Conclusions.** 1. Increased value of cIMT, and thus increased risk of early disease of the cardiovascular system depends primarily on metabolic compensation and classic risk factors for atherosclerosis. 2. The coexistence of additional autoimmune disease does not significantly affect the value of cIMT in the study population. 3. Young patients with diabetes type 1 and coexisting Hashimoto disease have greater BMI and waist circumference, what can lead to earlier macroangiopathy in the future.

Key words:

IMT, atherosclerosis, diabetes type 1, autoimmune diseases

Wstęp

Choroby układu sercowo-naczyniowego (CSN) są głównym przewlekłym powikłaniem cukrzycy typu 1 (T1DM) i przyczyną zwiększonej śmiertelności. Śmiertelność z ich powodu wśród chorych na cukrzycę do 55 roku życia dochodzi do 35% [1]. Ryzyko rozwoju miażdżycy i wczesnej choroby niedokrwiennej serca w grupie chorych z T1DM jest kilkakrotnie wyższe niż w populacji ogólnej. Choroba miażdżycowa zaczyna się już w dzieciństwie, a kliniczne objawy, nawet w postaci zawału serca, dotyczą pacjentów z T1DM w młodym wieku. T1DM u dzieci została uznana za czynnik wysokiego ryzyka wczesnego rozwoju choroby niedokrwiennej serca (CNS) [2,3].

Dane kliniczne oraz badania epidemiologiczne wykazują, że kilkanaście-kilkadziesiąt procent młodych pacjentów z DM dodatkowo choruje na inne choroby autoimmunizacyjne, najczęściej zapalenie tarczycy typu Hashimoto i celiakię [4–8]. Choroba Hashimoto przeważnie wiąże się z subkliniczną niedoczynnością tarczycy i charakteryzuje się występowaniem podwyższonego miana przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO) i tyreoglobulinie (anty-Tg) oraz typowymi zmianami w USG tarczycy [6,9–12].

Występowanie przeciwciał przeciw tarczycowym u dzieci i młodzieży w różnych populacjach szacowane jest na 2,9–

11,3%, a jest kilkakrotnie większe u dzieci i młodzieży z T1DM (10–32%). Częstość subklinicznej niedoczynności tarczycy w populacji ogólnej waha się w granicach 4–20% w populacji osób dorosłych [7,8,13–15].

Celiakię (CD, choroba trzewna) charakteryzuje nietolerancja glutenu i ujawnia się ona u osób z predyspozycją genetyczną. Autoantygenem w tej chorobie jest transglutaminaza tkankowa. Aktywacja układu immunologicznego prowadzi do zaniku kosmków jelitowych i wtórnego zespołu złego wchłaniania, który często przebiega bezobjawowo lub skąpoobjawowo. W chorobie tej stwierdza się podwyższone miano przeciwciał przeciw endomysium mięśni gładkich (EMA) w klasie IgA oraz przeciw transglutaminazie tkankowej (tGT). W populacji ogólnej choroba występuje z częstością około 0,5%. U chorych z T1DM chorobę trzewną stwierdza się znacznie częściej (1,7%–16,4% w zależności od kraju) [7,16–18].

Dotychczas opublikowano pojedyncze doniesienia dotyczące możliwości związku chorób tarczycy czy celiakii z procesem miażdżycowym [4,19]. Uważa się, że zapalenie tarczycy Hashimoto jest niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z niedoczynnością tarczycy [12]. Wyniki badań na temat powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z CD pozostają sprzeczne ze sobą [4,17]. Pitocco sugeruje,

że skojarzenie CD i T1DM przyspiesza procesy miażdżycowe [20,21].

Zaburzenia immunologiczne i hormonalne mają niewątpliwie wpływ na rozwój procesu miażdżycowego. Niektóre publikacje wskazują na to, że proces miażdżycowy jest również procesem o podłożu autoimmunizacyjnym. Istnieje powszechne przekonanie, że u podłoża miażdżycy leżą immunologiczne procesy zapalne. Przewlekłe choroby zapalne i autoimmunizacyjne powodują przewlekły proces zapalny śródbłonna naczyniowego i mogą prowadzić do przyspieszenia i nasilenia miażdżycy. Tak więc autoimmunizacyjne schorzenia towarzyszące cukrzycy mogą dodatkowo przyspieszać progresję miażdżycy i zwiększać ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w przyszłości [22–29].

Badania ostatnich lat wykazały, że T1DM już u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych wiąże się z wyższym wskaźnikiem IMT (ang. *intima media thickness*). Grubość IMT tętnic szyjnych wspólnych uważa się za marker powikłań naczyniowych i stosuje się do oceny zmian miażdżycowych w naczyniach krwionośnych [20,30]. Grubość cIMT zwiększa się u pacjentów z cukrzycą typu 1 w miarę postępu choroby i może być stosowana do oceny zmian miażdżycowych w makro i mikrokrążeniu [5,20,21,24,29,31,32] oraz zależy od wyrównania metabolicznego cukrzycy, od otyłości, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych [33–35].

Opublikowano wiele prac dotyczących oceny przedklinicznej fazy rozwoju miażdżycy u młodych pacjentów z cukrzycą typu 1 i dodatkowymi klasycznymi czynnikami ryzyka miażdżycy, jak otyłość, nadciśnienie czy hiperlipidemia. Natomiast brakuje badań na temat ryzyka sercowo-naczyniowego u młodych pacjentów z cukrzycą i współistniejącą dodatkową chorobą z autoimmunizacji.

Celem pracy była ocena zagrożenia miażdżycą na podstawie oceny grubości ściany cIMT tętnic szyjnych wspólnych u młodych pacjentów z cukrzycą typu 1 w zależności od towarzyszących dodatkowych chorób autoimmunizacyjnych i powikłań naczyniowych.

Pacjenci

Badaniem objęto 90-osobową grupę młodzieży i młodych dorosłych z cukrzycą typu 1, leczonych w Szpitalu Dziecięcym w Olsztynie i Poradni Cukrzycowej dla Dzieci i Młodzieży w Olsztynie, w wieku $17,09 \pm 3,39$ lat, chorujących na cukrzycę $10,50 \pm 3,34$ lat, oraz 22-osobową grupę kontrolną zdrowych ochotników dobranych wiekowo. Razem do badania włączono 112 osób. Grupę pacjentów z cukrzycą podzielono na podgrupy: cukrzyca bez powikłań – C, cukrzyca i celiakia – CC, cukrzyca i Hashimoto – CH, cukrzyca i powikłania naczyniowe – CN. Grupy porównano z grupą kontrolną K. Charakterystykę ogólną badanych grup przedstawiono w tabeli I. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Warmińsko-Mazurskiej Izbie Lekarskiej w Olsztynie. W każdym przypadku rodzice/opiekunowie pacjentów – a w przypadku pacjentów powyżej 16 roku życia także pacjenci – wyrazili zgodę na udział w badaniu.

Metody

Rekrutowani do badania pacjenci zostali zakwalifikowani do poszczególnych grup na podstawie rozpoznania klinicznego zgodnie z dotychczasową dokumentacją medyczną. W grupach badanych oceniono następujące parametry: wiek, czas trwania choroby oraz dawkę dobową insuliny (DDI) w jednostkach na kg masy ciała ($\mu\text{g}/\text{kg mc}$). Dokonano analizy dokumentacji pacjentów – wykonane dotychczas HbA_{1c} i wyliczono średnią ze wszystkich lat choroby, zaznaczono obecność powikłań cukrzycy o charakterze mikroangiopatii (retinopatii, neuropatii cukrzycowej i cukrzycowej choroby nerek) na podstawie przeprowadzonych konsultacji okulistycznej i neurologicznej oraz oceny mikroalbuminurii.

Oceny IMT dokonano wysokoczułą metodą USG, warstwę cIMT tętnicy szyjnej wspólnej – metodą Pignoliego i wsp. Badanie to wykonano w Zakładzie Radiologii Szpitala Dziecięcego w Olsztynie. Grubość IMT zdefiniowano jako odległość między pierwszą świecą warstwą od ściany światła tętnicy (*intima*) a granicą między drugą świecą przestrzenią (*adventitia*) i ciemną warstwą środkową (*media*). Podawane w pracy wyniki są średnią z 6 pomiarów – 3 z w lewej i 3 z prawej tętnicy szyjnej wspólnej.

Badania laboratoryjne. HbA_{1c}, trójglicerydy, cholesterol całkowity, cholesterol o wysokiej gęstości (HDL) wykonano rutynowymi metodami laboratoryjnymi. Stężenie LDL wyliczono za pomocą wzoru Friedewalda.

U wszystkich badanych oceniono: wzrost, masę ciała, BMI, obwód talii, ciśnienie tętnicze skurczowe i rozkurczowe. Wyniki średnich wartości ciśnienia tętniczego poddano ocenie pod kątem spełniania kryteriów podwyższonego granicznego ciśnienia tętniczego oraz nadciśnienia zgodnie z danymi z siatek centylowych według wzrostu.

Dane pomiarów odniesiono do norm dla dzieci polskich i oceniono w siatkach centylowych dla płci i wieku. Nadwagę i otyłość oceniono według BMI. Nadwagę zdefiniowano jako BMI 90–97 centyl, otyłość jako BMI > 97 centyla. Obecność otyłości centralnej określono na podstawie obwodu talii powyżej 90 centyla. Nadciśnienie tętnicze rozpoznawano, gdy wartości ciśnienia skurczowego/rozkurczowego przekraczały 95 centyl, zaś zaburzenia lipidowe zgodnie z kryteriami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2015. Jako dyslipidemię uznano podwyższony cholesterol lub/i obniżony HDL lub/i podwyższone trójglicerydy.

Analiza statystyczna

W analizie statystycznej uwzględniono: test Shapiro-Wilka do oceny normalności cech ilościowych z $p < 0.05$; test t-Studenta do oceny istotności różnic grup chorych w stosunku do grupy kontrolnej (ocena hipotezy zerowej oparta była na średnich grup); analizę wariancji jednoczynnikowej (ANOVA) do oceny istotności różnic między wszystkimi badanymi grupami (w przypadku odrzucenia hipotezy zerowej w dalszym etapie dokonano porównań wielokrotnych na bazie procedury testu Tukeya (HSD) z $p < 0.05$), test Manna-Whitneya do oceny istotności różnic grup chorych w stosunku do grupy kontrolnej

Tabela I. Ogólna charakterystyka badanych grup
Table I. General characteristics of the study groups

Grupa badana Study group	C ogółem Whole study group	C	CC	CH	CN	K
n	90	30	20	20	20	22
M/K Boys/girls	41/49	17/13	7/13	7/13	10/10	9/13
M%/K%	46/54	57/43	35/65	35/65	50/50	41/59
Średni wiek (lata) Mean age (years)	17,09±3,39	16,77±2,98 ns	15,93±4,02 ns	17,63±3,23 ns	18,30±3,33 ns	16,50±5,01 ns
Średni czas trwania choroby (lata) Diabetes duration (yrs)	10,50±3,34	9,95±2,81 ns	9,60±3,82 ns	10,83±3,51 ns	11,60±3,23 ns	-
Średnia HbA _{1c} (%) Mean HbA _{1c} (%)	8,78±1,12	8,13±1,17 b	8,68±1,06 ab	8,66±1,06 ab	9,65±1,19 a	-
Ostatnia HbA _{1c} (%) Last HbA _{1c} (%)	8,34±1,22	8,55±1,22	8,84±1,88	9,04±1,2	9,84±1,56	5,43±0,25
BMI (kg/m ²)	21,88±3,25	21,3±2,9 ab	20,3±3,3 b	22,6±2,4 a	23,3±4,4 a	19,6±2,4 b
Talia (cm) Waist (cm)	75,97±9,21	75,10±7,67 ab	70,23±10,23 b	79,20±9,56 a	79,33±9,39 a	67,90±5,53 b
Dawki insuliny (j/kg/d) Insulin dose (IU/kg/d)		0,81 min 0,3 max 1,3	0,80 min 0,5 max 1,1	0,84 min 0,5 max 1,3	0,80 min 0,6 max 1,3	-

Dane przedstawione są jako: średnia arytmetyczna±odchylenie standardowe SD lub mediana (min-max). Data are presented: as mean± standard deviation (SD) or median (min-max)

$P < 0,05$; a, ab, b – grupy jednorodnie testu Tukeya/ similar groups in Tukey test (HSD) z $P < 0,05$; ns – nieistotny/ nonsignificant

M – płeć męska/ male, K – płeć żeńska/female, C – grupa z cukrzycą/ group with only diabetes, CC – grupa z cukrzycą i celiakią/ group with diabetes and coeliac disease, CH – grupa z cukrzycą i Hashimoto/ group with diabetes and Hashimoto disease, CN – grupa z cukrzycą i powikłaniami naczyniowymi/ group with diabetes and vascular complications, K – grupa kontrolna/ control group – nie dotyczy/ not concern

(test ten został zastosowany jedynie dla cechy dawka insuliny/ kilogram masy ciała – j/kg/d, gdyż jako jedyna nie spełniała założeń rozkładu normalnego), tabele licznosci dla cech jakościowych i χ^2 . Dane zostały przedstawione jako średnia ± SD, mediana (IQ) oraz w procentach. Za istotne statystycznie uznano różnice, dla których wartość $p < 0,05$.

Wyniki

Grupę badaną stanowiło 90 osób – młodzieży i młodych dorosłych z cukrzycą typu 1 trwającą 10,50 ± 3,34 lat, w wieku 10–27 lat, średnia wieku wyniosła 17,09 ± 3,39 lat. Badanych podzielono na: grupę z samą cukrzycą – 30 pacjentów (gru-

pa C), 13 płci żeńskiej (K) i 17 płci męskiej (M); 20 pacjentów z cukrzycą i celiakią (grupa CC), 14 K i 6 M, 20 pacjentów z cukrzycą i Hashimoto (grupa CH), 13 K i 7 M, 20 pacjentów z cukrzycą i powikłaniami naczyniowymi (grupa CN), 10 K i 10 M. Grupę odniesienia stanowiła 22-osobowa grupa zdrowych osób bez cukrzycy i bez żadnych dodatkowych chorób w wieku 11–27 lat, średnia 16,50 ± 5,01 roku (tabela I). Wiek badanych w poszczególnych grupach był porównywalny, różnice były nieistotne statystycznie ($P < 0,05$). Pacjenci chorowali średnio 10,50 ± 3,34 lat. W poszczególnych grupach średni czas trwania choroby był najniższy w grupie z celiakią, najwyższy w grupie z powikłaniami naczyniowymi, różnice były nieistotne statystycznie (tabela I). W leczeniu pacjentów stosowano insulinę z użyciem penów przez średnio 3,6 lat choroby, a średnio

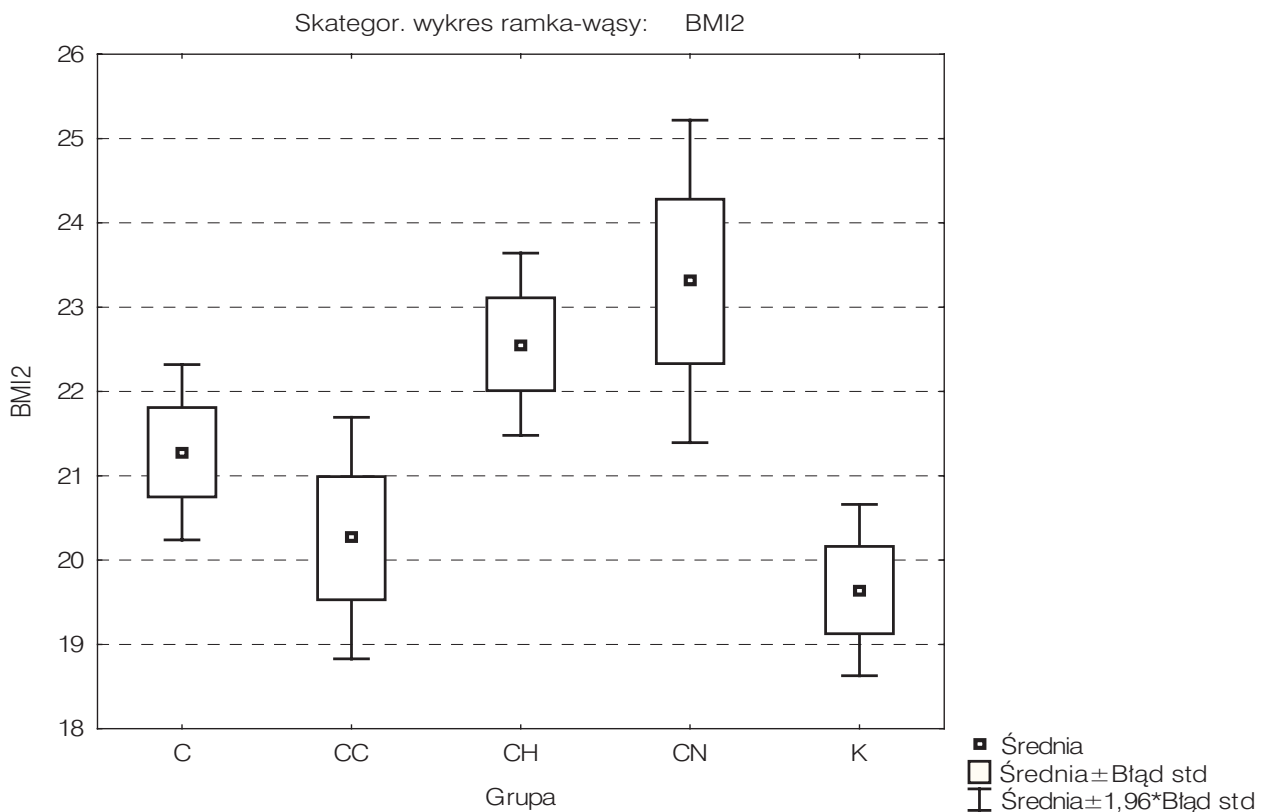
6,9 lat z użyciem osobistej pompy insulinowej. Pacjenci leczeni z użyciem pompy w momencie badania stanowili większość. Dobowa dawka insuliny wynosiła 0,8 (0,5–0,99) j/kg masy ciała i nie różniła się istotnie statystycznie w poszczególnych grupach (tabela I).

Częstość występowania nadwagi wśród wszystkich pacjentów z cukrzycą stwierdzono w 17,8%, a otyłości w 12%. Najwięcej otyłości było w grupie z powikłaniami naczyniowymi (25%) i chorobą Hashimoto (15%). Nadwaga i otyłość nie dotyczyły w ogóle grupy kontrolnej, a w grupie z celiakią występowała jedynie nadwaga (tabela II). Średnie BMI w grupach badanych wykazywało istotne statystycznie różnice potwierdzone analizą wariancji. Najwyższe BMI było w grupach CN ($23,3 \pm 4,4 \text{ kg/m}^2$) i CH ($22,6 \pm 2,4 \text{ kg/m}^2$), istotnie niższą wartość uzyskano w grupach K ($19,6 \pm 2,4 \text{ kg/m}^2$) i CC ($20,3 \pm 3,3 \text{ kg/m}^2$). Grupa osób z cukrzycą bez powikłań miała BMI pośrednie między CC i CH ($21,3 \pm 2,9 \text{ kg/m}^2$) (tabela I, rycina 1).

Obwód talii najniższy był w grupie kontrolnej K: $67,90 \pm 5,53 \text{ cm}$, najwyższy w grupie z powikłaniami naczyniowymi CN: $79,33 \pm 9,39 \text{ cm}$. W grupie CH: $79,2 \pm 9,56 \text{ cm}$ był zbliżony do obwodu w grupie CN. W grupie CC: $70,23 \pm 10,23 \text{ cm}$ – obwód

talii był najniższy wśród wszystkich badanych z cukrzycą i zbliżony do grupy K. Obwód talii w grupie cukrzycy bez dodatkowych chorób był pośredni w stosunku do obwodu talii w grupie z chorobą Hashimoto i w grupie z celiakią (tabela I, rycina 2).

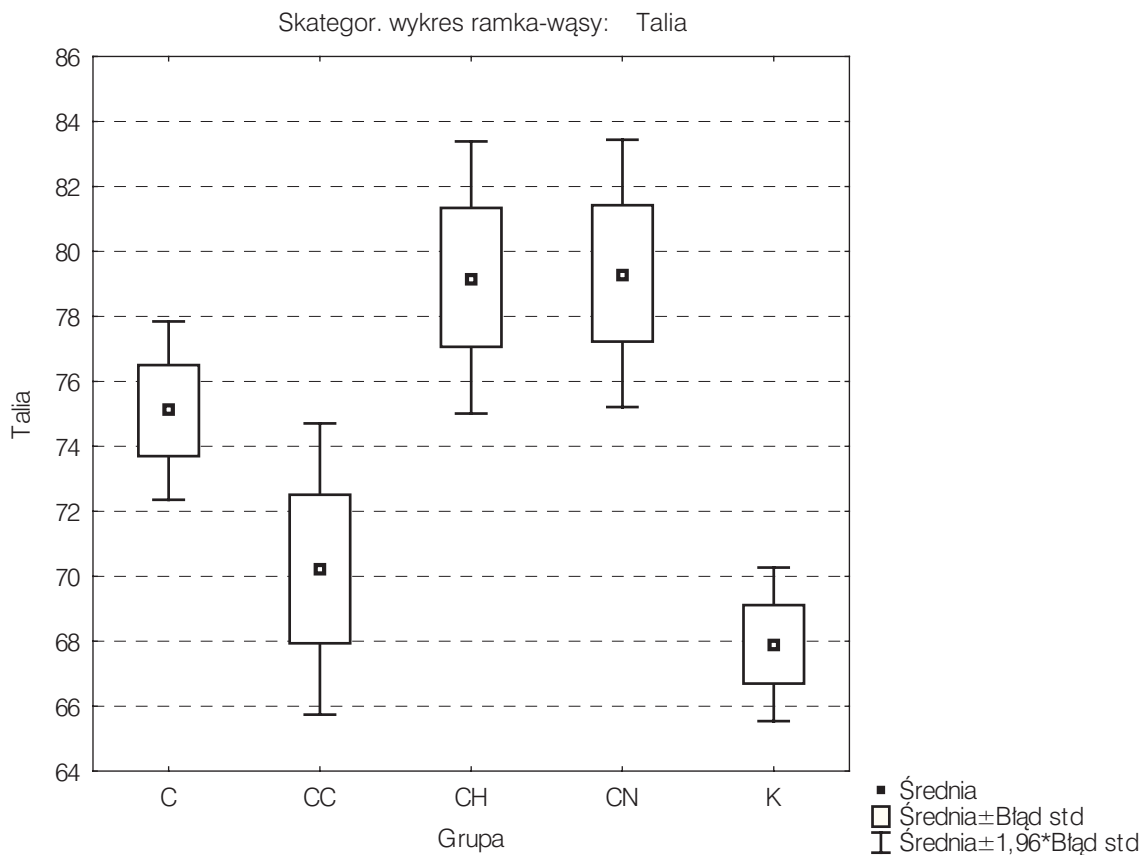
Liczba pacjentów spełniających kryteria ciśnienia prawidłowego granicznego 90–95c w poszczególnych grupach oraz nadciśnienia >95 centyl w grupie z cukrzycą bez powikłań naczyniowych wyniosła odpowiednio 13% i 17%. W grupie młodzieży i młodych dorosłych z celiakią (CC) ciśnienie graniczne miało 5%, a nadciśnienie 25%. W grupie z chorobą Hashimoto – odpowiednio po 25%. W grupie z powikłaniami naczyniowymi 10% i nadciśnienie aż u 55%. W grupie kontrolnej nie stwierdzono nadciśnienia (tabela II). Wykazano istotne statystycznie różnice w wartości ciśnienia tętniczego skurczowego (RR sk) i rozkurczowego (RR rozk) pomiędzy badanymi grupami. Najwyższe średnie ciśnienia skurczowe zanotowano w grupie CN: $129 \pm 14 \text{ mmHg}$ ($P < 0,05$ w porównaniu do grupy kontrolnej). Wartości ciśnienia skurczowego w grupach C: $122 \pm 12 \text{ mmHg}$, CC: $123 \pm 17 \text{ mmHg}$ i CH: $124 \pm 13 \text{ mmHg}$ były porównywalne między sobą i niższe niż w grupie CN. Najwyższe średnie ciśnienie rozkurczowe wykazano także w grupie



Ryc. 1. BMI (kg/m²) w poszczególnych grupach

Fig. 2. BMI (kg/m²) value in the study groups

C – grupa z cukrzycą/ group with only diabetes, CC – grupa z cukrzycą i celiakią/ group with diabetes and coeliac disease, CH – grupa z cukrzycą i Hashimoto/ group with diabetes and Hashimoto disease, CN – grupa z cukrzycą i powikłaniami naczyniowymi/ group with diabetes and vascular complications, K – grupa kontrolna/ control group



Ryc. 2. Obwód talii (cm) w poszczególnych grupach

Fig. 2. Waist circumference (cm) in the study groups

C – grupa z cukrzycą/ group with only diabetes, CC – grupa z cukrzycą i celiakią/ group with diabetes and coeliac disease, CH – grupa z cukrzycą i Hashimoto/ group with diabetes and Hashimoto disease, CN – grupa z cukrzycą i powikłaniami naczyniowymi/ group with diabetes and vascular complications, K – grupa kontrolna/ control group

Tabela II. Częstość występowania nadwagi i otyłości oraz nadciśnienia i dyslipidemii w poszczególnych grupach

Table II. Prevalence of overweight and obesity, hypertension and dyslipidemia in the study groups

Grupa badana Study group	n	Nadwaga Overweight	%	Otyłość Obesity	%	Nadciśnienie Hypertension	%	Dyslipidemia/ Dyslipidemia	%
C ogółem	90	16	17,8	11	12	26	25	32	36
C	30	3	10	3	10	5	17	11	36
CC	20	4	20	0	0	5	25	5	25
CH	20	6	30	3	15	5	25	6	30
CN	20	3	15	5	25	11	55	10	50
K	22	0	0	0	0	0	0	4	18

n – liczebność próby/ numer of patients in the group, C – grupa z cukrzycą/ group with only diabetes, CC – grupa z cukrzycą i celiakią/ group with diabetes and coeliac disease, CH – grupa z cukrzycą i Hashimoto/ group with diabetes and Hashimoto disease, CN – grupa z cukrzycą i powikłaniami naczyniowymi/ group with diabetes and vascular complications, K – grupa kontrolna/ control group

Tabela III. Wartości lipidów oraz ciśnienia tętniczego krwi w badanych grupach

Table III. Lipid and blood pressure values in the study groups

Grupa badana/ Study group	n	Cholesterol całkowity/ Total cholesterol	HDL-cholesterol	Triglicerydy/ triglycerides	LDL-cholesterol	RR sk/ Systolic blood pressure	RRrozk/ Diastolic blood pressure
C ogółem	90	181±34*	52±13	86±43	99±10	124±3	73±2
C	30	175±30 ns	55±15 ns	76±37 ns	101±28 ns	122±12* a	71±6 ab
CC	20	181±33 ns	49±12 ns	82±42 ns	88±25 ns	123±17* a	73±7 ab
CH	20	185±7 ns	53±13 ns	92±48 ns	97±32 ns	124±13* a	73±7 ab
CN	20	186±42* ns	51±8* ns	99±51 ns	112±37* ns	129±14* a	77±10* a
K	22	164±25 ns	60±11 ns	75±32 ns	89±28 ns	109±9 b	69±5 b

Dane przedstawione są jako: średnia arytmetyczna±odchylenie standardowe SD, Data are presented: as mean± standard deviation (SD) $P<0.05$; a, ab, b – grupy jednorodnie testu Tukeya/ similar groups in Tukey test (HSD) with $P<0.05$; ns – nieistotny/ nonsignificant

* $P<0.05$ w porównaniu do grupy kontrolnej (test t-studenta)/ comparison to control group in t-student test.

n – liczebność próby/ numer of patients in the group, C – grupa z cukrzycą/ group with only diabetes, CC – grupa z cukrzycą i celiakią/ group with diabetes and coeliac disease, CH – grupa z cukrzycą i Hashimoto/ group with diabetes and Hashimoto disease, CN – grupa z cukrzycą i powikłaniami naczyniowymi/ group with diabetes and vascular complications, K – grupa kontrolna/ control group

CN: 77±10 mmHg. W grupach C, CC i CH ciśnienia skurczowe i rozkurczowe były niższe niż w grupie CN. Ciśnienie zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe w grupie K było istotnie niższe w porównaniu z chorymi na cukrzycę (tabela III).

Dyslipidemię wykazano u 36% badanych. 31% wszystkich pacjentów z zaburzeniami lipidowymi było w grupie CN i stanowili oni 50% grupy CN. W grupie CH i w grupie z celiakią zaburzenia lipidowe występowały rzadziej niż w grupie C. W niewielkim procencie stwierdzano też zaburzenia lipidowe w grupie K (tabela II). Średnie stężenie LDL było najwyższe w grupie CN: 112±37 mg/dl ($P<0.05$ w porównaniu do gr. K). Najniższe stężenie LDL cholesterolu stwierdzono w grupie CC: 88±25 mg/dl, nieznacznie niższe nawet niż w gr K, jednak różnice były nieistotne statystycznie. W grupie CN również stężenie cholesterolu całkowitego i HDL cholesterolu było istotnie różne w porównaniu do grupy kontrolnej (tabela III).

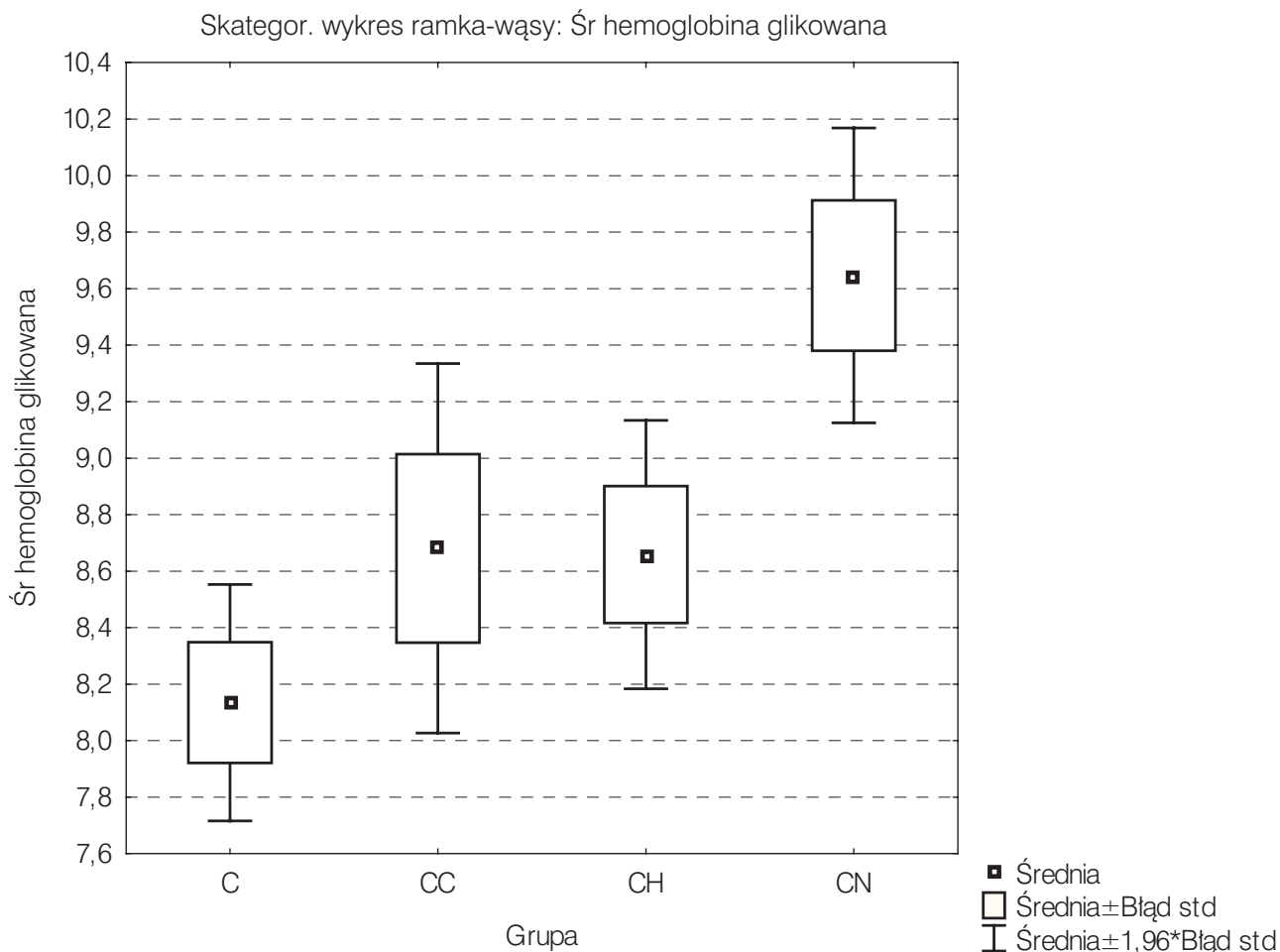
Prawie cała grupa chorych na cukrzycę wykazywała złe wyrównanie metaboliczne. Wartość $HbA_{1c}>7,5\%$ stwierdzono u 86,4% badanych, 90% ($Chi^2=5,3$; $p=0,02$) w grupie CH i 100% ($Chi^2=10,5$, $p=0,001$) w grupie CN. HbA_{1c} była najwyższa w grupie CN i wynosiła średnio 9,84%±1,56 w momencie badania i średnio z całego okresu choroby 9,65%±1,19. Wysoka HbA_{1c} była też w grupie CH 9,04%±1,2 w momencie badania oraz 8,66±1,06 średnio z całego okresu choroby. W grupie kontrolnej średnia HbA_{1c} była w normie i wynosiła

5,43%±0,25. Różnice w zakresie wartości HbA_{1c} były istotne statystycznie w badanych grupach. W grupie CN stwierdzono istotnie wyższą wartość HbA_{1c} niż w grupach C, CC i CH. Wartość HbA_{1c} w grupach CC i CH była także nieco wyższa niż w grupie C. Średnia HbA_{1c} ze wszystkich lat choroby nie różniła się istotnie od średniej HbA_{1c} z ostatniego badania i była najwyższa w grupie CN, najniższa w grupie C, pośrednia zaś w grupach CC i CH (tabela I, rycina 3).

Wielkość IMT była najwyższa w grupie CN: 0,501 mm vs 0,462 mm w grupach C i CC; 0,453 mm w grupie CH i 0,409 mm w grupie kontrolnej (różnica istotna statystycznie CN vs pozostałe grupy z cukrzycą i wszystkie grupy z cukrzycą vs gr K) (rycina 4). W grupie C i CH stwierdzono zależność istotną statystycznie między BMI i cIMT. W grupie CH wykazano istotną statystycznie zależność między otyłością i obwodem talii a cIMT. W grupie CN stwierdzono korelację cIMT z nadciśnieniem tętniczym.

Dyskusja

Głównym celem naszego badania była analiza czynników ryzyka miażdżycy oraz kompleksu IMT u młodych pacjentów z cukrzycą typu 1 w zależności od współwystępowania dodatkowej choroby autoimmunizacyjnej – celiakii lub choroby Hashi-



Ryc. 3. Średnia HbA_{1c} (%) z całego okresu choroby w poszczególnych grupach
Fig. 3. Mean HbA_{1c} (%) value from the whole disease period in the study groups

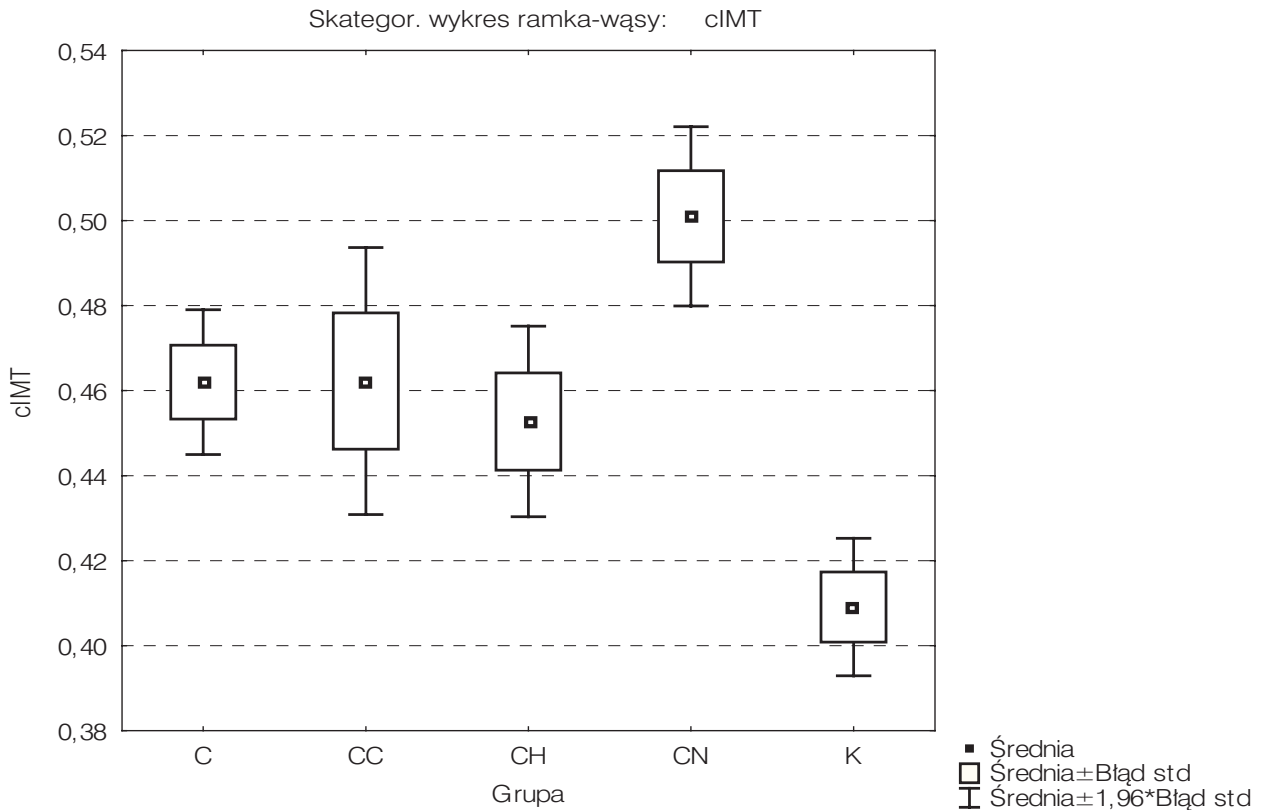
C – grupa z cukrzycą/ group with only diabetes, CC – grupa z cukrzycą i celiakią/ group with diabetes and coeliac disease, CH – grupa z cukrzycą i Hashimoto/ group with diabetes and Hashimoto disease, CN – grupa z cukrzycą i powikłaniami naczyniowymi/ group with diabetes and vascular complications, K – grupa kontrolna/ control group

moto oraz porównanie tych grup z pacjentami z cukrzycą bez dodatkowych chorób i powikłań oraz grupą pacjentów z rozpoznanymi wczesnymi powikłaniami naczyniowymi. Według naszej wiedzy jest to pierwsze badanie oceniające nasilenie czynników ryzyka i wczesnych zmian miażdżycowych u pacjentów w tak wyróżnionych grupach. Badania dotychczas przeprowadzane wśród pacjentów z cukrzycą typu 1 albo nie uwzględniały podziału na wymienione schorzenia, albo pacjenci z dodatkową chorobą byli wykluczani z badania od początku.

W naszym badaniu na podstawie oceny grubości kompleksu *intima-media* (cIMT) tętnicy szyjnej wspólnej, częstości występowania nadwagi i otyłości, wartości BMI oraz obwodu talii, częstości występowania nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii oraz wyrównania metabolicznego u młodych pacjentów

z cukrzycą typu 1 stwierdziliśmy największe ryzyko sercowo-naczyniowe w grupie z już istniejącymi wczesnymi powikłaniami mikroangiopatycznymi. Choroba trzewna czy choroba Hashimoto współwystępujące z cukrzycą typu 1 nie wydają się wpływać na wczesny wzrost IMT, a tym samym na szybszą progresję miażdżycy. U pacjentów z chorobą Hashimoto stwierdziliśmy istotnie większe BMI oraz obwód talii w porównaniu do pacjentów z samą cukrzycą lub cukrzycą i celiakią.

W badaniach wielu autorów wykazano, że złe wyrównanie metaboliczne cukrzycy typu 1 u dzieci pogłębia zaburzenia gospodarki lipidowej i zwiększa ryzyko rozwoju miażdżycy [13,36,37]. Każda przewlekająca się hiperglikemia prowadzi do zmian naczyniowych. Istnieje też pamięć metaboliczna. Bardzo dobre metaboliczne wyrównanie od samego począt-



Ryc. 4. c IMT (mm) w poszczególnych grupach

Fig. 4. cIMT (mm) value in the study groups

c IMT – Carotid artery intima-media thickness, C – grupa z cukrzycą/ group with only diabetes, CC – grupa z cukrzycą i celiakią/ group with diabetes and coeliac disease, CH – grupa z cukrzycą i Hashimoto/ group with diabetes and Hashimoto disease, CN – grupa z cukrzycą i powikłaniami naczyniowymi/ group with diabetes and vascular complications, K – grupa kontrolna/ control group

ku choroby zapobiega powikłaniom i spowalnia ich rozwój [38,39]. Według Bandurskiej-Stankiewicz podwyższone stężenie hemoglobiny glikowanej już powyżej 6,5% było między innymi istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju inwalidztwa wzroku w badanej przez nią grupie 288 inwalidów wzroku [40]. W badaniach Otto-Buczowskiej stwierdzono że podwyższony poziom HbA_{1c} w surowicy krwi u dzieci z cukrzycą typu 1 zwiększa ryzyko wystąpienia retinopatii cukrzycowej [15]. Nieodpowiednia kontrola metaboliczna ma również podstawowe znaczenie w etiologii nefropatii cukrzycowej. Nefropatia występuje rzadko u chorych, u których HbA_{1c} stale utrzymuje się na poziomie < 7,58% [41]. Dobra kontrola metaboliczna jest jedynym czynnikiem zapobiegającym rozwojowi choroby nerek, szczególnie gdy występuje już mikroalbuminuria. U 80% chorych na cukrzycę typu 1, u których występuje mikroalbuminuria, w ciągu 10–15 lat może dojść do rozwoju jawnej nefropatii [42].

W naszym badaniu stwierdziliśmy podobną zależność. HbA_{1c} była najwyższa w grupie CN i nie różniła się istotnie w porównaniu z HbA_{1c} z całego okresu choroby. Grupy z dodatkową chorobą z autoimmunizacji bez rozpoznania wcze-

snych powikłań naczyniowych miały istotnie niższą wartość HbA_{1c} z całego okresu choroby. Niestety była to również wartość zdecydowanie za wysoka, która świadczy o realnym ryzyku rozwoju powikłań, w tym choroby miażdżycowej u tych pacjentów w niedalekiej przyszłości. Wieloletni okres z HbA_{1c} z wartością ok 9% jest podstawowym czynnikiem rozwoju wczesnych powikłań mikroangiopatycznych i większej wartości IMT. Natomiast nawet kilkuletni okres cukrzycy z dodatkową chorobą autoimmunizacyjną przy nieznacznie lepszym wyrównaniu metabolicznym wiąże się w wartością IMT porównywalną do pacjentów z samą tylko cukrzycą. Wyniki naszego badania potwierdzają, że podstawowym warunkiem prewencji rozwoju powikłań jest dobre wyrównanie metaboliczne. Dodatkowa choroba autoimmunizacyjna, której wystąpienie jest niezależne od pacjenta i jego rodziny, nie ma takiego znaczenia.

W grupie CN, ale także w grupie CH występowało najwięcej otyłości i nadwagi. Otyłość miała najczęściej charakter brzuszny, o czym świadczyć może większy obwód talii w tych grupach. Największy obwód talii stwierdzano w grupie CH, podobnie jak w grupie CN. W grupie CN zaobserwowaliśmy rów-

niez największą częstość nadciśnienia tętniczego. W grupach cukrzycy ze współistniejącymi chorobami autoimmunizacyjnymi (CC i CH) nadciśnienie tętnicze występowało równie często jak w cukrzycy bez powikłań i bez dodatkowych chorób autoimmunizacyjnych, jednak rzadziej niż w grupie CN. W grupie CN u ponad 50% chorych stwierdziliśmy dyslipidemię. W grupach CC i CH zaburzenia lipidowe występowały rzadziej niż w grupach C i CN. Średnie stężenie LDL było najwyższe w grupie CN, najniższe w grupie cukrzyca z celiakią, niższe nawet niż w grupie K. W grupie CN zaobserwowaliśmy nieprawidłowy, aterogenny profil lipidowy z najwyższym poziomem cholesterolu całkowitego i trójglicerydów oraz najniższym poziomem frakcji HDL cholesterolu.

Nieinwazyjne badanie ultradźwiękowe cIMT jest ustalonym wskaźnikiem uogólnionej miażdżycy i koreluje z nasileniem choroby wieńcowej oraz prognozuje przyszłe zdarzenia sercowo-naczyniowe. U osób z cukrzycą wyższy wskaźnik IMT wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zawału serca i udaru mózgu [43]. W długoletniej obserwacji pacjentów biorących udział w badaniu DCCT stwierdzono dodatnią zależność pomiędzy stopniem kontroli glikemii a grubością kompleksu *intima-media* [44]. W naszym badaniu wielkość IMT była najwyższa w grupie z powikłaniami naczyniowymi, istotnie wyższa niż w grupach cukrzyca z celiakią i cukrzyca z chorobą Hashimoto. W grupie CN stwierdziliśmy korelację grubości cIMT z nadciśnieniem tętniczym. Także w badaniu Tołwińskiej i wsp. w grupie dzieci z cukrzycą wielkości IMT korelowały z wartościami ciśnienia tętniczego krwi [35]. W grupie C stwierdziliśmy wzrost grubości cIMT zależnie od narastającej wartości BMI. Podobnie w grupie CH znaleziono istotną zależność grubości cIMT od wzrastającego BMI i obwodu talii. Większa wartość cIMT u pacjentów z cukrzycą związana jest z powikłaniami mikro- i makronaczyniowymi [20]. Stanković i wsp. stwierdzili, że średnia wartość cIMT była znamiennej większa u pacjentów z cukrzycą w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej i wykazywała silny związek ze stężeniem cholesterolu całkowitego, cholesterolem frakcji LDL, czasem trwania i dodatnim wywiadem rodzinnym (krewni pierwszego i drugiego stopnia) w kierunku cukrzycy i wczesnego występowania chorób układu krążenia (zawału serca i/lub udaru mózgu przed 60 rokiem życia) [45]. W innych badaniach w populacji wieku rozwojowego wyższe cIMT stwierdzano także u dzieci z cukrzycą typu 1 w porównaniu do grupy kontrolnej jak również dodatnią korelację z masą ciała i otyłością, podobne wyniki uzyskaliśmy w naszych badaniach.

Przyrost masy ciała, wynikający ze wzrostu zawartości wisceralnej tkanki tłuszczowej, wyrażony zwiększeniem wskaźnika masy ciała BMI, znacznie utrudnia wyrównanie metaboliczne u pacjentów z cukrzycą typu 1 i może być istotną przyczyną rozwoju i progresji przewlekłych powikłań [19,24,34,46–49]. Otyłość, której wykładnikiem jest BMI, istotnie wpływa na cIMT u pacjentów z cukrzycą, ale również z samą otyłością bez cukrzycy. Wydaje się więc, że zwiększone ryzyko miażdżycy w grupie chorych CN wynika w części również z częstości otyłości i większego obwodu talii u tych pacjentów. Podobne ryzyko wydaje się również dotyczyć grupy z cukrzycą i chorobą Hashimoto, gdzie

stwierdziliśmy dużą częstość otyłości, istotnie większe BMI oraz obwód talii w porównaniu do pacjentów bez powikłań i grupy z celiakią. W naszej badanej grupie osób z chorobą Hashimoto nie stwierdziliśmy jednak zwiększonego IMT.

W badaniu Rumińskiej i wsp. w grupie dzieci i młodzieży z otyłością prostą 91% dzieci miało $IMT \geq 0,5$ mm ($0,57 \pm 0,08$ mm). Statystycznie istotnie większą grubość IMT wykazywali pacjenci z otyłością olbrzymią ($SDS\ BMI \geq 6$) w porównaniu do pozostałych badanych. W całej grupie badanej BMI korelowało z IMT [34]. Także w badaniu Ozcetin i innych jak również w badaniu Głowińskiej-Olszewskiej i innych stwierdzono u dzieci otyłych bez cukrzycy, ale z towarzyszącym nadciśnieniem, zwiększone wymiary cIMT świadczące o zwiększonym ryzyku sercowo-naczyniowym [47,50]. W naszym badaniu wykazano istotnie niższe BMI i mniejszy obwód talii w grupie cukrzyca z celiakią, chociaż cIMT u tych pacjentów nie różnił się istotnie od cIMT w grupie C czy w grupie CH. Co ciekawe, w grupie CC stwierdzono najniższe stężenie LDL-cholesterolu, niższe niż w grupie kontrolnej.

W badaniu Giurgea i innych wśród 73 dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 z czasem trwania choroby $7,5 \pm 3,1$ lat HbA1c wynosiła $7,9 \pm 1,1\%$. IMT nie różniła się istotnie w tej grupie dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 w porównaniu z grupą kontrolną, ale poziom HbA1c był istotnie związany z IMT i uznano, że jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym powikłań makronaczyniowych w T1DM [51]. W naszym badaniu najgorzej wyrównani metabolicznie pacjenci znajdowali się w grupie CN, mieli też oni najwyższe IMT.

Ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 1 z towarzyszącą celiakią czy chorobą Hashimoto jest nadal problemem nierozwiązanym [2,26,27]. Pitocco i wsp. [20,21] badali średnią grubość tętnicy szyjnej kompleksu *intima-media* u pacjentów z CD jak i z CD i T1DM oraz u zdrowych. Badacze wykazali zwiększone c-IMT u chorych na CD w porównaniu z osobami zdrowymi, natomiast największą wartość c-IMT stwierdzili u chorych z cukrzycą typu 1 i z współistniejącą CD. W niektórych badaniach wykazano mniejsze uszkodzenie śródbłonna i ochronną rolę CD u chorych na cukrzycę z powodu niższego poziomu niektórych czynników krzepnięcia i czynników pozakrzepowych, które prowadzą do dysfunkcji naczyniowej [52]. W badaniu przeprowadzonym przez Leeds i wsp. wykazano gorszą kontrolę glikemii, niższy cholesterol HDL i obniżenie cholesterolu całkowitego, a jednocześnie częstsze występowanie mikroangiopatii u pacjentów cierpiących dodatkowo na CD [53]. W naszym badaniu pacjenci w grupie cukrzyca i celiakia byli źle wyrównani metabolicznie – średnia HbA_{1c} 8,84% była podobna jak w grupie CH i wyższa niż w grupie C, ale istotnie niższa niż w grupie CN. Nieznaczny odsetek pacjentów w grupie CC wykazywał nadwagę. Pacjenci w tej grupie mieli najmniejszy obwód talii i nie stwierdzano u nich otyłości. Nadciśnienie występowało u nich z podobną częstością jak w grupie C, ale rzadziej niż w grupie CN. Rzadziej niż w innych grupach notowano u nich zaburzenia lipidowe, które stwierdzano w podobnym odsetku jak w grupie K. Wskaźnik IMT w grupie cukrzyca i celiakia był istotnie większy niż w grupie kontrolnej, jednak porównywalny z grupą cukrzyca bez

dodatkowych obciążeń i choroba Hashimoto. Z kolei w porównaniu do grupy cukrzyca i powikłania naczyniowe wskaźnik IMT był istotnie niższy. W badanej przez nas grupie celiakia nie wydaje się dodatkowym czynnikiem ryzyka rozwoju wczesnej miażdżycy u pacjentów z cukrzycą typu 1.

Według niektórych danych choroba Hashimoto jest niezależnym czynnikiem ryzyka miażdżycy [9,54]. W badaniu nastoletnich dziewcząt pozostających w stadium eutyreozы z rozpoznaniem choroby Hashimoto stwierdzono istotnie większy wskaźnik IMT w porównaniu do dziewcząt grupy kontrolnej. Dodatkowo wykazano w tej grupie większy obwód talii przy podobnej całkowitej masie ciała, wyższe stężenie białka hsCRP, cholesterolu całkowitego i LDL. Być może przewlekły autoimmunologiczny proces zapalny jest przyczyną takiej sytuacji [23]. W innym badaniu w grupie dorosłych kobiet z rozpoznaniem choroby Hashimoto stwierdzono większy wskaźnik IMT tylko wśród pacjentek z nadmiarem masy ciała [55]. Wydaje się, że wyniki, w których wykazaliśmy, że w grupie pacjentów z cukrzycą i chorobą Hashimoto wskaźnik IMT jest porównywalny z grupą pacjentów bez dodatkowych chorób, wartość IMT wyływa głównie z choroby zasadniczej. Jednak w aspekcie omówionych powyżej badań wykazanie w naszych badaniach większego BMI oraz obwodu talii w grupie pacjentów cukrzyca i Hashimoto może być dodatkowym czynnikiem ryzyka i przyczyną przedwczesnej choroby serca.

Badania dotyczące występowania nadwagi i otyłości u pacjentów z celiakią, w tym u dzieci, są niejednoznaczne. Większość przeprowadzonych badań wykazało wzrost BMI u pacjentów z CD nie tylko w momencie diagnozy, ale nawet po wprowadzeniu diety bezglutenowej [1,30,33,53,54,56]. Istnieje kilka badań dotyczących wzrostu BMI u dorosłych pacjentów z CD. Dickey i wsp. [56] wykazali nadwagę u 34% z 50 nowo zdiagnozowanych celiakii u pacjentów dorosłych. Wyniki innego badania, gdzie 371 pacjentów z CD obserwowano przez okres 10 lat i oceniano BMI, wykazały, że u części pacjentów BMI było prawidłowe (24,6 kg/m²), u 39% stwierdzano nadwagę, u 13% otyłość [36]. Dieta bezglutenowa może mieć korzystny wpływ na pacjentów z CD i powodować zwiększenie masy ciała u pacjentów z niedowagą, ale wykazano również, że 54% z nadwagą i 47% pacjentów otyłych

schudło w trakcie stosowania diety bezglutenowej [30]. Badania u młodych pacjentów z CD wykazują rozbieżne wyniki. Aurangzeb i wsp. [57] oceniali grupę 25 dzieci z celiakią i wykazali, że ponad 20% z nich miało nadwagę, a mniej niż 9% chorych było niedożywionych. W innym badaniu 150 dzieci z CD wykazano mniejszą nadwagę i mniej otyłości i niedowagi w porównaniu z osobami zdrowymi (12% vs. 23,3% i 16% vs. 4,5%, odpowiednio) [33]. W naszym badaniu BMI i obwód talii w grupie cukrzyca z celiakią były niższe niż w grupie cukrzyca bez powikłań czy cukrzyca z chorobą Hashimoto. Również w grupie z celiakią wykazaliśmy tylko niewielki odsetek nadwagi, natomiast otyłość nie występowała w tej grupie. Wytłumaczeniem tej sytuacji może być odmienny sposób opieki nad pacjentami z dodatkowo rozpoznaną cukrzycą. Pacjenci z celiakią bez cukrzyca nie mają ograniczeń w ilości spożywanych węglowodanów prostych, a to głównie takie zawiera dieta bezglutenowa. Potrzeba stosowania jednocześnie diety cukrzycowej i bezglutenowej może sprzyjać utrzymaniu prawidłowej masy ciała w tej grupie.

Wnioski

1. Większa wartość cIMT, a tym samym większe ryzyko rozwoju wczesnej choroby układu sercowo-naczyniowego, zależy przede wszystkim od wyrównania metabolicznego i klasycznych czynników ryzyka miażdżycy.

2. Współistnienie dodatkowej choroby autoimmunologicznej nie wpływa istotnie na wielkość cIMT w badanej populacji młodych pacjentów z cukrzycą typu 1.

3. Młodzi pacjenci z cukrzycą typu 1 współistniejącą z chorobą Hashimoto mają większe BMI oraz obwód talii, co może powodować szybszy rozwój makroangiopatii w przyszłości.

Oświadczenie

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Praca finansowana ze środków statutowych WNM UWM w Olsztynie.

Piśmiennictwo

1. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH et al. *Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus*. Am J Cardiol. 1987; 59:750-755.
2. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V et al. *Diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association*. Diabetes Care. 2014;37:2843-2863.
3. Slim IB. *Cardiovascular risk in type 1 diabetes mellitus*. Indian J Endocrinol Metab. 2013;17(Suppl 1):S7-S13.
4. Rybak A, Cukrowska B, Socha J, Socha P. *Long Term Follow Up of Celiac Disease – Is Atherosclerosis a Problem?* Nutrients. 2014;6:2718-2729.
5. Korzeniowska K, Myśliwiec M, Balcerska A. *Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy typu Hashimoto u dzieci z cukrzycą typu 1*. Diabet Prakt. 2010;11:89-93.
6. Suh S, Kim DK. *Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease*. Endocrinol Metab. 2015;30:246-51.
7. Szypowska A, Ramotowska A, Lipka M et al. *Częstość występowania autoimmunologicznego zapalenia tarczycy i celiakii u dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 – w oparciu o badania własne*. Przegl Pediatr. 2010;40:142-146.
8. Goworek M, Madej A, Suwala S, Szadkowska A. *Występowanie chorób autoimmunologicznych u osób z cukrzycą typu 1 oraz u ich krewnych*. Diabetol Klin. 2013;2:9-13.

9. Niedziela M. *Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children*. *Endocr Relat Cancer*. 2006;13:427-453.
10. Rhee CM, Brent GA, Kovesdy CP et al. *Thyroid functional disease: an under-recognized cardiovascular risk factor in kidney disease patients*. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30:724-737.
11. Dayan CM, Daniels GH. *Chronic autoimmune thyroiditis*. *N Engl J Med*. 1996;335:99-1075.
12. Grais IM, Sowers JR. *Thyroid and the Heart*. *Am J Med*. 2014;127:691-698.
13. Muchacka-Bianga M, Deja G, Jarosz-Chobot P et al. *Ocena wybranych czynników ryzyka miażdżycy u dzieci z cukrzycą typu 1 i hipercholesterolemią*. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2006;12:25-30.
14. Myśliwiec M, Balcerska A, Zorena K et al. *Immunologic and biochemical factors of coincident celiac disease and type 1 diabetes mellitus in children*. *Pediatr Res*. 2008;64:677-681.
15. Otto-Buczowska E, Jarosz-Chobot P, Minkina-Pedras M et al. *Występowanie chorób autoimmunologicznych z cukrzycą typu 1 u młodocianych chorych w oparciu o dane piśmiennictwa i obserwacje własne*. *Przegl Lek*. 2008;65:140-144.
16. Głowińska-Olszewska B, Michalak J, Łuczyński W et al. *Organ-specific autoimmunity in relation to clinical characteristics in children with long-lasting type 1 diabetes*. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29:647-656.
17. Grzenda-Adamek Z, Ciechanowska M, Nazim J et al. *Występowanie celiakii u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1*. *Gastroenterol Pol*. 2007;14:333-336.
18. Szaflarska-Popławska A. *Coexistence of coeliac disease and type 1 diabetes*. *Przegl Gastroenterol*. 2014;9:11-17.
19. Dizdarevic-Bostandic A, Burekovic A, Velija-Asimi Z, Godinjak A. *Inflammatory markers in patients with hypothyroidism and diabetes mellitus type 1*. *Med Arch*. 2013;67:160-161.
20. Pitocco D, Giubilato S, Martini F et al. *Combined atherogenic effects of celiac disease and type 1 diabetes mellitus*. *Atherosclerosis*. 2011;217:531-535.
21. Pitocco D, Zaccardi F, Martini F et al. *The Cardiovascular Relevance of Celiac Disease*. *Diabetes Care*. 2012; 35: e20. doi: 10.2337/dc11-2232.
22. Hamad A, Qureshi HJ, Roohi N. *Assessment of C-reactive proteins in recently diagnosed type-1 diabetic children as a risk marker of early atherosclerosis*. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2014;26:434-436.
23. İsgüven P, Gündüz Y, Kılıç M. *Effects of Thyroid Autoimmunity on Early Atherosclerosis in Euthyroid Girls with Hashimoto's Thyroiditis*. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016;8:150-156.
24. Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO et al. *Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes*. *Circulation*. 2004;109:1750-1755.
25. Kakleas K, Paschali E, Kefalas N et al. *Factors for thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus*. *Upsala J Med Sci*. 2009;114: 214-220.
26. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM et al. *Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease*. *N Engl J Med*. 2008;359:2767-2777.
27. Gutierrez-Achury J, Coutinho de Almeida R, Wijmenga C. *Shared genetics in coeliac disease and other immune-mediated diseases*. *J Intern Med*. 2011;69: 591-603.
28. Amaya-Amaya J, Montoya-Sánchez L, Rojas-Villarraga A. *Cardiovascular Involvement in Autoimmune Diseases*. *Biomed Res Int*. 2014;2014:367359.
29. Reinehr T, Kiess W, de Sousa G et al. *Intima-media thickness in childhood obesity: relations to inflammatory marker, glucose metabolism, and blood pressure*. *Metabolism*. 2006;55:113-118.
30. Lamotte C, Iliescu C, Libersa C, Gottrand F. *Increased intima-media thickness of the carotid artery in childhood: a systematic review of observational studies*. *Eur J Pediatr*. 2011;170:719-729.
31. Barker JM. *Clinical review: Type 1 diabetes-associated autoimmunity: Natural history, genetic associations, and screening*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1210-1217.
32. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, De Block C. *Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: A clinical review*. *Neth J Med*. 2009;67:376-387.
33. Martino F, Magenta A, Pannarale G et al. *Epigenetics and cardiovascular risk in childhood*. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016;17:539-546.
34. Rumińska M, Czerwonogrodzka-Senczyna A, Pyrzak B et al. *Ocena wybranych wskaźników aterogenności u dzieci i młodzieży z otyłością prostą*. *Endokrynol Ped*. 2012;4:33-42.
35. Tolwińska J, Głowińska-Olszewska B, Urban M et al. *Ultrasonographic evaluation of selected parameters of the endothelial function in brachial arteries and IMT measurements in carotid arteries in children with diabetes type 1 using personal insulin pumps-preliminary report*. *Endokrynol Diabetol Chor Przem Materii Wieku Rozwoj*. 2006;12:200-204.
36. Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D et al. *Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration and puberty*. *Arch Dis Child*. 2005;90:411-414.
37. Pac-Kożuchowska E, Piekarski R, Mroczkowska Juchniewicz A, Szewczyk L. *Ocena profilu lipidowego oraz stężenia trombomoduliny u dzieci z nowo rozpoznaną oraz wieloletnią cukrzycą typu 1*. *Endokrynol Ped*. 2010;3:39-46.
38. Aschner PJ, Ruiz AJ. *Metabolic memory for vascular disease in diabetes*. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14:68-74.
39. Roberts AC, Porter KE. *Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes*. *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10:472-482.
40. Bandurska-Stankiewicz E. *Czynniki ryzyka rozwoju inwalidztwa wzroku z powodu cukrzycy*. *Diabetol Prakt*. 2002;3 suppl B, B13-B14.
41. Deferrari G, Repetto M, Calvi C et al. *Diabetic nephropathy: from micro- to macroalbuminuria*. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:11-15.
42. Evans TC, Capell P. *Nefropatia cukrzycowa*. *Diabet Prakt*. 2001;2:15-23.
43. Dalla Pozza R, Bachtold S, Bonfig W. *Age of onset of type 1 diabetes in children and carotid intima medial thickness*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2053-2057.
44. Zozulińska D, Naskręt D, Wierusz-Wysocka B. *Śładkie i gorące serce osoby z cukrzycą typu 1*. *Przegl Kardiodiabetol*. 2007;2:110-115.

45. Stanković SM, Živić SR, Šaranac L et al. *Determinants of atherosclerosis in children and adolescents with diabetes type 1*. Endokrynol Pol. 2012;63:414-419.
46. Abdelghaffar S, El Amir M, El Hadidi A, El Mougi F. *Carotid intima-media thickness: an index for subclinical atherosclerosis in type 1 diabetes*. J Trop Pediatr. 2006;52:39-45.
47. Głowińska-Olszewska B, Totwińska J, Urban M. *Dysfunkcja śródbłonna, grubość kompleksu IMT tętnic szyjnych wspólnych i cząsteczki adhezyjne u dzieci i młodzieży z otyłością i nadciśnieniem; analiza wzajemnych korelacji*. Pediatr Endocrinol Diabet Metab. 2007;13:7-14.
48. Janowska J, Chudek J, Olszanecka-Glinianowicz M et al. *Interdependencies among Selected Pro-Inflammatory Markers of Endothelial Dysfunction, C-Peptide, Anti-Inflammatory Interleukin-10 and Glucose Metabolism Disturbance in Obese Women*. Int J Med Sci. 2016;13:490-499.
49. Jourdan C, Wuhl E, Litwin M et al. *Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents*. J Hypertens. 2005;23:1707-1715.
50. Ozcetin M, Celikyay ZR, Celik A et al. *The importance of carotid artery stiffness and increased intima-media thickness in obese children*. S Afr Med J. 2012;102:295-299.
51. Giurgea GA, Nagl K, Gschwandtner M et al. *Gender, metabolic control and carotid intima-media-thickness in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus*. Wien Klin Wochenschr. 2015;127:116-23.
52. Picarelli, A, di Tola M, Sabbatella L et al. *Type 1 diabetes mellitus and celiac disease: Endothelial dysfunction*. Acta Diabetol. 2013;50:497-503.
53. Leeds JS, Hopper AD, Hadjivassiliou M et al. *High prevalence of microvascular complications in adults with type 1 diabetes and newly diagnosed celiac disease*. Diabetes Care. 2011;34:2158-2163.
54. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB et al. *Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey*. Diabetes Care. 2002; 25:1346-1350.
55. Ciccone MM, De Pergola G, Porcelli MT et al. *Increased carotid IMT in overweight and obese women affected by Hashimoto's thyroiditis: an adiposity and autoimmune linkage?* BMC Cardiovasc Disord. 2010;10:22.doi:10.1186/1471-2261-10-22.
56. Dickey W, Bodkin S. *Prospective study of body mass index in patients with coeliac disease*. BMJ 1998;317:1290.
57. Aurangzeb B, Leach ST, Lemberg DA, Day AS. *Nutritional status of children with coeliac disease*. Acta Paediatr. 2010;99:1020-1025.