

Małgorzata Myśliwiec<sup>1</sup>, Katarzyna Zorena<sup>2</sup>, Anna Balcerska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oddział Diabetologii Dziecięcej, Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii Akademii Medycznej w Gdańsku

<sup>2</sup>Zakład Immunologii Akademii Medycznej w Gdańsku

# Udział wybranych parametrów gospodarki lipidowej w rozwoju nefropatii cukrzycowej u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1

The contribution of the selected parameters of lipid metabolism to the development of diabetic nephropathy in children and adolescents with diabetes mellitus type 1

## STRESZCZENIE

**WSTĘP.** Celem niniejszej pracy była ocena gospodarki lipidowej i jej wpływu na rozwój nefropatii cukrzycowej u dzieci chorych na cukrzycę typu 1.

**MATERIAŁ I METODY.** Badaniami objęto 185 dzieci z cukrzycą typu 1. Grupę kontrolną stanowiło 86 zdrowych dzieci. U wszystkich badanych dzieci oznaczono stężenie HbA<sub>1c</sub>, triglicerydów, cholesterolu całkowitego, jego frakcji LDL i HDL oraz oceniono dobowe wydalanie albumin w moczu.

**WYNIKI.** W przeprowadzonym badaniu nie wykazano znamiennej statystycznej różnicy między grupą dzieci z cukrzycą typu 1 a grupą kontrolną. Porównując dzieci z cukrzycą typu 1 i z mikroalbuminurią (grupa A) oraz bez udokumentowanej mikroalbuminurii (grupa B) z dziećmi zdrowymi wykazano, że stężenia cholesterolu całkowitego i jego frakcji LDL były istotnie wyższe w grupie A, w porównaniu z grupą dzieci zdrowych, ale nie różniły się istotnie między grupą B a grupą kontrolną. Analiza statystyczna badanych parametrów lipidowych w grupie dzieci z cukrzycą typu 1, uwzględniająca stężenie HbA<sub>1c</sub>, wykazała znamiennej statystycznie wzrost stężenia

cholesterolu całkowitego ( $p < 0,001$ ), jego frakcji LDL ( $p < 0,001$ ), stężenia triglicerydów ( $p < 0,001$ ) wraz z czasem trwania choroby.

**WNIOSKI.** Prawidłowy profil lipidowy u dzieci z cukrzycą typu 1 w pierwszych latach choroby nie gwarantuje, że w dalszym przebiegu cukrzycy nie rozwiną się objawy kliniczne nefropatii cukrzycowej. (Diabet. Prakt. 2008; 9, 6: 241–245)

**Słowa kluczowe:** cukrzyca typu 1, dzieci, profil lipidowy, nefropatia cukrzycowa

## ABSTRACT

**BACKGROUND.** The aim of the work was to evaluate lipid metabolism and its influence on the development of diabetic nephropathy in children and adolescents with diabetes mellitus type 1.

**MATERIAL AND METHODS.** 185 children with diabetes mellitus type 1 were enrolled in the study. The control group consisted of 86 healthy children. All the children had HbA<sub>1c</sub>, triglycerides, total cholesterol and its HDL and LDL fractions as well as daily urinary albumin secretion assessed.

**RESULTS.** No statistically significant differences were observed between children with diabetes mellitus type 1 and the healthy controls. When comparing children with diabetes mellitus type 1 presenting with microalbuminuria (group A) to patients with diabetes mellitus type 1 without overt microalbuminuria (group B) and healthy children it came out that the levels of total cholesterol and its LDL fraction were statistically significantly higher in group A with

Adres do korespondencji: dr med. Małgorzata Myśliwiec  
 Oddział Diabetologii Dziecięcej, Katedra i Klinika Pediatrii,  
 Hematologii, Onkologii i Endokrynologii AMG  
 ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk  
 tel.: (058) 349 28 90, faks: (058) 349 28 98  
 e-mail: mysliwiec@amg.gda.pl  
 Diabetologia Praktyczna 2008, tom 9, 6, 241–245  
 Copyright © 2008 Via Medica  
 Nadesłano: 05.12.2008 Przyjęto do druku: 19.12.2008

regard to the healthy children but were not significantly different between group B patients and the control group. Statistical analysis of the selected lipid parameters and HbA<sub>1c</sub> levels has shown a statistically significant increase in the level of total cholesterol ( $p < 0.001$ ) its LDL fraction ( $p < 0.001$ ) and triglycerides ( $p < 0.001$ ) correspondingly to the duration of the disease.

**CONCLUSIONS.** Presence of the proper lipid profile during the first years of diabetes mellitus type 1 in children cannot guarantee that afterward the patient will not demonstrate clinical symptoms of the diabetic nephropathy. (Diabet. Prakt. 2008; 9, 6: 241–245)

**Key words:** diabetes mellitus type 1, children, lipid profiles, nephropathy diabetica

## Wstęp

Mimo prowadzonych licznych prac badawczych nie ma jednoznacznych poglądów określających częstość i przyczyny występowania nefropatii oraz retinopatii u dzieci z cukrzycą typu 1. Nadal niewyjaśnionym problemem jest rola istniejących zaburzeń gospodarki lipidowej u chorych na cukrzycę typu 1 w rozwoju mikroalbuminurii.

Wielu autorów uważa, że wzrost stężenia triglicerydów, cholesterolu, głównie jego frakcji LDL (*low-density lipoprotein*), obserwowany w pierwszych latach choroby, wpływa na rozwój mikroalbuminurii i zmian w narządzie wzroku [1, 2]. Ostatnio pojawiły się prace sugerujące, że stężenie cholesterolu jest niezależnym czynnikiem progresji zmian w nerkach w przebiegu cukrzycy typu 1, ale dopiero w fazie jawnej nefropatii cukrzycowej [3, 4]. Wyniki przeprowadzonych badań są niejednoznaczne; próby te były prowadzone głównie w populacji osób dorosłych. Dlatego celem niniejszej pracy była ocena gospodarki lipidowej i jej wpływu na rozwój nefropatii cukrzycowej u dzieci z cukrzycą typu 1.

## Materiał i metody

Badaniami objęto 185 dzieci chorych na cukrzycę typu 1 leczonych na Oddziale Diabetologii Dziecięcej Kliniki Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii Akademii Medycznej w Gdańsku. Cukrzycę typu 1 rozpoznano na podstawie kryteriów *American Diabetes Association* (ADA) [5]. Grupę kontrolną stanowiło 86 zdrowych dzieci. Z badań wykluczono (zarówno z grupy dzieci chorych na cukrzycę typu 1, jak i z grupy kontrolnej) pacjentów, u których wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) dla płci i wieku wyniósł powyżej 95 centyli.

Dzieci chore na cukrzycę typu 1 leczono insulinami humanizowanymi metodą intensywnej insulinoaterapii. Dawka dobową insuliny wynosiła  $0,87 \pm 0,23$  j./kg mc.

Stopień wyrównania metabolicznego cukrzycy oceniono na podstawie stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>), oznaczonego w surowicy krwi metodą immunoturbidymetryczną przy użyciu Unimate 3 set (Hoffmann-La Roche AG, Basel, Szwajcaria). Stężenie cholesterolu całkowitego, jego frakcji LDL i HDL (*high-density lipoprotein*) oraz triglicerydów oceniono z użyciem zestawów firmy CORMAY (Lublin, Polska). U wszystkich pacjentów oceniono dobowe wydalanie albumin w moczu metodą immunoturbidymetryczną przy użyciu testu Tina-quant® (Boehringer Mannheim GmbH, Niemcy). Jako mikroalbuminurię określono wydalanie albumin w moczu w granicach 30–299 mg/d. w 2 spośród 3 próbek jałowego moczu, zebranego w ciągu 6 miesięcy od chorego z wyrównaną cukrzycą bez klinicznych i laboratoryjnych cech kwasicy ketonowej [6]. Ponadto wykonano dobowy pomiar ciśnienia tętniczego. Średnie wartości ciśnienia tętniczego u dzieci oceniono na podstawie siatek centylowych opracowanych przez Borowskiego i wsp. [7].

Na realizację badań będących przedmiotem pracy uzyskano zgodę rodziców i/lub opiekunów oraz Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Gdańsku (NKEBN/610/2003/2004).

## Analiza statystyczna

Analizy danych dokonano za pomocą pakietu komputerowego Statistica 7.1 firmy StatSoft, licencjonowanego dla Akademii Medycznej w Gdańsku. Zgodność rozkładu badanych zmiennych z rozkładem normalnym badano testem Shapiro-Wilka. Do porównania średnich stosowano test *t*-Studenta oraz test Anova. W pracy przyjęto poziom istotności statystycznej  $p$  poniżej 0,05.

## Wyniki

U wszystkich dzieci z cukrzycą typu 1, u których choroba trwała krócej niż 5 lat, nie stwierdzono mikroalbuminurii oraz podwyższonego ciśnienia tętniczego.

W przeprowadzonym badaniu nie wykazano znamiennej różnicy statystycznych stężeń cholesterolu całkowitego, jego frakcji LDL i HDL oraz triglicerydów zarówno między badaną grupą dzieci z cukrzycą typu 1 a grupą kontrolną, jak i grupą dzieci z mikroalbuminurią i bez objawów nefropatii cukrzycowej (tab. 1, 2).

Tabela 1. Parametry kliniczne i biochemiczne u dzieci z cukrzycą typu 1 (grupa 1) oraz u dzieci zdrowych

Parametry kliniczne i biochemiczne	Grupa 1 (n = 185)	Grupa kontrolna (n = 86)	p
Wiek (lata)	12,5 ± 3,9	13,4 ± 4,1	0,081
Płeć (K/M)	95/90	52/34	0,161
Czas trwania choroby (lata)	4,5 ± 3,1	–	–
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	19,2 ± 3,3*	17,3 ± 2,6	< 0,001
C-peptyd [ng/ml]	< 0,5	2,1 ± 0,4	–
HbA <sub>1c</sub> (%)	8,3 ± 1,9*	4,2 ± 0,34	0,011
Kreatynina [mg/dl]	0,75 ± 0,12	0,7 ± 0,2	0,081
Albuminuria [mg/d.]	19,8 (0,2–244,0)*	3,07 (0,2–12,5)	< 0,001
Cholesterol całkowity [mg/dl]	168,8 ± 34,2	157,6 ± 21,1	0,087
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	87,2 ± 26,2	71,3 ± 19,8	0,059
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	61,1 ± 13,3	57,5 ± 9,7	0,123
Triglicerydy [mg/dl]	81,8 ± 37,1	80,3 ± 39,2	0,233
Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	113,0 ± 12,0*	107,0 ± 8,0	0,002
Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	71,0 ± 9,0*	62,0 ± 6,0	< 0,001

\*Różnica istotna statystycznie pomiędzy grupą 1 i grupą kontrolną (p < 0,05)

Tabela 2. Parametry kliniczne i biochemiczne u dzieci z cukrzycą typu 1 (grupa 1), z uwzględnieniem stężenia HbA<sub>1c</sub>

Parametry kliniczne i biochemiczne	HbA <sub>1c</sub> (< 7,5%) (n = 71)	HbA <sub>1c</sub> (7,5–9,9%) (n = 84)	HbA <sub>1c</sub> (≥ 10%) (n = 30)	p Anova
HbA <sub>1c</sub> (%)	6,73 ± 0,58	8,50 ± 0,62	11,57 ± 1,62	0,003
Wiek (lata)	11,59 ± 4,02	12,77 ± 3,66	13,63 ± 3,64	0,034
Płeć (K/M)	36/3544/40	15/150,996		
Czas trwania choroby (lata)	3,98 ± 2,64	4,6 ± 3,17	5,57 ± 3,87	0,049
Wskaźnik masy ciała [kg/m <sup>2</sup> ]	18,33 ± 2,87	19,20 ± 3,08	20,02 ± 2,13	0,001
Kreatynina [mg/dl]	0,74 ± 0,11	0,75 ± 0,14	0,77 ± 0,12	0,519
Albuminuria [mg/d.]	18,08 (0,2–41)	17,91 (0,7–244)	29,42 (1,7–120)	0,001
Cholesterol całkowity [mg/dl]	155,37 ± 28,54	173,85 ± 29,62	186,77 ± 45,58	< 0,001
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	77,97 ± 21,29	90,99 ± 27,66	98,67 ± 26,01	< 0,001
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	60,27 ± 12,42	62,77 ± 14,11	58,33 ± 12,58	0,184
Triglicerydy [mg/dl]	67,38 ± 27,91	83,15 ± 35,57	112,09 ± 42,24	< 0,001
Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	110,0 ± 11,0	114,0 ± 11,0	117,0 ± 15,0	0,015
Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	69,0 ± 9,0	72,0 ± 8,0	75,0 ± 10,0	0,024

Natomiast analiza statystyczna badanych parametrów lipidowych w grupie dzieci z cukrzycą typu 1, uwzględniająca stężenie HbA<sub>1c</sub>, wykazała statystycznie znamienne wzrost stężenia cholesterolu całkowitego (p < 0,001), jego frakcji LDL (p < 0,001), stężenia triglicerydów (p < 0,001) wraz z czasem trwania choroby (tab. 3).

Z kolei porównując dzieci z cukrzycą typu 1 i z mikroalbuminurią (grupa A) oraz bez udokumentowanej mikroalbuminurii (grupa B) z grupą dzieci zdrowych, wykazano, że stężenia cholesterolu całkowitego, jego frakcji LDL były istotnie wyższe w grupie A w odniesieniu do grupy dzieci zdrowych,

ale nie różniły się istotnie między grupą B i grupą kontrolną (tab. 2).

## Dyskusja

Dotychczas prezentowane wyniki badań zaburzeń lipidowych u dzieci chorych na cukrzycę typu 1 są niejednoznaczne. Niektórzy autorzy w swoich pracach wykazali obecność zaburzeń lipidowych u dzieci z cukrzycą typu 1, mimo prawidłowego wyrównania metabolicznego choroby [8, 9], ale z obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku schorzeń układu sercowo-naczyniowego [10]. Wyniki innych badań wskazują, że w przebiegu cukrzycy typu 1

**Tabela 3. Parametry kliniczne i biochemiczne u pacjentów z udokumentowaną mikroalbuminurią (grupa A) i bez mikroalbuminurii (grupa B) oraz u dzieci zdrowych**

Parametry kliniczne i biochemiczne	Grupa A (n = 32)	Grupa B (n = 153)	Grupa kontrolna (n = 86)	p
Wiek (lata)	14,94 ± 2,8*	11,4 ± 9,4**	13,4 ± 4,1	0,079*
Płeć (K/M)	15/17	80/73	52/34	0,133** 0,185* 0,222**
Czas trwania choroby (lata)	8,14 ± 3,59*	3,76 ± 2,44**	–	–
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	20,89 ± 2,46*	18,82 ± 3,18**	17,3 ± 2,6	< 0,001* < 0,001**
HbA <sub>1c</sub> (%)	8,86 ± 1,79*	8,21 ± 1,85**	4,2 ± 0,34	< 0,001* 0,002**
Kreatynina [mg/dl]	0,77 ± 0,09*	0,74 ± 0,13**	0,7 ± 0,2	0,075* 0,598**
Albuminuria [mg/d.]	67,41 (32,0–244,0)*	9,89 (0,2–28,7)**	3,07 (0,2–12,5)	< 0,001* 0,005**
Cholesterol całkowity [mg/dl]	178,59 ± 41,17*	166,81 ± 32,2**	157,6 ± 21,1	0,012* 0,126**
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	91,91 ± 29,45*	86,26 ± 25,43**	71,3 ± 19,8	0,041* 0,216**
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	60,78 ± 12,79*	61,16 ± 13,41**	57,5 ± 9,7	0,173* 0,211**
Triglicerydy [mg/dl]	89,81 ± 42,67*	80,12 ± 35,79**	80,3 ± 39,2	0,143* 0,243**
Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	121,0 ± 12,0*	111,0 ± 11,0**	107,0 ± 8,0	< 0,001* 0,016**
Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	76,0 ± 9,0*	71,0 ± 9,0**	62,0 ± 6,0	< 0,001* < 0,001**

\*Różnica istotna statystycznie między grupą A i grupą kontrolną (p < 0,05); \*\*różnica istotna statystycznie między grupą B i grupą kontrolną (p < 0,05)

stężenie triglicerydów, cholesterolu frakcji LDL i HDL zależy od poziomu wyrównania metabolicznego choroby [11, 12]. Jankowska i wsp. stwierdzili istotną dodatnią korelację między stężeniem HbA<sub>1c</sub> a stężeniem triglicerydów, cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji LDL, jednak tylko w grupie pacjentów chorujących na cukrzycę typu 1 dłużej niż 5 lat [13]. W niniejszej pracy nie stwierdzono zaburzeń lipidowych u dzieci z cukrzycą typu 1 ze stężeniem HbA<sub>1c</sub> poniżej 7,5%. Za interesujące spostrzeżenie należy przyjąć fakt, że nie wykazano istotnych różnic w zakresie parametrów gospodarki lipidowej pomiędzy grupą dzieci z cukrzycą typu 1 a grupą dzieci zdrowych, a także między grupą dzieci z udokumentowaną mikroalbuminurią a grupą pacjentów bez objawów nefropatii cukrzycowej. W badaniach Szadkowskiej i wsp. parametry gospodarki lipidowej nie różniły się istotnie w grupie dzieci z cukrzycą typu 1 z podwyższonym ciśnieniem tętniczym, określonym jako stan przednadciśnieniowy, i w grupie pacjen-

tów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [14, 15]. Zaskakujące były też wyniki badań uzyskane przez Lipińską i wsp., i którzy nie wykazali istotnych różnic pomiędzy parametrami lipidowymi, porównując grupę pacjentów z cukrzycą typu 1 z objawami retinopatii nieproliferacyjnej z grupą chorych wolnych od powikłań naczyniowych [16]. Wyniki przedstawione w niniejszej pracy oraz uzyskane w badaniach przeprowadzonych w ostatnich latach skłaniają do wysunięcia wniosku, że występowanie zaburzeń lipidowych u dzieci z cukrzycą typu 1 jest wyrazem już istniejących zaburzeń metabolicznych w przebiegu choroby, ale ich ujawnienie wiąże się z dłuższym czasem jej trwania oraz z zaawansowanym stopniem rozwoju nefropatii i retinopatii cukrzycowej. Tak więc, prawidłowy profil lipidowy u dzieci z cukrzycą typu 1 w pierwszych latach choroby nie musi gwarantować, że w dalszym przebiegu cukrzycy nie rozwiną się u nich kliniczne objawy nefropatii.

## PIŚMIENNICTWO

1. Hadjadj S., Duly-Bouhanick B., Bekherras A. i wsp. Serum triglycerides are a predictive factor for the development and the progression of renal and retinal complications in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* 2004; 30: 43–51.
2. Lyons T.J., Jenkins A.J., Zheng D. i wsp. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004; 45: 910–918.
3. Morind P., Rossing P., Toronow L., Parving H.H. Progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2001; 59: 702–709.
4. Jenkins A.J., Lyons T.J., Zheng D. i wsp. Lipoprotein in the DCCT/EDIC cohort: association with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2003; 64: 817–828.
5. American Diabetes Association: diagnosis and classification of diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183–1197 i *Diabetes Care* 2003; 26: 3160–3167.
6. American Diabetes Association: nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (supl. 1): 79–83.
7. Wyszyńska T., Litwin M. Nadciśnienie tętnicze u dzieci i młodzieży. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002.
8. American Diabetes Association: management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2194–2201.
9. Pać-Kożuchowska E., Szewczyk L., Witkowski D. Zachowanie się stężeń lipidów, lipoprotein i apolipoprotein w surowicy krwi u dzieci z cukrzycą typu 1. *Endokrynol. Diabetol. Chor. Przem. Materii Wieku Rozwoj.* 2002; 8: 23–27.
10. Suchacka-Bianga M., Deja G., Jarosz-Chobot P. i wsp. Ocena wybranych czynników ryzyka miażdżycy u dzieci z cukrzycą typu 1 i hipercholesterolemią. *Endokrynol. Diabetol. Chor. Przem. Materii Wieku Rozwoj.* 2006; 12: 25–30.
11. Orchard T.J., Forrest K.Y.Z., Kuller L.H., Becker D.J. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication study. *Diabetes Care* 2001; 24: 1053–1060.
12. Idziol-Waluś B., Mattock MB., Solnica B., Stevens L., Fuller J.H. Factors associated with plasma lipids and lipoproteins in type 1 diabetes mellitus: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet. Med.* 2001; 18: 786–796.
13. Jankowska A., Horodnicka-Józwa A., Walczak M. i wsp. Ocena wybranych parametrów gospodarki lipidowej u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1. *Endokrynol. Pediatr.* 2007; 1: 33–39.
14. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555–576.
15. Szadkowska A., Pietrzak I., Mianowska B. i wsp. Stan przednadcisnieniowy u dzieci i młodzieży chorej na cukrzycę typu 1. *Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozwoj.* 2006; 12: 286–291.
16. Lipińska A., Liszewska-Pfeifer D., Korczak D. i wsp. Ocena stężenia w surowicy rozpuszczalnych form cząstek adhezyjnych u chorych z cukrzycą typu 1 powikłaną retinopatią. *Diabetol. Pol.* 2006; 13: 135–139.