

## Wpływ otyłości na wczesne zmiany miażdżycowe u dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

*Influence of obesity on the early atherosclerosis in children with juvenile idiopathic arthritis*

Barbara Głowińska-Olszewska<sup>1</sup>, Elżbieta Dobreńko<sup>2</sup>, Andrzej Hryniewicz<sup>1</sup>, Joanna Tołwińska<sup>1</sup>, Beata Żelazowska-Rutkowska<sup>3</sup>, Magdalena Wojciuk<sup>2</sup>, Włodzimierz Łuczyński<sup>1</sup>, Janina Piotrowska-Jastrzębska<sup>2</sup>, Artur Bossowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

<sup>2</sup>Klinika Pediatrii i Zaburzeń Rozwoju Dzieci i Młodzieży Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

<sup>3</sup>Zakład Laboratoryjnej Diagnostyki Pediatricznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

**Słowa kluczowe:** otyłość, miażdżycyca, dzieci, IMT, insulinooporność, młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów.

**Key words:** obesity, atherosclerosis, children, IMT, insulin resistance, juvenile idiopathic arthritis.

### Streszczenie

**Wstęp:** Przewlekłe choroby zapalne u dzieci (w tym młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – MIZS) zostały uznane za jeden z czynników wysokiego ryzyka rozwoju przedwczesnej choroby układu sercowo-naczyniowego. Celem pracy była ocena zależności między postacią MIZS, aktywnością choroby, czynnikami ryzyka a wczesnymi zmianami miażdżycowymi u dzieci z MIZS.

**Materiał i metody:** Badaniem objęto 37 dzieci (średnia wieku 12,9 roku) z MIZS rozpoznany co najmniej rok wcześniej. Grupę kontrolną stanowiło 26 zdrowych dzieci (tab. I). U wszystkich badanych oznaczono: wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI), ciśnienie tętnicze, lipidogram, stężenie białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP), fibrynogenu oraz insulinooporność (wskaźnik HOMA – *homeostatic model assessment*), jak również oceniono ultrasonograficznie grubość kompleksu IMT (*intima-media thickness*) tętnic szyjnych wspólnych.

**Wyniki:** U dzieci z MIZS w porównaniu z dziećmi zdrowymi wykazano wyższy wskaźnik SDS-BMI: 0,7 vs –0,02,  $p = 0,02$ ; stężenie CRP: 0,39 vs 0,06 mg/dl,  $p = 0,008$ ; fibrynogenu: 356 vs 205 mg/dl,  $p = 0,003$ ; ciśnienie skurczowe krwi: 120 vs 111 mm Hg,  $p = 0,002$ ; oraz bardziej nasilone zmiany miażdżycowe (IMT): 0,51 vs 0,43 mm,  $p = 0,001$  (tab. II). U 9 dzieci z MIZS i współistniejącą otyło-

### Summary

**Background:** Chronic inflammatory diseases in children, and among them juvenile idiopathic arthritis (JIA), are considered to be one of the high-risk factors of premature cardiovascular disease. The aim of the study was to assess the relationship between the onset form of the JIA, activity of the disease, traditional risk factors and early atherosclerosis changes in children with JIA.

**Material and methods:** The study group consisted of 37 children, diagnosed with JIA, with disease duration > 1 year, aged 12.9 yrs, while the control group included 26 healthy children, age and gender matched (Table I). BMI, blood pressure, insulin resistance index (HOMA), lipids, CRP and fibrinogen were assessed as risk factors. Ultrasonographically IMT (intima-media thickness) of common carotid arteries was measured.

**Results:** In children with JIA, as compared to the control group, we have found a higher SDS-BMI ratio: 0.7 vs. –0.02,  $p = 0.02$ ; higher level of CRP: 0.39 vs. 0.06 mg/dl,  $p = 0.008$ ; fibrinogen: 356 vs. 205 mg/dl,  $p = 0.003$ ; higher systolic blood pressure: 120 vs. 111 mm Hg,  $p = 0.002$  and increased early atherosclerosis changes (IMT): 0.51 vs. 0.43 mm,  $p = 0.001$  (Table II). In 9 overweight/obese JIA children (24%) we found a higher insulin resistance index (HOMA): 3.4 as compared to the healthy group – 1.8 ( $p = 0.04$ ),

### Adres do korespondencji:

dr hab. med. Barbara Głowińska-Olszewska, Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, Uniwersytecki Dziecięcy Szpital Kliniczny, ul. Waszyngtona 17, 15-274 Białystok, tel./faks +48 85 745 07 30, e-mail: bglowinska@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła: 12.04.2011 r.

ścią/nadwagą (24% dzieci chorych) stwierdzono wyższy wskaźnik HOMA: 3,4 w porównaniu z dziećmi zdrowymi – 1,8 ( $p = 0,04$ ) oraz szczupłymi dziećmi z MIZS – 1,7 ( $p = 0,04$ ), jak również większe stężenie triglicerydów i wyższą wartość ciśnienia skurczowego krwi. Dzieci otyłe miały wyższy wskaźnik IMT: 0,54 vs 0,49 mm ( $p = 0,001$ ) w porównaniu z dziećmi szczupłymi z MIZS (tab. III, ryc. 1). Analiza korelacji wykazała zależności między IMT a BMI ( $r = 0,32$ ,  $p = 0,26$ ), IMT a SDS-BMI ( $r = 0,38$ ,  $p = 0,007$ ), IMT a HOMA ( $r = 0,38$ ,  $p = 0,035$ ), CRP a BMI ( $r = 0,33$ ,  $p = 0,009$ ) oraz CRP a ciśnieniem skurczowym krwi ( $r = 0,41$ ,  $p = 0,004$ ) (ryc. 2 i 3).

**Wnioski:** Występująca często u dzieci z MIZS nadwaga/otyłość jest związana z insulinoopornością, większym stężeniem triglicerydów, wyższym ciśnieniem skurczowym krwi oraz nasileniem zmian miażdżycowych. Opieka nad dziećmi z MIZS powinna obejmować działania zmierzające do utrzymania prawidłowej masy ciała w celu profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego.

## Wstęp

Proces miażdżycowy, będący podstawą chorób układu sercowo-naczyniowego, zaczyna się w dzieciństwie, a jego progresja jest zależna od obecności zidentyfikowanych czynników ryzyka. Nieinwazyjne badania przeprowadzone wśród dzieci wykazały zależność pomiędzy wszystkimi znanymi tradycyjnymi czynnikami ryzyka a nieprawidłowościami struktury i funkcji naczyń krwionośnych [1, 2].

U większości dzieci stopień nasilenia zmian miażdżycowych w naczyniach jest niewielki, progresja choroby wolna, a właściwe podejście terapeutyczne to profilaktyka [3]. Inaczej przebiega to w niektórych stanach pediatrycznych (rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii, chorobie Kawasaki), związanych z dramatycznym przyspieszeniem procesu miażdżycowego. W ostatnich latach do chorób o podwyższonym ryzyku rozwoju wczesnej miażdżycy u dzieci zaliczono także przewlekłą chorobę nerek, niektóre wrodzone wady serca, cukrzycę, choroby nowotworowe oraz przewlekłe choroby zapalne, w tym młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS). Świadomość ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, w obliczu złożoności diagnostyki i terapii związanych z podstawową chorobą, jest jednak w tych stanach u dzieci ograniczona [4].

W ostatnich latach zwrócono uwagę na uderzające podobieństwo zapalnych procesów miażdżycowych oraz reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), które jest prototypem przewlekłej choroby zapalnej. Chociaż istotą RZS są zmiany w układzie kostno-stawowym, główną przyczyną śmiertelności pacjentów z RZS są choroby układu sercowo-naczyniowego. Mimo że ostatnio, dzięki licznym działaniom profilaktycznym i terapeutycznym, obserwuje się w wielu krajach zmniejszenie śmiertelności z powodu chorób serca, to w grupie pacjentów z zapaleniem stawów pozostała ona stała i wysoka [5, 6].

and compared to thin JIA children – 1.7 ( $p = 0.04$ ), higher triglyceride level and systolic blood pressure. Obese JIA children had increased IMT: 0.54 vs. 0.49 mm,  $p = 0.001$  when compared to thin JIA children (Table III, Figure 1). In the correlation analysis we found significant relations between IMT and BMI ( $r = 0.32$ ,  $p = 0.026$ ); IMT and SDS-BMI ( $r = 0.38$ ,  $p = 0.007$ ); IMT and HOMA ( $r = 0.38$ ,  $p = 0.035$ ); CRP and BMI ( $r = 0.33$ ,  $p = 0.009$ ), as well as between CRP and systolic blood pressure ( $r = 0.41$ ,  $p = 0.004$ ) (Figures 2, 3).

**Conclusions:** Frequently coexisting overweight/obesity in children with JIA is connected with insulin resistance, higher triglyceride level, higher systolic blood pressure and increased early atherosclerosis in ultrasonographic studies. Medical care of children with JIA should include strategies to maintain proper body weight in order to prevent cardiovascular diseases in the future.

Z uwagi na coraz większe zainteresowanie profilaktyką miażdżycy nieinwazyjna metoda pomiaru IMT (*intima-media thickness*) tętnic szyjnych wspólnych, jako wykładnika wczesnych zmian aterosklerotycznych, wzbudza coraz większe zainteresowanie w populacji dziecięcej [7]. Pierwsze badania przeprowadzone w ośrodku w Białymstoku wykazały wzrost grubości kompleksu IMT oraz większe stężenie homocysteiny u dzieci z MIZS [8, 9]. Dotychczas nie przeprowadzono jednak badań oceniających wpływ masy ciała, ciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych czy insulinooporności na wczesne zmiany miażdżycowe u dzieci z MIZS.

Celem pracy była ocena zależności między postacią MIZS, aktywnością choroby, tradycyjnymi czynnikami ryzyka miażdżycy (otyłość, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, insulinooporność) a wczesnymi strukturalnymi zmianami miażdżycowymi u dzieci z MIZS.

## Materiał i metody

Do badania zakwalifikowano 37 chorych (dzieci i młodzież; 19 dziewcząt i 18 chłopców) z rozpoznaniem co najmniej rok wcześniej MIZS (na podstawie kryteriów ILAR), w wieku średnio  $12,9 \pm 3,8$  roku. Czas choroby wynosił średnio  $7,6 \pm 3$  lata (od 1 roku do 14 lat), średni wiek zachorowania to  $7,8 \pm 4$  lata (od 1,5 roku do 15,5 roku). U 24 dzieci rozpoznano postać skąpostawową, u 9 – postać wielostawową, u 4 – postać o początku uogólnionym. W badanej grupie 15 dzieci z MIZS zakwalifikowano do grupy remisji, 22 dzieci miało postać aktywną choroby (aktywność choroby określano na podstawie badania fizykalnego – zmiany w co najmniej jednym stawie, oraz badań laboratoryjnych – podwyższenie wskaźników ostrej fazy). Chorym podawano metotreksat, prednizon, sulfasalazyne, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), u 12 dzieci aktualnie stosowano leczenie biologiczne. Grupę kontrolną stanowiło 26 zdrowych dzieci (11 chłopców i 15 dziewcząt), dobranych pod względem wieku (średnia

wieku  $14,2 \pm 2,4$  roku, od 7 do 18 lat) i płci, z wywiadem rodzinnym nieobciążonym chorobami układu krążenia. Na podstawie wyników badania przedmiotowego oraz podstawowych badań laboratoryjnych (morfologia, moczu, OB) wykluczono ogólnoustrojowy stan zapalny (tab. I).

U wszystkich dzieci wykonano pomiary antropometryczne, oceniono wzrost, masę ciała, obliczono wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI) oraz SDS-BMI, obliczono średnią wartość ciśnienia skurczowego oraz rozkurczowego na podstawie trzech pomiarów. Nadwaga została zdefiniowana jako BMI > 85. centyla, natomiast otyłość jako BMI > 95. centyla. Nadwagę/otyłość rozpoznano u 9 dzieci chorych na MIZS. Żadne dziecko z grupy chorych dzieci nie spełniało kryteriów rozpoznania nadciśnienia tętniczego.

Do badania pobierano 5 cm krwi żyłnej, na czczo, po 8–12-godzinnej przerwie nocnej, zawsze przy okazji innych niezbędnych badań. Stężenia lipidów, glukozy, insuliny, fibrynogenu oceniano z użyciem rutynowych zestawów laboratoryjnych. Stężenie hsCRP badano metodą immunoturbidymetryczną, z użyciem odczynnika Tina-quant CRP (Latex) HS, firmy Roche, z zastosowaniem analizatora biochemicznego Hitachi 912 (Japonia). Insulinooporność określano na podstawie współczynnika insulinooporności HOMA IR (*homeostasis model assessment insulin resistant*) wg wzoru: stężenie insuliny na czczo (mj./ml)  $\times$  stężenie glukozy na czczo (mmol/l)/22,5.

Tętnice szyjne badano z zastosowaniem aparatu Hewlett Packard Sonos 4500, z użyciem głowicy liniowej 7,5 MHz. Grubość warstwy środkowej i wewnętrznej w tętnicach szyjnych wspólnych (lewej i prawej) – IMT – mierzono metodą Pignoliego i wsp. (1986 r.); opisane we wcześniejszych pracach [8, 9].

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Rodzice oraz dzieci byli informowani o charakterze badań. Rodzice wyrazili pisemną zgodę na przeprowadzenie badań, dzieci natomiast wyraziły zgodę ustną przed badaniem.

## Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu komputerowego Statistica 9.0. Badane grupy porównywano za pomocą testu *t*-Studenta dla danych o rozkładzie normalnym. Dla zmiennych niespełniających kryteriów rozkładu normalnego zastosowano test U Manna-Whitneya. Normalność rozkładu zmiennych sprawdzono testem Kołmogorowa-Smirnowa. W celu określenia istotności różnic pomiędzy trzema grupami badanych dzieci przeprowadzono analizę wariancji (ANOVA) i analizę *post-hoc* z zastosowaniem testu Bonferroniego. Do oceny korelacji pomiędzy IMT a pozostałymi badanymi zmiennymi zastosowano test korelacji Pearsona lub rang Spearmana. Dane przedstawiono jako średnią  $\pm$  odchylenie standardowe. Za istotne statystycznie uznano różnice, dla których wartość  $p < 0,05$ .

## Wyniki

Dzieci z MIZS w porównaniu z dziećmi z grupy kontrolnej miały wyższe BMI, określone za pomocą SDS-BMI ( $0,77 \pm 1,6$  vs  $-0,02 \pm 0,68$ ,  $p = 0,02$ ), chociaż różnice w masie ciała oraz w BMI nie były istotne statystycznie (tab. I). U dzieci chorych stwierdzono również istotnie wyższą wartość ciśnienia skurczowego krwi w porównaniu z dziećmi zdrowymi; jednak żadne dziecko z MIZS nie spełniało kryteriów rozpoznania nadciśnienia tętniczego. Ponadto w całej grupie badanej stwierdzono większe stężenie CRP i fibrynogenu oraz większą wartość IMT (tab. II).

Dzieci z MIZS podzielono na dwie grupy, biorąc pod uwagę współwystępowanie otyłości. U 9 dzieci z towa-

**Tabela I.** Ogólna charakterystyka grupy badanej i kontrolnej (dane są przedstawione jako średnia  $\pm$ SD)  
**Table I.** General characteristics of the study and control groups (data are presented as mean values  $\pm$ SD)

Badane parametry	Grupa badana (dzieci z MIZS) N = 37	Grupa kontrolna N = 26	p
wiek (lata)	12,9 $\pm$ 3,8	14,2 $\pm$ 2,4	0,14
wzrost (m)	1,5 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 0,1	0,1
masa ciała (kg)	51 $\pm$ 21	50 $\pm$ 11	0,8
BMI	20,6 $\pm$ 4,7	19 $\pm$ 2,1	0,12
SDS-BMI	0,75 $\pm$ 1,6	-0,02 $\pm$ 0,68	0,02
wiek zachorowania na MIZS (lata)	7,8 $\pm$ 4,5	nie dotyczy	
czas trwania MIZS (lata)	7,6 $\pm$ 3,1	nie dotyczy	

**Tabela II.** Parametry przemiany lipidowej, węglowodanowej, ciśnienie tętnicze oraz wartość IMT w badanych grupach (dane są przedstawione jako średnia  $\pm$ SD)

**Table II.** Lipids, glucose metabolism parameters, blood pressure values and IMT in the studied groups (data are presented as mean values  $\pm$ SD)

Badane parametry	Grupa badana (dzieci z MIZS) N = 37	Grupa kontrolna N = 26	p
ciśnienie skurczowe (mm Hg)	120 $\pm$ 11	111 $\pm$ 8	0,002
ciśnienie rozkurczowe (mm Hg)	64 $\pm$ 9	68 $\pm$ 6	0,1
cholesterol całkowity (mg/dl)	152 $\pm$ 22	151 $\pm$ 21	0,8
LDL-cholesterol (mg/dl)	80 $\pm$ 19	78 $\pm$ 18	0,6
HDL-cholesterol (mg/dl)	55 $\pm$ 13	60 $\pm$ 14	0,1
triglicerydy (mg/dl)	80 $\pm$ 37	73 $\pm$ 23	0,4
glukoza (mmol/l)	4,9 $\pm$ 0,2	4,3 $\pm$ 0,4	0,2
insulina (j.m./ml)	10,3 $\pm$ 8,1	8,3 $\pm$ 4	0,4
wskaźnik HOMA/HOMA index	2,2 $\pm$ 1,7	1,8 $\pm$ 0,9	0,4
CRP (mg/dl)	0,39 $\pm$ 0,59	0,06 $\pm$ 0,15	0,008
fibrynogen (mg/dl)	356 $\pm$ 117	205 $\pm$ 39	0,003
IMT (mm)	0,51 $\pm$ 0,07	0,43 $\pm$ 0,08	0,009

rzyszczą nadwagą/otyłością stwierdzono wiele różnic w porównaniu z dziećmi szczupłymi z MIZS oraz z grupą kontrolną. Dzieci otyłe miały najwyższe ciśnienie skurczowe krwi: 121  $\pm$ 13 mm Hg vs 119  $\pm$ 11 mm Hg (dzieci szczupłe) oraz 111  $\pm$ 8 mm Hg (grupa kontrolna). U dzieci z nadwagą/otyłością stwierdzono ponadto większe stężenie triglicerydów: 102  $\pm$ 59 mg/dl vs 73  $\pm$ 22 mg/dl (dzieci szczupłe,  $p < 0,05$ ), vs 73  $\pm$ 23 mg/dl (grupa kontrolna,  $p < 0,05$ ); większe stężenie insuliny na czczo oraz istotnie wyższy wskaźnik insulinooporności HOMA: 3,4  $\pm$ 2,5 vs 1,7  $\pm$ 1 (dzieci szczupłe z MIZS,  $p < 0,05$ ) vs 1,8  $\pm$ 0,9 (grupa kontrolna,  $p < 0,05$ ). U dzieci z MIZS oraz nadwagą/otyłością odnotowano ponadto największe stężenie CRP i fibrynogenu oraz najwyższy wskaźnik IMT: 0,54  $\pm$ 0,08 mm vs 0,49  $\pm$ 0,06 mm ( $p = 0,03$ , w porównaniu z dziećmi szczupłymi z MIZS), vs 0,43  $\pm$ 0,08 mm ( $p = 0,004$ , w porównaniu z dziećmi zdrowymi) (tab. III, ryc. 1).

Dzieci w fazie aktywnej choroby miały większe stężenie CRP, fibrynogenu, wyższą leukocytozę i odczyn OB, nie zaobserwowano natomiast żadnych istotnych różnic w zakresie analizowanych czynników ryzyka miażdżycy w porównaniu z grupą dzieci będących w remisji. Porównanie dzieci w fazie aktywnej MIZS z dziećmi zdrowymi wykazało natomiast wyższy wskaźnik BMI: 21  $\pm$ 5 vs 19  $\pm$ 2 kg/m<sup>2</sup> p.c. ( $p = 0,034$ ); SDS-BMI:

1,3 vs -0,02,  $p = 0,002$ , największe stężenie CRP: 0,53  $\pm$ 0,6 vs 0,06  $\pm$ 0,1 mg/dl,  $p = 0,001$ , oraz fibrynogenu: 391  $\pm$ 116 vs 205  $\pm$ 39 mg/dl,  $p = 0,003$ . Nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie badanych czynników ryzyka miażdżycy ze względu na postać choroby (nielicznostawowa, wielostawowa, o początku uogólnionym).

W grupie badanych dzieci wykazano istotną korelację pomiędzy IMT a BMI ( $r = 0,32$ ,  $p = 0,026$ ), SDS-BMI ( $r = 0,38$ ,  $p = 0,007$ ) oraz wskaźnikiem insulinooporności HOMA ( $r = 0,38$ ,  $p = 0,035$ ) (ryc. 2 i 3). Wykazano ponadto istotne korelacje pomiędzy CRP a BMI ( $r = 0,33$ ,  $p = 0,009$ ) i SDS-BMI ( $r = 0,25$ ,  $p = 0,49$ ), pomiędzy BMI a ciśnieniem skurczowym ( $r = 0,53$ ,  $p < 0,001$ ), ciśnieniem rozkurczowym ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,001$ ), wskaźnikiem HOMA ( $r = 0,45$ ,  $p = 0,002$ ) oraz pomiędzy ciśnieniem skurczowym krwi a CRP ( $r = 0,41$ ,  $p = 0,004$ ) i wskaźnikiem HOMA ( $r = 0,35$ ,  $p = 0,042$ ).

## Dyskusja

W przedstawionym badaniu oceniono wpływ czynników ryzyka miażdżycy na stopień nasilenia wczesnych strukturalnych zmian miażdżycowych u dzieci z MIZS. Według autorów jest to pierwsze badanie, w którym pod uwagę wzięto dodatkowo wpływ masy ciała na IMT w takiej grupie chorych. Wyniki badania wskazują, że młodzi pacjenci z MIZS i towarzyszącą nadwagą/otyło-

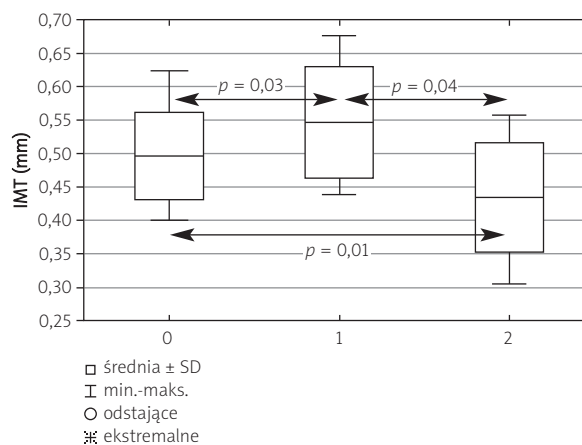
**Tabela III.** Porównanie analizowanych parametrów w zależności od współwystępowania otyłości (dane są przedstawione jako średnia  $\pm$ SD)**Table III.** Comparison of the studied parameters depending on the coexisting obesity (data are presented as mean values  $\pm$ SD)

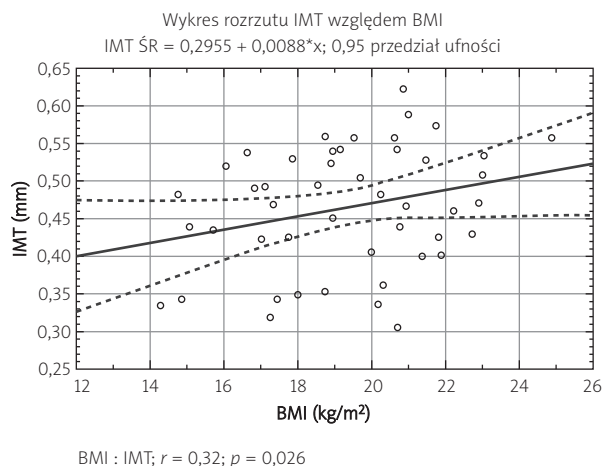
Badane parametry	Dzieci otyłe z MIZS N = 9	Dzieci szczupłe z MIZS N = 28	Grupa kontrolna N = 26	p (ANOVA)
BMI	25,8 $\pm$ 5,8 <sup>1,2</sup>	19 $\pm$ 2,9	19 $\pm$ 2,1	< 0,001
SDS-BMI	3,04 $\pm$ 1,5 <sup>1,2</sup>	0,01 $\pm$ 0,6	-0,02 $\pm$ 0,68	< 0,001
ciśnienie skurczowe (mm Hg)	121 $\pm$ 13 <sup>2</sup>	119 $\pm$ 11 <sup>2</sup>	111 $\pm$ 8	0,01
ciśnienie rozkurczowe (mm Hg)	67 $\pm$ 14	63 $\pm$ 5	68 $\pm$ 6	0,1
cholesterol całkowity (mg/dl)	158 $\pm$ 20	150 $\pm$ 22	151 $\pm$ 21	0,7
LDL-cholesterol (mg/dl)	78 $\pm$ 19	81 $\pm$ 20	78 $\pm$ 18	0,8
HDL-cholesterol (mg/dl)	58 $\pm$ 21	54 $\pm$ 10	60 $\pm$ 14	0,06
triglicerydy (mg/dl)	102 $\pm$ 59 <sup>1,2</sup>	73 $\pm$ 22	73 $\pm$ 23	0,04
glukoza (mmol/l)	4,9 $\pm$ 0,3	4,9 $\pm$ 0,2	4,3 $\pm$ 0,4	0,5
insulina (j.m./ml)	16 $\pm$ 12,4 <sup>1,2</sup>	8,1 $\pm$ 4,5	8,3 $\pm$ 4	0,01
wskaźnik HOMA	3,4 $\pm$ 2,5 <sup>1,2</sup>	1,7 $\pm$ 1	1,8 $\pm$ 0,9	0,015
CRP (mg/dl)	0,45 $\pm$ 0,45 <sup>2</sup>	0,38 $\pm$ 0,6 <sup>2</sup>	0,06 $\pm$ 0,15	0,03
fibrynogen (mg/dl)	431 $\pm$ 109 <sup>1,2</sup>	334 $\pm$ 111 <sup>2</sup>	205 $\pm$ 39	0,002
IMT (mm)	0,54 $\pm$ 0,08 <sup>1,2</sup>	0,49 $\pm$ 0,06 <sup>2</sup>	0,43 $\pm$ 0,08	0,002

<sup>1</sup>p < 0,05 w porównaniu z dziećmi szczupłymi z MIZS<sup>2</sup>p < 0,05 w porównaniu z grupą kontrolną

ścią mają bardziej nasilone wczesne zmiany miażdżycowe niż dzieci chore z prawidłową masą ciała. Ponadto u dzieci z nadwagą/otyłością wykazano większe zaburzenia metaboliczne (zwiększone stężenie triglicerydów, insulinooporność, największe stężenie hsCRP i fibrynogenu oraz największą wartość ciśnienia tętniczego). W całej grupie badanej IMT było zależne od BMI oraz od stopnia insulinooporności.

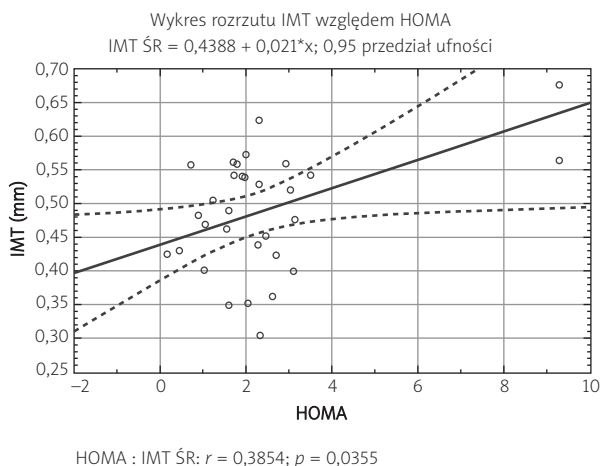
Uogólnione zapalenie w przebiegu RZS i zwiększone stężenia cytokin prozapalnych wpływają na zmianę masy mięśniowej ciała. Zmniejszona masa mięśniowa przy stabilnej lub zmniejszonej masie ciała jest dobrze znanym stanem, określanym jako „kacheksja reumatoidalna” [10, 11]. W ostatnich latach pojawiły się jednak doniesienia o wzroście częstości występowania otyłości u pacjentów ze schorzeniami reumatoidalnymi [12]. Uogólnione zapalenie, któremu przypisuje się znaczący wpływ na skład masy ciała i BMI w RZS, wg najnowszych doniesień nie odgrywa tak istotnej roli jak stopień aktywności fizycznej czy ilość pożywienia [13]. U dorosłych chorych na RZS czy toczeń rumieniowaty układowy (systemic lupus erythematosus – SLE), u których stwier-

**Ryc. 1.** Wartość IMT u dzieci z MIZS w zależności od współwystępującej dodatkowo otyłości; 0 – dzieci z MIZS szczupłe, 1 – dzieci z MIZS i otyłością, 2 – grupa kontrolna.**Fig. 1.** IMT value in children with JIA depending on the coexisting obesity; 0 – children with JIA, non-obese, 1 – children with JIA, obese, 2 – control group.



**Ryc. 2.** Analiza korelacji pomiędzy IMT a BMI w badanej grupie dzieci z MIZS.

**Fig. 2.** Correlation analysis between IMT and BMI in the study group.



**Ryc. 3.** Analiza korelacji pomiędzy IMT a wskaźnikiem insulinooporności HOMA w badanej grupie dzieci z MIZS.

**Fig. 3.** Correlation analysis between IMT and insulin resistance index HOMA in the study group.

dzono chorobę niedokrwinną serca, wykazano istotnie wyższe BMI w porównaniu z osobami chorymi na choroby zapalne, ale bez choroby serca. Wpływ otyłości jest dodatkowo potęgowany przez współistniejące z otyłością zaburzenia metaboliczne, kumulujące się w postaci zespołu metabolicznego [14]. U dorosłych pacjentów z RZS wykazano prawie liniową zależność pomiędzy BMI a liczbą dodatkowych czynników ryzyka chorób serca, tak jak w populacji ogólnej [15]. Z kolei nawet przy podobnym BMI pacjenci z RZS, szczególnie płci męskiej, wykazują większy stopień otyłości brzusznej, związany z nasileniem zaburzeń metabolicznych sprzyjających postępowi chorób serca [16].

Częstość występowania zespołu metabolicznego u pacjentów z RZS jest większa niż w populacji ogólnej (nawet u pacjentów krótko chorujących) i zwiększa się wraz z czasem trwania choroby. Pacjenci z rozpoznaniem zespołu metabolicznego mają bardziej nasilone zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych [17, 18]. Autorzy cytowanych prac zwracają uwagę, że u pacjentów z RZS zespół metaboliczny jest rozpoznawany przy mniejszych wartościach BMI niż w populacji ogólnej, przy czym większe znaczenie przypisuje się oznaczaniu insulinooporności, która ma podłoże zapalne. Przewlekły uogólniony proces zapalny, jakim jest RZS, niewątpliwie może się przyczyniać do nasilenia insulinooporności poprzez działanie cytokin prozapalnych, wśród których główne znaczenie ma czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ) [19].

Problem wpływu masy ciała na zaburzenia metaboliczne związane z rozwojem chorób serca i obecności markerów wczesnych zmian miażdżycowych u dzieci

z MIZS nie był dotychczas omawiany. U dzieci otyłych bez MIZS wykazano, podobnie jak w przedstawianym badaniu, zależność pomiędzy IMT a insulinoopornością [20]. U nastolatków stwierdzono również zależność IMT od otyłości brzusznej [21]. Wyniki tych badań mogą potwierdzać prezentowane w pracy aktualne obserwacje, wg których wielkość IMT w przebiegu MIZS u dzieci zależy od masy ciała i związanych z nią zaburzeń metabolicznych.

Pomiar IMT jako wczesnego markera ryzyka sercowo-naczyniowego i rozwoju zmian miażdżycowych u pacjentów z RZS zdobywa coraz większe uznanie. Wyniki opublikowanej niedawno metaanalizy dowodzą niezbicie, że u chorych na RZS, ale i inne zapalne choroby autoimmunizacyjne, dochodzi do przyspieszenia rozwoju miażdżycy i zwiększenia grubości IMT w porównaniu z osobami zdrowymi. Istniejąca choroba niedokrwinną, czas trwania choroby autoimmunizacyjnej, obecność dodatkowych czynników ryzyka wiążą się z większą IMT [22]. Wielkość IMT może także służyć jako predyktor zagrożenia chorobą serca [23].

Badania dotyczące oceny IMT w populacji dzieci z MIZS są bardzo nieliczne. Wykazano w tej grupie większą IMT w porównaniu z dziećmi zdrowymi, większe zmiany w postaci wielostawowej w porównaniu z nielicznostawową oraz korelację z czasem trwania choroby [8, 9]. W opisywanym w niniejszej pracy badaniu wykazano dodatkowo istotny związek IMT z otyłością oraz insulinoopornością u dzieci z MIZS. Wobec zwiększającej się liczby dowodów na wzrost częstości występowania otyłości i zespołu metabolicznego u dorosłych z RZS wyniki przedstawianych badań dowodzą, że podobne

zmiany metaboliczne zachodzą także u dzieci z MIZS. Wydaje się, że w całościowej opiece nad tymi dziećmi do typowego leczenia przeciwzapalnego, ukierunkowanego na leczenie i utrzymanie funkcji stawów, należałoby dodać elementy profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego. Pozwoliłoby to w przyszłości zmniejszyć częstość występowania chorób serca u dorosłych pacjentów z RZS. Pojawiają się również opinie, iż pacjenci z RZS powinni podlegać skryningowym, nieinwazyjnym badaniom ultrasonograficznym, oceniającym wczesne zmiany miażdżycowe [24, 25].

## Wnioski

1. Dzieci z MIZS wykazują większe wczesne strukturalne zmiany miażdżycowe niż dzieci zdrowe.
2. Występująca często u dzieci z MIZS nadwaga/otyłość jest związana z nasileniem insulinooporności, zwiększeniem stężenia triglicerydów, wyższym ciśnieniem skurczowym krwi oraz większymi wczesnymi zmianami miażdżycowymi.
3. Opieka nad dziećmi z MIZS powinna obejmować również działania zmierzające do utrzymania prawidłowej masy ciała w celu profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego.

*Praca zrealizowana w ramach projektu badawczego MNiSW nr NN407144639.*

## Piśmiennictwo

1. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-1656.
2. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. *Circulation* 2001; 104: 2815-2819.
3. Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, et al. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *J Pediatr* 2003; 142: 368-372.
4. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2006; 114: 2710-2738.
5. Ku IA, Imboden JB, Hsue PY, Ganz P. Rheumatoid arthritis: model of systemic inflammation driving atherosclerosis. *Circ J* 2009; 73: 977-985.
6. Steen KS, Lems WF, Visman IM, et al. High incidence of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1509-1510.
7. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, et al. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2009; 54: 919-950.
8. Urban M, Pietrewicz E, Gorska A, et al. Correlation between intima-media thickness in carotid artery and markers of epithelial cell dysfunction in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Med Wieku Rozwoj* 2009; 13: 277-282.
9. Pietrewicz E, Urban M. Early atherosclerosis changes in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pol Merkur Lekarski* 2007; 22: 211-214.
10. Rall LC, Roubenoff R. Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1219-1223.
11. Roubenoff R, Roubenoff RA, Cannon JG, et al. Rheumatoid cachexia: cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. *J Clin Invest* 1994; 93: 2379-2386.
12. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y, Kitas GD. Obesity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 450-62.
13. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Smith JP, et al. What predicts obesity in patients with rheumatoid arthritis? An investigation of the interactions between lifestyle and inflammation. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34: 295-301.
14. Kaplan MJ, McCune WJ. New evidence for vascular disease in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 2003; 361: 1068-1069.
15. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Panoulas VF, et al. Associations of obesity with modifiable risk factors for the development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 242-245.
16. Giles JT, Allison M, Blumenthal RS, et al. Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis: association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 3173-3182.
17. Chung CP, Oeser A, Solus JF, et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008; 196: 756-763.
18. Dao HH, Do QT, Sakamoto J. Increased frequency of metabolic syndrome among Vietnamese women with early rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R218.
19. Rho YH, Chung CP, Solus JF, et al. Adipocytokines, insulin resistance, and coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1259-1264.
20. Giannini C, de Giorgis T, Scarinci A, et al. Obese related effects of inflammatory markers and insulin resistance on increased carotid intima media thickness in pre-pubertal children. *Atherosclerosis* 2008; 197: 448-456.
21. Fang J, Zhang JP, Luo CX, et al. Carotid Intima-media thickness in childhood and adolescent obesity relations to abdominal obesity, high triglyceride level and insulin resistance. *Int J Med Sci* 2010; 7: 278-283.

22. Tyrrell PN, Beyene J, Feldman BM, et al. Rheumatic disease and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 1014-1026.
23. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Carotid intima-media thickness predicts the development of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 38: 366-371.
24. Soltész P, Dér H, Kerekes G, et al. A comparative study of arterial stiffness, flow-mediated vasodilation of the brachial artery, and the thickness of the carotid artery intima-media in patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 655-662.
25. Szekanecz Z, Kerekes G, Dér H, et al. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1108: 349-358.