

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Wydział Lekarski

**Lekarz Ewelina Kowalczyk**

**Ocena obecności powikłań sercowo-naczyniowych**

**w grupie młodych dorosłych z cukrzycą typu 1**

**w zależności od profilu dobowego ciśnienia tętniczego**

**i czasu trwania cukrzycy**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

**Promotor: Prof. dr hab. n. med. Jarosław D. Kasprzak**

Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

## STRESZCZENIE

**Założenia i cele.** Szacuje się, iż na świecie na cukrzycę choruje ponad 400 milionów osób, z czego 5-10% stanowią chorzy na cukrzycę typu 1. Choroby sercowo-naczyniowe są częstym powikłaniem i stanowią kluczową przyczynę przedwczesnej śmiertelności osób chorujących na DMt1. Wytyczne ESC opublikowane w 2019 r. określają 10-letnie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów <35 roku życia z cukrzycą trwającą <10 lat jako umiarkowane (1-5%), a trwającą ≥10 lat jako duże (5-10%). Większość dotychczasowych publikacji dotyczących powikłań sercowo-naczyniowych opiera się na populacji DMt2. Badania bazujące na populacji DMt1, a zwłaszcza u chorych <30 r.ż. są bardzo ograniczone. Celem niniejszej pracy jest wykonanie nieinwazyjnej diagnostyki układu sercowo-naczyniowego oraz zidentyfikowanie wczesnych powikłań w jego obrębie. Dodatkowo zbadano czy profil dobowy ciśnienia tętniczego, kontrola glikemii oraz czas trwania cukrzycy wpływają na częstość występowania powikłań w obrębie układu sercowo-naczyniowego.

**Materiał i metodyka.** Do badania włączono osoby w wieku 18-28 lat chorujące na DMt1. U wszystkich chorych przeprowadzono 24-godzinny ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego krwi oraz zdefiniowano profil dobowy ciśnienia („dipper” vs „non-dipper”). Profil „dipper” definiowano jako spadek o 10-20% nocnego BP w stosunku do wartości BP w czasie czuwania, a spadek o mniej

niż 10% określa się jako profil „non-dipper”. W tym czasie przeprowadzono również nieinwazyjną diagnostykę układu sercowo-naczyniowego obejmującą:

- badanie echokardiograficzne z oceną globalnego odkształcenia podłużnego metodą śledzenia markerów akustycznych,
- USG tętnic szyjnych z oceną obecności blaszek miażdżycowych i grubości kompleksu IMT,
- ocenę prędkości aortalnej fali tętna (PWV),
- ocenę wazodylatacji tętnicy ramiennej zależnej od przepływu (FMD),
- ocenę wskaźnika kostka-ramię (ABI).

Dodatkowo do analizy włączono aktualne wyniki badań laboratoryjnych: HbA1c, lipidogram, białkomocz. Różnice w uzyskanych wynikach porównano między grupami w zależności od:

- profilu dobowego (grupa o profilu „dipper” vs grupa o profilu „non-dipper”)
- kontroli metabolicznej (grupa HbA1c <7,5% vs grupa HbA1c >7,5%)
- czasu trwania DMt1 (grupa <10 lat vs >10 lat)
- obecności powikłań DM (białkomocz, zmiany na dnie oka, obecność blaszek miażdżycowych w badaniu USG tętnic szyjnych).

**Wyniki.** Grupa badana składa się z 56 osób (kobiety, mężczyźni), średni wiek wynosi  $22,1 \pm 2,2$  lat. Uzyskano następujące średnie wartości BP w 24-godzinnym ABPM: w ciągu doby SBP  $117,6 \pm 9,6$  mmHg i DBP  $66,7 \pm 5,1$  mmHg, w czasie czuwania SBP  $120,0 \pm 9,6$  mmHg i DBP  $69,0 \pm 5,2$  mmHg, w nocy SBP  $108,8 \pm 12,7$  mmHg i DBP  $59,0 \pm 8,3$  mmHg.

Porównanie wyników przeprowadzonych badań (GLS, PWV, ABI, FMD, IMT) nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy chorymi o profilu dobowym BP „dipper” oraz „non-dipper”, ani pomiędzy chorymi z wynikiem pomiaru HbA1c  $<7,5\%$  oraz  $>7,5\%$ . Istotność statystyczną osiągnęły natomiast różnice między grupami chorych ze względu na czas trwania cukrzycy. GLS różnił się istotnie między chorymi o czasie trwania cukrzycy 10 lat i krócej oraz ponad 10 lat ( $P=0,04$ ). Wartość GLS wykazuje istotną, aczkolwiek słabą ujemną korelację liniową z czasem trwania cukrzycy ( $r=0,28$ ;  $P=0,03$ ). Analiza GLS w poszczególnych warstwach mięśnia sercowego wykazała istotną różnicę statystyczną w warstwach zewnętrznych ( $P=0,001$ ) oraz warstwach środkowych ( $P=0,04$ ). Natomiast warstwa wewnętrzna nie różniła się istotnie w obu grupach. Prędkość aortalnej fali tętna różniła się istotnie między chorymi o czasie trwania DMt1 10 lat i poniżej oraz ponad 10 lat. Jednak związek prędkości aortalnej fali tętna i czasu trwania DMt1 nie wykazywał istotnej korelacji liniowej ( $r=0,14$ ;  $P=0,32$ ). Pacjenci wykazujący już obecność takich powikłań jak białkomocz

i/lub zmiany na dnie oka i/lub obecność blaszek miażdżycowych w badaniu USG tętnic szyjnych, mają istotnie gorszą funkcję śródbłonna naczyniowego ocenianego jako FMD ( $P=0,0007$ ) w porównaniu do pozostałej grupy pacjentów. Ponadto w grupie z powikłaniami obserwowano trend w kierunku istotności różnic w PWV ( $P=0,07$ ) i IMT ( $P=0,08$ ). Przeprowadzona analiza post-hoc wykazała, że średnie wartości IMT w grupie „non-dipper” różniły się między pacjentami w zależności od czasu trwania DMt1 ( $P=0,01$ ). W grupie o czasie trwania DMt1 10 lat i krócej pacjenci o profilu „non-dipper” mieli istotnie mniejsze bezwzględne wartości GLS niż o profilu „dipper” ( $P=0,04$ ).

**Wnioski.** Na podstawie wykonanych badań nieinwazyjnych (GLS, PWV, ABI, IMT, FMD) nie stwierdzono istotnych różnic w wynikach między osobami o różnym profilu dobowym ciśnienia, ani w zależności od aktualnego wyniku pomiaru HbA1c. Pacjenci z cukrzycą trwającą powyżej 10 lat mają istotnie mniejszą wartość bezwzględną GLS oraz istotnie większą wartość PWV. Dodatkowo GLS wykazał istotną liniową korelację z czasem trwania cukrzycy. Pacjenci, u których rozpoznano już powikłania mają istotnie gorszą funkcję śródbłonna naczyniowego ocenianego jako FMD w porównaniu do pozostałej grupy pacjentów. Przeprowadzona post-hoc analiza wykazała, iż pacjenci z profilem dobowym BP „non-dipper” i cukrzycą trwającą ponad 10 lat mają wyższą średnią wartość IMT niż chorzy z profilem dobowym „non-dipper” i czasem trwania

cukrzycy poniżej 10 lat. Natomiast w grupie o krótszym czasie trwania cukrzycy (DMt1 <10 lat) pacjenci z profilem „non-dipper” mieli istotnie mniejsze średnie bezwzględne wartości GLS niż pacjenci z profilem „dipper”.

## SUMMARY

**Aim of the study.** It is estimated that more than 400 million people are living with diabetes worldwide and about 5-10% of them are patients with type 1 diabetes. Cardiovascular disease is a common complication and is a key cause of premature mortality in people with DMt1. According to ESC guidelines published in 2019, 10-year risk of death from cardiovascular disease in 35-year-old patients with diabetes lasting  $\leq 10$  years is estimated as moderate (10-year risk of CVD death is 1-5%). Patients with diabetes lasting  $> 10$  years have high risk of CVD (10-year risk of CVD death is 5-10%). Most of the previous publications on cardiovascular complications are based on the DMt2 population. Studies based on the DMt1 population and especially in patients  $< 30$  years of age are limited. The aim of this work is to perform non-invasive diagnostics of the cardiovascular system to identify early complications. Also influence of circadian blood pressure, glycemic control and the duration of diabetes on the cardiovascular system was investigated.

**Materials and methods.** The study included people aged 18-28 years with DMt1. In all patients, a 24-hour blood pressure measurement was performed and a daily pressure profile (“dipper” vs “non-dipper”) was defined. The circadian blood pressure was defined as “dipper” if the nocturnal blood pressure had a 10-20% fall from day-time pressure values. The “non-dipper” profile is recognized if

the blood pressure decrease is less than 10%. During this time, non-invasive diagnostics of the cardiovascular system were also carried out, including:

- echocardiographic examination with the assessment of global longitudinal deformation by speckle tracking 2-dimensional echocardiography,
- ultrasound of the carotid arteries with an assessment of the presence of atherosclerotic plaques and the thickness of the IMT complex,
- assessment of the pulse wave velocity (PWV),
- assessment of flow-dependent brachial artery vasodilation (FMD),
- assessment of the ankle-brachial index (ABI).

In addition, the analysis included current laboratory test results: HbA1c, lipidogram, proteinuria. Differences in the results obtained were compared between the groups depending on:

- circadian blood pressure profile (“dipper” group vs “non-dipper” group)
- metabolic control (HbA1c group  $\leq 7.5\%$  vs HbA1c group  $> 7.5\%$ )
- duration of DMt1 (group with duration  $\leq 10$  years vs duration  $> 10$  years)
- the presence of DM complications (proteinuria, changes in the fundus of the eye, the presence of atherosclerotic plaques in the ultrasound examination of the carotid arteries)



**Results.** The study population included 56 patients (women, men) with a mean age  $22.1 \pm 2.2$  years. The following mean blood pressure values were obtained in the 24-hour ABPM: during the day SBP  $117.6 \pm 9.6$  mmHg and DBP  $66.7 \pm 5.1$  mmHg, during standby SBP  $120.0 \pm 9.6$  mmHg and DBP  $69.0 \pm 5.2$  mmHg, at night SBP  $108.8 \pm 12.7$  mmHg and DBP  $59.0 \pm 8.3$  mmHg. Comparison of the results of the performed examination (GLS, PWV, ABI, FMD, IMT) did not show statistically significant differences between patients with a “dipper” and a “non-dipper” profile, or between patients with the HbA1c measurement result  $\leq 7.5\%$  and  $>7.5\%$ . Statistical significance was reached by differences between groups of patients due to the duration of diabetes. GLS differed significantly between patients with a duration of diabetes  $\leq 10$  years and  $>10$  years ( $P=0.04$ ). The GLS value shows a significant negative linear correlation with the duration of diabetes ( $r=0.28$ ;  $P=0.03$ ). Multilayer analysis of the heart muscle showed a significant statistical difference in the epicardial layers ( $P=0.001$ ) and the midepicardial layers ( $P=0.04$ ). On the other hand, the endocardial layer did not differ significantly in the two groups. The speed of the aortic pulse wave differed significantly between patients with a duration of DMt1  $>10$  years and  $\leq 10$  years. However, the relationship between the aortic velocity of the pulse wave and the duration of DMt1 did not show a significant linear correlation ( $r=0.14$ ;  $P=0.32$ ). Patients who already showed complications such as proteinuria and/or changes

in the fundus and/or atherosclerotic plaques in carotid ultrasound had significantly worse vascular endothelial function assessed as FMD ( $P=0.0007$ ) compared to the rest of the patients. Moreover, in the group with complications, there was a trend toward statistical significance in PWV ( $P=0.07$ ) and IMT ( $P=0.08$ ). A post-hoc analysis showed that mean IMT values in the “non-dipper” group differed between patients depending on the duration of DMt1 ( $P=0.01$ ). In the group with a duration of DMt1 of  $\leq 10$  years, “non-dipper” patients had significantly lower absolute GLS values than those with a “dipper” profile ( $P=0.04$ ).

**Conclusions.** On the basis of non-invasive tests results (GLS, PWV, ABI, IMT, FMD), no significant differences in the results were found between people with different daily pressure profile, nor depending on the current HbA1c measurement result. Patients with diabetes lasting  $>10$  years had a significantly lower absolute GLS value and a significantly higher PWV value. Moreover, GLS showed a significant linear correlation with the duration of diabetes. Patients who have already been diagnosed with complications have significantly worse vascular endothelial function assessed as FMD compared to the rest of the patients. The post-hoc analysis showed that patients with a “non-dipper” profile differ in IMT value according to DM duration and diabetes lasting  $>10$  years, have a higher average IMT value than patients with a daily

“non-dipper” profile and the duration of diabetes  $\leq 10$  years. On the other hand, post-hoc analysis showed that among patients with a shorter duration of diabetes (DMt1  $< 10$  years) patients with a “non-dipper” profile had significantly lower mean absolute GLS values than patients with a “dipper” profile.