

Rieko Hayaishi-Okano, Yoshimitsu Yamasaki, Naoto Katakami, Kentaro Ohtoshi, Shin-ichi Gorogawa, Akio Kuroda, Munehide Matsuhisa, Keisuke Kosugi, Norikiyo Nishikawa, Yoshitaka Kajimoto, Masatsugu Hori

Podwyższone stężenie białka C-reaktywnego a wczesna faza rozwoju miażdżycy tętnic szyjnych u młodych chorych na cukrzycę typu 1

Elevated C-reactive protein associates with early-stage carotid atherosclerosis in young subjects with type 1 diabetes

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2002, 25, 8, 1432–1438

STRESZCZENIE

WSTĘP. Celem badania była ocena wpływu procesu zapalnego o małym nasileniu na wczesną fazę rozwoju zaawansowanej miażdżycy tętnic szyjnych u młodych chorych na cukrzycę typu 1.

MATERIAŁ I METODY. U 55 chorych na cukrzycę typu 1 (22 mężczyzn i 33 kobiety, w wieku $22,1 \pm 3,6$ lat (\pm SD), z cukrzycą trwającą $14,2 \pm 5,7$ lat) oraz u 75 osób bez cukrzycy z tej samej grupy wiekowej (28 mężczyzn i 47 kobiet) wykonano pomiar średniej i maksymalnej grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (IMT, *intima-media thickness*) w tętnicy szyjnej przy użyciu ultrasonograficznej prezentacji B. Stężenie białka C-reaktywnego dużej czułości (hs-CRP, *high-sensitive C-reactive protein*) oznaczano za pomocą immunonefelometru z zastosowaniem lateksu.

WYNIKI. U chorych na cukrzycę typu 1 stężenie hs-CRP (mediana 0,35, zakres 0,05–1,47 mg/l u chorych na cukrzycę; mediana 0,14, zakres 0,05–1,44 mg/l

u osób bez cukrzycy; $p = 0,001$) oraz średnia i maksymalna IMT (średnia IMT $0,76 \pm 0,09$ vs. $0,72 \pm 0,04$ mm, $p = 0,003$; maksymalna IMT $0,84 \pm 0,11$ vs. $0,77 \pm 0,06$, $p < 0,0001$) były wyraźnie większe niż u osób bez cukrzycy. Stężenie hs-CRP wykazywało wyraźną zależność ze średnią i maksymalną IMT u chorych na cukrzycę typu 1 oraz z maksymalną IMT u osób bez cukrzycy. Analiza metodą regresji wielowymiarowej przeprowadzona łącznie dla grupy chorych na cukrzycę oraz osób bez cukrzycy wykazała, że stężenie hs-CRP niezależnie koreluje ze średnią oraz maksymalną IMT (odpowiednio: $p = 0,002$ i $p = 0,023$), jak również z rozkurczowym ciśnieniem tętniczym, płcią i czasem trwania cukrzycy. **WNIOSKI.** Dane uzyskane w badaniu wskazują, że u młodych chorych na cukrzycę typu 1 stężenie hs-CRP jest podwyższone, co może mieć związek z wczesną fazą rozwoju zaawansowanej miażdżycy tętnic szyjnych.

Słowa kluczowe: białko C-reaktywne, cukrzyca, grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej

ABSTRACT

INTRODUCTION. To evaluate whether low-grade inflammation contributes to early-stage advanced carotid atherosclerosis in young subjects with type 1 diabetes.

Copyright © 2002 by American Diabetes Association, Inc. American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego.

Diabetologia Praktyczna 2002, tom 3, nr 4, 255–263

Tłumaczenie: lek. Jacek Klauudel

Wydanie polskie: Via Medica

MATERIAL AND METHODS. The mean and maximum (max) intima-media thicknesses (IMT) of the carotid artery were assessed using ultrasound B-mode imaging in 55 patients with type 1 diabetes (22 men and 33 women, aged 22.1 ± 3.6 years (\pm SD), duration of diabetes 14.2 ± 5.7 years) and 75 age-matched healthy nondiabetic subjects (28 men and 47 women). High-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) levels were measured with a latex-enhanced immunonephelometer.

RESULTS. The patients with type 1 diabetes had significantly higher hs-CRP levels (median 0.35, range 0.05–1.47 mg/l vs. median 0.14, range 0.05–1.44 mg/l; $P = 0.001$) as well as significantly higher mean IMT and max IMT than the nondiabetic subjects (mean IMT 0.76 ± 0.09 vs. 0.72 ± 0.04 mm, $P = 0.003$; max IMT 0.84 ± 0.11 vs. 0.77 ± 0.06 mm, $P < 0.0001$). Hs-CRP levels were significantly correlated with the mean and max IMT of patients with type 1 diabetes and with the max IMT of nondiabetic patients. Multivariate regression analyses for both diabetic and nondiabetic subjects as a single group showed that hs-CRP levels are independently correlated with the mean IMT and max IMT levels ($P = 0.002$ and $P = 0.023$, respectively) as well as with diastolic blood pressure, sex, and duration of diabetes.

CONCLUSIONS. Our data indicate that hs-CRP levels are elevated in young patients with type 1 diabetes, possibly corresponding with early-stage advanced carotid atherosclerosis.

Key words: C-reactive protein, diabetes, intima-media thickness,

Wstęp

Liczne dane wskazują, że choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular disease*), spowodowane miażdżycą, są główną przyczyną zgonów i zachorowań u chorych na cukrzycę typu 1 [1, 2]. To jednoznacznie określa rolę postępowania terapeutycznego, pozwalającego zmniejszyć ryzyko CVD w tej grupie chorych. Pomiar grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (IMT, *intima-media thickness*) stosuje się jako wskaźnik wczesnej fazy rozwoju miażdżycy, umożliwiając jej rozpoznanie w okresie przedklinicznym [3, 4]. W wielu badaniach wykazano związek pomiędzy zwiększoną IMT tętnicy szyjnej a występowaniem CVD u starszych osób [5, 6]. Stwierdzono również, że u młodych chorych na cukrzycę typu 1 miażdżycy w tętnicach szyjnych jest o wiele bardziej zaawansowana niż u osób bez cukrzycy [7]. W innych badaniach wykazano, że wskaźniki, masy ciała (BMI, *body mass index*), wiek,

pleć męska, stężenie triglicerydów i obecność nefropatii niezależnie wpływają na IMT u chorych na cukrzycę typu 1 [8, 9]. Natomiast czynniki ryzyka związane z wczesną fazą rozwoju miażdżycy tętnic szyjnych u młodych chorych na cukrzycę typu 1 nie zostały, jak dotąd, jasno określone.

Ostatnio uważa się, że proces zapalny, przynajmniej częściowo, prowadzi do rozwoju i nasilenia miażdżycy [10]. Jedno z białek ostrej fazy — białko C-reaktywne — wykorzystuje się w charakterze wskaźnika układowych procesów zapalnych u pacjentów z posocznicą lub chorobami tkanki łącznej. Opracowano również metody pomiaru stężenia białka C-reaktywnego dużej czułości (hs-CRP, *high sensitivity C-reactive protein*), pozwalające wykryć nawet niewielkie, nieprzekraczające prawidłowego poziomu, zmiany stężenia CRP. W badaniach klinicznych hs-CRP stosuje się jako wskaźnik służący do oceny rozległości CVD [11–13]. W niedawno zakończonym badaniu wykazano związek pomiędzy niewielkim wzrostem stężenia hs-CRP a rozwojem miażdżycy tętnic szyjnych [14].

U chorych na cukrzycę typu 2 [15, 16] oraz typu 1 w wieku powyżej 30 lat [17, 18] stwierdzono zwiększone stężenie białek ostrej fazy. Jednakże stężenie hs-CRP u młodych chorych na cukrzycę typu 1 oznaczano jedynie w nielicznych badaniach. Celem przedstawionego poniżej badania było określenie, czy stężenie hs-CRP jest podwyższone u młodych chorych na cukrzycę typu 1 oraz czy proces zapalny o niewielkim nasileniu może mieć związek z wczesną fazą rozwoju miażdżycy.

Materiał i metody

Badana populacja

Do badania włączono ogółem 55 chorych na cukrzycę typu 1 (22 mężczyzn i 33 kobiety, w wieku $22,1 \pm 3,6$ lat (\pm SD), z cukrzycą trwającą $14,2 \pm 5,7$ lat), podlegających kontroli w *Diabetes Clinic of Osaka University Hospital* i *Osaka Police Hospital*. Wszyscy chorzy na cukrzycę otrzymywali insulinę w postaci iniekcji wykonywanych przynajmniej 3 lub 4 razy dziennie. Dzienna dawka insuliny wynosiła $0,89 \pm 0,20$ j./kg (zakres dawki 0,46–1,35 j./kg). Do badania włączono również 75 zdrowych osób bez cukrzycy (28 mężczyzn i 47 kobiet w wieku $23,5 \pm 3,8$ lat), stanowiących grupę kontrolną. U żadnej z osób nie stwierdzono klinicznych cech infekcji, choroby układowej, zaburzonej czynności wątroby ani też angiopatii. Podczas badania nie stosowano leków nadciśnieniowych, przeciwpyłkowych ani obniżających stężenie lipidów. Po dokładnym zapoznaniu chorych

z protokołem badania, uzyskano od wszystkich pisemną zgodę na udział. Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Etyczną *Osaka University Graduate School of Medicine*.

Wszystkim chorym pobierano na czczo krew, aby oznaczyć stężenia w surowicy: cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL, triglicerydów, kwasu moczowego, kreatyniny, BUN, stężenia glukozy w osoczu oraz HbA_{1c}, przy użyciu standardowych metod laboratoryjnych. Stężenie cholesterolu frakcji LDL obliczano na podstawie wzoru Friedewalda [19].

Od wszystkich osób uzyskano również próbki z 24-godzinnej zbiórki moczu, przeprowadzonej w domu dzień wcześniej. Zasady zbiórki moczu określono w pisemnej instrukcji, a ponadto każdy pacjent otrzymał ustne pouczenie. Większość chorych na cukrzycę znała zasady dobowej zbiórki moczu w warunkach domowych. W wypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących danej próbki moczu, była ona eliminowana. Próbki moczu z 24-godzinnej zbiórki posłużyły do oznaczenia wydalania albumin z moczem (AER, *albumin excretion rate*) u każdej z osób uczestniczących w badaniu. U chorych na cukrzycę okulista wykonywał badanie dna oka w celu rozpoznania ewentualnej retinopatii. Wszystkich palących tytoń zaklasyfikowano do grupy obecnie palących.

Zasady pomiaru stężenia białka C-reaktywnego dużej czułości

Krew pobierano do próbek zawierających cytrynian, a po odwirowaniu przechowywano w temperaturze -80°C . Stężenie hs-CRP oznaczano za pomocą immunonefelometru z zastosowaniem lateksu (zakres pomiaru 0,05–10 mg/l; Dade Behring, Newark, DE) [18, 20]. Współczynnik zmienności dla powtarzanych oznaczeń CRP wynosił 11% dla wszystkich zakresów pomiarów.

Zasady pomiaru IMT

W celu oceny wczesnej fazy rozwoju miażdżycy wykonywano ultrasonografię tętnicy szyjnej przy użyciu systemu echotomograficznego (Toshiba, Tokio, Japonia), z zastosowaniem elektrycznej głowicy liniowej (częstotliwość środkowa 8,0 MHz). Badanie tętnicy szyjnej wspólnej, zatoki tętnicy szyjnej oraz pozaczaskowego odcinka tętnicy szyjnej wewnętrznej w obrębie szyi przeprowadzano po obu stronach w trzech różnych projekcjach podłużnych (przedniej skośnej, bocznej i tylnej skośnej), jak również w projekcjach poprzecznych, podobnie jak w poprzednich badaniach [7, 21–24]. Wykonywano fotokopie wszystkich uzyskanych obrazów. Dolna granica pomia-

ru wynosiła 0,1 mm dla systemu z użyciem 8,0 MHz. Zgodnie z definicją Pignoliego i wsp. [3, 4] IMT mierzono jako odległość od wewnętrznego brzegu pierwszej linii echogenicznej do drugiej. Pierwszą linię stanowiło pogranicze światła naczyń i błony wewnętrznej, druga zaś odpowiadała zawierającej kolagen zewnętrznej warstwie przydanki. W każdej z projekcji podłużnych, wzdłuż przebiegu naczyń, w odcinku najbliższym i najdalszym od skóry poszukiwano miejsca o największej grubości, włączając w to blaszkę miażdżycową, w obrębie tętnicy szyjnej wspólnej i tętnicy szyjnej wewnętrznej, w którym przeprowadzano 3 pomiary, obliczając: maksymalną IMT oraz wielkość IMT w dwóch sąsiednich punktach (zlokalizowanych 1 cm w górę i 1 cm w dół od najgrubszego miejsca). Owe 3 pomiary uśredniano (średnia IMT). Jako ostateczny wynik dla danego pacjenta przyjmowano największą wartość spośród 6 pomiarów maksymalnej i średniej IMT (3 pomiary po lewej stronie i 3 po prawej). Wszystkie badania ultrasonograficzne przeprowadził doświadczony ultrasonografista (A.K.), a oznaczenia IMT na podstawie fotografii dokonał lekarz dobrze znający technikę pomiaru. Obaj badacze nie wiedzieli, do jakiej grupy należy dana osoba, nie znali również jej charakterystyki klinicznej. Powtarzalność pomiarów IMT oceniono tydzień później u 30 chorych na cukrzycę typu 1, zbadanych ponownie przez tego samego radiologa i lekarza. Średnia różnica IMT pomiędzy dwoma pomiarami wyniosła 0,04 mm, a odchylenie standardowe 0,07 mm, co, zgodnie z wcześniejszymi obserwacjami, potwierdziło dużą powtarzalność uzyskanych wyników [7, 21–24].

Analiza statystyczna

Uzyskane wyniki przedstawiono jako średnie \pm odchylenie standardowe (SD). Dla grupy badanej oraz grupy kontrolnej obliczono wartości średnie lub odsetki dotyczące ich charakterystyki klinicznej, wyniki badań laboratoryjnych porównano za pomocą testu *t*-Studenta. Różnice dotyczące proporcji badano przy użyciu testu χ^2 . Ponieważ rozkład pomiarów CRP i AER wykazywał odchylenie w stronę lewą, obliczono mediany dla tych parametrów, zaś różnice pomiędzy grupą chorych na cukrzycę a grupą kontrolną oszacowano za pomocą testu *U* Manna-Whitneya. Aby ocenić związek pomiędzy IMT oraz następującymi zmiennymi: płcią, wiekiem, czasem trwania cukrzycy, BMI, skurczowym ciśnieniem tętniczym, rozkurczowym ciśnieniem tętniczym, paleniem tytoniu, dawką insuliny, stężeniem HbA_{1c}, cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu frakcji HDL, cholesterolu frakcji LDL, kwasu moczowego, kreaty-

niny, hs-CRP (dane przekształcone logarytmicznie), fibrynogenu i mikroangiopatią (AER oraz obecność retinopatii), zastosowano pojedynczą, liniową, jednowymiarową analizę korelacji (współczynnik korelacji Pearsona) oraz dwukierunkową, stopniową, wieloczynnikową analizę regresji; wartość F dla włączenia i wykluczenia zmiennych ustalono na 2,0. Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu komputerów osobistych z zastosowaniem oprogramowania Stat-View (wersja 5,0 dla Windows; Abacus Concepts, Berkeley, CA) oraz HALBOU (Gendai Sugaku-sha, Kioto, Japonia). Próg istotności statystycznej określono jako $p < 0,05$.

Wyniki

Charakterystykę kliniczną chorych przedstawiono w tabeli 1.

Nie stwierdzono żadnych różnic pomiędzy grupą chorych na cukrzycę a grupą kontrolną pod względem: wieku, płci, skurczowego ciśnienia krwi,

palenia tytoniu, stężenia cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu frakcji HDL i LDL. W grupie chorych na cukrzycę typu 1 wartości BMI, rozkurczowego ciśnienia tętniczego, stężenia HbA_{1c}, stężenia kreatyniny oraz fibrynogenu w surowicy były wyraźnie większe niż w grupie osób bez cukrzycy. Stężenie hs-CRP było również wyraźnie większe u chorych na cukrzycę typu 1 niż u osób bez cukrzycy (mediana 0,35, zakres 0,05–1,47 mg/l dla chorych na cukrzycę, mediana 0,14, zakres 0,05–1,44 mg/l dla osób bez cukrzycy; $p = 0,001$).

Średnia IMT była wyraźnie większa u chorych na cukrzycę typu 1 niż u osób z grupy kontrolnej ($0,76 \pm 0,09$ vs. $0,72 \pm 0,04$ mm, $p = 0,003$). Również maksymalna IMT była wyraźnie większa u chorych na cukrzycę typu 1 niż u osób z grupy kontrolnej ($0,84 \pm 0,11$ vs. $0,77 \pm 0,06$ mm; $p < 0,0001$).

W grupie chorych na cukrzycę typu 1 stwierdzono dodatnią zależność pomiędzy średnią IMT a płcią, skurczowym ciśnieniem tętniczym, paleniem

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna chorych na cukrzycę oraz osób bez cukrzycy

Zmienne	Chorzy na cukrzycę typu 1	Osoby bez cukrzycy	p
n	55	75	—
Płeć (mężczyźni/kobiety)	22/33	28/47	NS*
Wiek (lata)	$22,1 \pm 3,6$	$23,5 \pm 3,8$	NS
Czas trwania cukrzycy (lata)	$14,2 \pm 5,7$	—	—
BMI [kg/m ²]	$22,4 \pm 2,8$	$21,1 \pm 2,7$	0,011
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	118 ± 13	114 ± 10	NS
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	74 ± 8	68 ± 8	$< 0,0001$
Palenie tytoniu (tak/nie)	8/47	13/62	NS*
Dawka insuliny (IU/kg/d.)	$0,89 \pm 0,20$	—	—
HbA _{1c} (%)	$7,9 \pm 1,4$	$4,6 \pm 0,2$	$< 0,0001$
Cholesterol całkowity [mmol/l]	$4,4 \pm 0,8$	$4,2 \pm 0,6$	NS
Triglicerydy [mmol/l]	$0,81 \pm 0,28$	$0,70 \pm 0,29$	NS
Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]	$1,55 \pm 0,36$	$1,66 \pm 0,34$	NS
Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]	$1,79 \pm 0,43$	$2,20 \pm 0,52$	NS
Kreatynina [μ mol/l]	$80,4 \pm 12,4$	$54,8 \pm 9,7$	$< 0,0001$
Kwas moczowy [μ mol/l]	244 ± 82	277 ± 60	NS
AER [mg/g Cr]	$16,0 \pm 36,6$	$7,8 \pm 5,8$	NS†
Fibrynogen [g/l]	$6,0 (1,5-223)$	$5,65 (2,7-22,9)$	
hs-CRP [mg/l]	$2,25 \pm 0,41$	$1,81 \pm 0,33$	$< 0,0001$
	$0,44 \pm 0,36$	$0,26 \pm 0,29$	0,001†
Średnia IMT [mm]	$0,35 (0,05-1,47)$	$0,14 (0,05-1,44)$	
	$0,76 \pm 0,09$	$0,72 \pm 0,04$	0,003
Maksymalna IMT [mm]	$0,84 \pm 0,11$	$0,77 \pm 0,06$	$< 0,0001$
Retinopatia (NDR/BDR/PDR)	33/17/5	—	—

Dane przedstawiono jako średnie \pm odchylenie standardowe (SD) lub jako mediany (zakres). Wykonano analizę za pomocą testu t-Studenta.

* test χ^2 ; † test U Manna-Whitneya; NDR — bez retinopatii cukrzycowej; BDR — retinopatia cukrzycowa prosta;

PDR — retinopatia cukrzycowa proliferacyjna.

tytoniu, stężeniem kreatyniny w surowicy oraz stężeniem hs-CRP. U osób bez cukrzycy obserwowano dodatnią zależność pomiędzy średnią IMT a BMI oraz pomiędzy średnią IMT a rozkurczowym ciśnieniem tętniczym (tab. 2 i ryc. 1A).

Wieloczynnikowa analiza regresji wykazała, że u chorych na cukrzycę typu 1 takie zmienne, jak: stężenie hs-CRP ($p = 0,00001$), palenie tytoniu ($p = 0,006$), stężenie kreatyniny w surowicy ($p = 0,009$) oraz skurczowe ciśnienie tętnicze ($p = 0,025$) niezależnie wpływały na wartość średniej IMT. Wskaźnik BMI ($p = 0,036$) był niezależnym czynnikiem ryzyka w grupie osób bez cukrzycy (tab. 2).

U chorych na cukrzycę typu 1 stwierdzono dodatnią zależność pomiędzy maksymalną IMT a płcią, skurczowym ciśnieniem tętniczym i stężeniem hs-CRP. W grupie osób bez cukrzycy obserwowano dodatnią zależność pomiędzy maksymalną IMT a wiekiem, płcią, BMI, rozkurczowym ciśnieniem tętniczym, paleniem tytoniu oraz stężeniem hs-CRP (tab. 3 i ryc. 1B).

Wieloczynnikowa analiza regresji wykazała, że u chorych na cukrzycę typu 1 stężenie hs-CRP ($p = 0,014$) oraz płeć ($p = 0,012$) były zmiennymi niezależnie wpływającymi na wartość maksymalnej IMT. W grupie osób bez cukrzycy niezależnymi czynnikami ryzyka były: stężenie hs-CRP ($p = 0,027$) oraz wiek ($p = 0,022$).

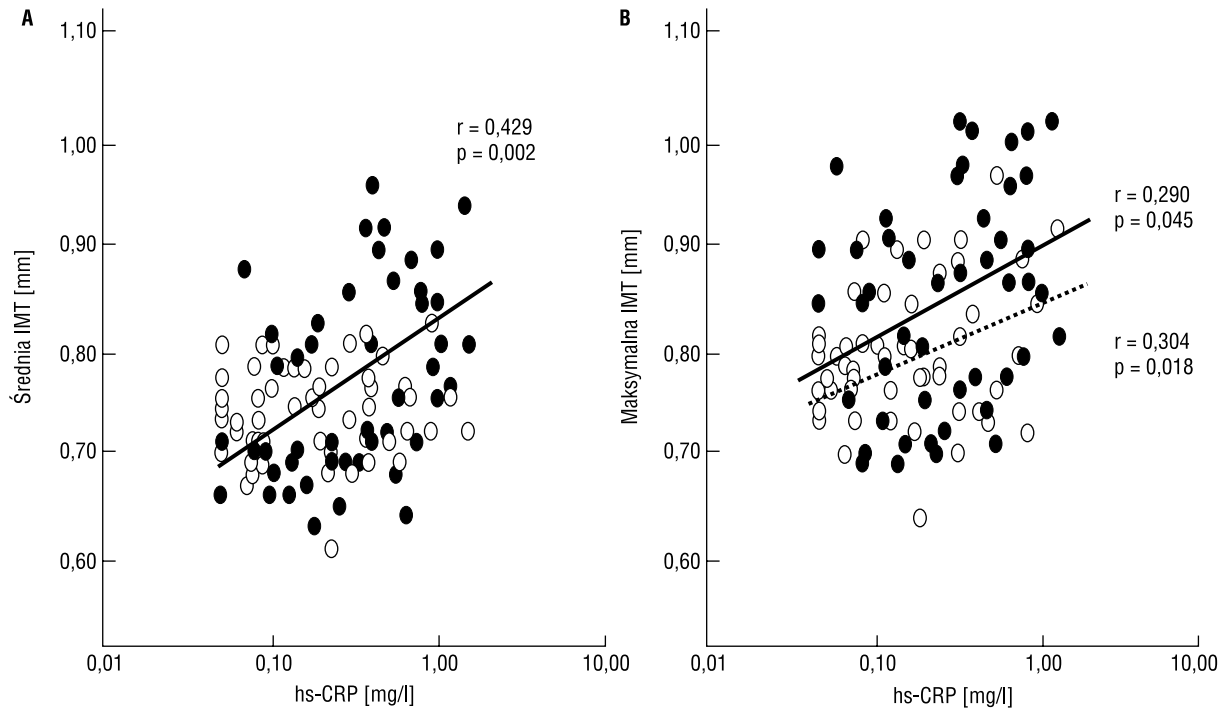
Aby ocenić wpływ występowania cukrzycy typu 1 (cukrzycę typu 1 określono jako 1, na brak cukrzycy jako 0) oraz czasu jej trwania (czas trwania u osób bez cukrzycy ustalono na 0 lat), przeprowadzono dwukierunkową, stopniową, wieloczynnikową analizę regresji (tab. 4).

Analiza ta wykazała, że stężenie hs-CRP ($p = 0,002$) oraz rozkurczowe ciśnienie tętnicze ($p = 0,011$) niezależnie wpływały na wartość średniej IMT. Ponadto stężenie hs-CRP ($p = 0,023$), czas trwania cukrzycy ($p = 0,022$) oraz rozkurczowe ciśnienie tętnicze ($p = 0,039$) niezależnie wpływały na maksymalną IMT.

Tabela 2. Korelacja pomiędzy średnią IMT a poszczególnymi zmiennymi

Zmienne	Chorzy na cukrzycę typu 1					Osoby bez cukrzycy				
	Analiza jednoczynnikowa*		Analiza wieloczynnikowa			Analiza jednoczynnikowa*		Analiza wieloczynnikowa		
	r	p	β	f	p	r	p	β	f	p
Wiek (lata)	0,236	0,089	—	—	—	0,162	0,210	—	—	—
Płeć (mężczyźni/kobiety)	—	0,009†	—	—	—	—	0,905	—	—	—
Czas trwania cukrzycy (lata)	0,198	0,157	—	—	—	—	—	—	—	—
BMI [kg/m ²]	0,051	0,720	—	—	—	0,279	0,029†	0,0043	4,621	0,036†
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	0,309	0,024†	0,002	5,413	0,025†	0,105	0,431	—	—	—
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	0,231	0,096	—	—	—	0,270	0,039†	0,0012	3,216	0,079
Palenie tytoniu (tak/nie)	—	0,011†	0,079	8,271	0,006†	—	0,407	—	—	—
HbA _{1c} (%)	-0,152	0,279	—	—	—	0,183	0,260	—	—	—
Cholesterol całkowity [mmol/l]	0,014	0,920	—	—	—	-0,112	0,413	—	—	—
Triglicerydy [mmol/l]	0,108	0,486	—	—	—	0,055	0,699	—	—	—
Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]	-0,163	0,246	—	—	—	0,009	0,955	—	—	—
Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]	0,127	0,418	—	—	—	-0,175	0,309	—	—	—
Kreatynina [μ mol/l]	0,325	0,018†	0,189	7,455	0,009†	-0,310	0,075	—	—	—
Kwas moczowy [μ mol/l]	0,241	0,083	—	—	—	0,002	0,991	—	—	—
AER [mg/g Cr]	0,177	0,220	—	—	—	-0,370	0,100	—	—	—
Fibrynogen [g/l]	0,030	0,831	—	—	—	-0,038	0,860	—	—	—
log hs-CRP [mg/l]	0,429	0,002†	0,119	24,01	0,00001†	0,089	0,503	—	—	—
R ²	—	—	0,491	—	—	—	—	0,142	—	—

*Jednoczynnikowe współczynniki korelacji Pearsona. Przeprowadzono wielostopniową analizę regresji. Płeć: mężczyźni = 1, kobiety = 0; palenie tytoniu: tak = 1, nie = 0; β — współczynnik regresji częściowej; †p < 0,05; IMT — błona wewnętrzna i środkowa



Rycina 1A. Związek pomiędzy hs-CRP a średnią IMT u chorych na cukrzycę typu 1 (●; $r = 0,429$; $p = 0,002$) oraz u osób bez cukrzycy (○). **B.** Związek pomiędzy hs-CRP a maksymalną IMT u chorych na cukrzycę typu 1 (●; $r = 0,290$; $p = 0,045$) oraz u osób bez cukrzycy (○; $r = 0,304$; $p = 0,018$)

Tabela 3. Korelacja pomiędzy maksymalną IMT a poszczególnymi zmiennymi

Zmienne	Chorzy na cukrzycę typu 1					Osoby bez cukrzycy				
	Analiza jednoczynnikowa*		Analiza wieloczynnikowa			Analiza jednoczynnikowa*		Analiza wieloczynnikowa		
	r	p	β	f	p	r	p	β	f	p
Wiek (lata)	0,203	0,146	0,006	2,661	0,110	0,296	0,019†	0,0048	5,571	0,022†
Płeć (mężczyźni/kobiety)	—	0,042†	0,071	6,938	0,012†	—	0,042†	—	—	—
Czas trwania cukrzycy (lata)	0,240	0,083	—	—	—	—	—	—	—	—
BMI [kg/m ²]	0,134	0,342	—	—	—	0,297	0,020†	—	—	—
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	0,324	0,018†	—	—	—	0,116	0,385	—	—	—
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	0,259	0,061	—	—	—	0,260	0,047†	—	—	—
Palenie tytoniu (tak/nie)	—	0,113	—	—	—	—	0,040†	—	—	—
HbA _{1c} (%)	-0,223	0,109	—	—	—	0,116	0,477	—	—	—
Cholesterol całkowity [mmol/l]	0,034	0,812	—	—	—	-0,104	0,448	—	—	—
Triglicerydy [mmol/l]	0,121	0,435	—	—	—	0,151	0,283	—	—	—
Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]	-0,088	0,535	—	—	—	-0,191	0,220	—	—	—
Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]	0,141	0,370	—	—	—	-0,165	0,339	—	—	—
Kreatynina [μ mol/l]	0,224	0,107	—	—	—	-0,185	0,296	—	—	—
Kwas moczowy [μ mol/l]	0,124	0,376	—	—	—	0,084	0,700	—	—	—
AER [mg/g Cr]	0,114	0,433	—	—	—	-0,272	0,080	—	—	—
Fibrynogen [g/l]	0,127	0,367	—	—	—	-0,168	0,437	—	—	—
log hs-CRP [mg/l]	0,290	0,045†	0,084	6,544	0,014†	0,304	0,018†	0,040	5,125	0,027†
R ²	—	—	0,247	—	—	—	—	0,174	—	—

*Jednoczynnikowe współczynniki korelacji Pearsona. Przeprowadzono wielostopniową analizę regresji. Płeć: mężczyźni = 1, kobiety = 0; palenie tytoniu: tak = 1, nie = 0; β — współczynnik regresji częściowej; †p < 0,05; IMT — błona wewnętrzna i środkowa

Tabela 4. Wieloczynnikowa analiza regresji średniej IMT, maksymalnej IMT oraz innych zmiennych u wszystkich uczestników badania

Zmienne	Chorzy na cukrzycę typu 1						Osoby bez cukrzycy								
	Analiza jednoczynnikowa*			Analiza wieloczynnikowa			Analiza jednoczynnikowa*			Analiza wieloczynnikowa					
	r	p	β	f	p	r	p	β	f	p	r	p	β	f	p
Wiek (lata)	22,9 ± 3,7	0,153	—	—	—	0,167	0,074	—	—	—	—	—	—	—	—
Płeć (mężczyźni/kobiety)	50/80	—	0,012†	0,023	3,152	0,079	0,004†	0,027	2,905	0,091	—	—	—	—	—
Typ (chorzy na cukrzycę/bez cukrzycy)	55/75	—	0,003†	—	—	—	< 0,0001†	—	—	—	—	—	—	—	—
Czas trwania cukrzycy (lata)	14,2 ± 5,7	0,326	0,0003†	—	—	0,417	< 0,0001†	0,002	5,400	0,022†	—	—	—	—	—
BMI [kg/m ²]	21,6 ± 2,8	0,189	0,044†	—	—	0,279	0,003†	—	—	—	—	—	—	—	—
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	116 ± 11	0,284	0,002†	—	—	0,303	0,001†	—	—	—	—	—	—	—	—
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	71 ± 8,4	0,315	0,0007†	0,002	6,661	0,011†	< 0,0001†	0,002	4,361	0,039†	—	—	—	—	—
Palenie tytoniu (tak/nie)	21/109	—	0,018†	—	—	—	0,034†	0,031	2,462	0,120	—	—	—	—	—
HbA _{1c} (%)	6,5 ± 2,0	0,165	0,115	—	—	0,236	0,026†	—	—	—	—	—	—	—	—
Cholesterol całkowity [mmol/l]	4,3 ± 0,8	0,016	0,871	—	—	0,038	0,692	—	—	—	—	—	—	—	—
Triglicerydy [mmol/l]	0,75 ± 0,29	0,130	0,205	—	—	0,192	0,060	—	—	—	—	—	—	—	—
Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]	1,60 ± 0,36	-0,159	0,121	—	—	-0,177	0,085	—	—	—	—	—	—	—	—
Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]	1,99 ± 0,52	-0,074	0,520	—	—	-0,125	0,274	—	—	—	—	—	—	—	—
Kreatynina [μmol/l]	69,8 ± 16,7	0,304	0,004†	—	—	0,374	0,0003†	—	—	—	—	—	—	—	—
Kwas moczowy [μmol/l]	254 ± 77	0,173	0,132	—	—	0,051	0,660	—	—	—	—	—	—	—	—
AER [mg/g Cr]	13,6 ± 31	0,181	0,134	—	—	0,128	0,289	—	—	—	—	—	—	—	—
Fibrynogen [g/l]	2,11 ± 0,44	0,107	0,356	—	—	0,233	0,413	—	—	—	—	—	—	—	—
log hs-CRP [mg/l]	0,33 ± 0,33	0,339	0,0003†	0,046	10,02	0,002†	< 0,0001†	0,041	5,347	0,023†	—	—	—	—	—
R ²	0,19 (0,05–1,47)	—	—	0,203	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Dane przedstawiono jako średnie ± odchylenie standardowe (SD) i/lub jako mediany (zakres). *Jednoczynnikowe współczynniki korelacji Pearsona. Przeprowadzono wielostopniową analizę regresji. Płeć: mężczyźni = 1, kobiety = 0; palenie tytoniu: tak = 1, nie = 0; chorzy na cukrzycę typu 1 = 1, osoby bez cukrzycy = 0; †p < 0,05; IMT — błona wewnętrzna i środkowa

Wnioski

Badanie to jako pierwsze wykazało, że u młodych chorych na cukrzycę typu 1 podwyższone stężenie hs-CRP dodatnio koreluje ze wzrostem średniego i maksymalnego nasilenia miażdżycy tętnic szyjnych (średnia i maksymalna IMT). Ponadto stężenie hs-CRP wykazywało również dodatnią zależność z maksymalną IMT tętnic szyjnych u osób bez cukrzycy. Wieloczynnikowa analiza regresji, oceniająca maksymalną IMT w połączonej grupie chorych na cukrzycę i bez cukrzycy, potwierdziła powyższe obserwacje. Stężenie hs-CRP okazało się głównym czynnikiem ryzyka wpływającym na maksymalną IMT w obu grupach, bez względu na występowanie cukrzycy typu 1, czas jej trwania, płeć, BMI, rozkurczone ciśnienie tętnicze oraz wiek.

W ostatnich doniesieniach Schalkwijk i wsp. [17] stwierdzili podwyższone stężenia hs-CRP u chorych na cukrzycę typu 1 w wieku powyżej 30 lat. Kilpatrick i wsp. [18] potwierdzili te obserwacje oraz zauważyli, że u 6 pacjentów z chorobą wieńcową stężenie hs-CRP było wyraźnie większe niż u osób bez choroby wieńcowej. W przedstawionym badaniu poddano ocenie występowanie miażdżycy tętnic szyjnych u chorych na cukrzycę typu 1 i jednoznacznie wykazano, że podwyższone stężenie hs-CRP koreluje ze wzrostem wartości maksymalnej i średniej IMT u chorych na cukrzycę typu 1.

Stwierdzono, że stężenie hs-CRP, będące wskaźnikiem białek ostrej fazy, jest większe u młodych chorych na cukrzycę typu 1 niż u osób bez cukrzycy. W badaniach prowadzonych u ludzi obserwowano podwyższone stężenia białek ostrej fazy u chorych na cukrzycę typu 2 [15, 16], jak również u dorosłych chorych na cukrzycę typu 1 [17, 18]. Kilka mechanizmów może tłumaczyć rozwój przewlekłego procesu zapalnego o niewielkim nasileniu w cukrzycy. W stanach hiperglikemii wzrasta stężenie produktów końcowych zaawansowanej glikacji. Wykazano, iż aktywują one makrofagi, zwiększają stres oksydacyjny oraz nasilają syntezę interleukiny 1, interleukiny 6 oraz czynnika martwicy nowotworów, powodując wzrost wytwarzania CRP [25]. Wzrost stężenia CRP mogą również wywoływać cytokiny pochodzące z tkanki tłuszczowej [26, 27]. W prezentowanym badaniu stwierdzono wyraźną zależność pomiędzy BMI a stężeniem hs-CRP, jak również pomiędzy czasem trwania cukrzycy a hs-CRP (dane nieprzedstawione). Schalkwijk i wsp. [17] oraz Frohlich i wsp. [27] także wykazali dodatnią korelację pomiędzy BMI a stężeniem hs-CRP. Jednakże rola tkanki tłuszczowej, jako ewentualnej przyczyny przewlekłego pro-

cesu zapalnego u młodych chorych na cukrzycę typu 1, wymaga dalszych badań.

Tylko nieliczne próby oceniały związek pomiędzy stężeniem CRP a rozwojem miażdżycy tętnic szyjnych u osób starszych [14, 28]. Jedno z przeprowadzonych w przeszłości badań przekrojowych wykazało istnienie takiego związku, jednak wieloczynnikowa analiza regresji nie potwierdziła tej zależności [14]. Ponadto Folsom i wsp. [28] obserwowali słabą korelację pomiędzy stężeniem hs-CRP a IMT w tętnicach szyjnych. W powyższych badaniach uczestniczyły osoby starsze, u których często występowały liczne czynniki ryzyka, w tym: otyłość, hiperlipidemia oraz nadciśnienie tętnicze.

W badaniu przedstawionym w niniejszym artykule badana grupa obejmowała osoby młode bez dodatkowych czynników ryzyka, z wyjątkiem hiperglikemii. Dlatego też wydaje się, iż u młodych osób niewielki, lecz wyraźny wzrost stężenia hs-CRP może wpływać na wczesną fazę miażdżycy tętnic szyjnych.

W prezentowanym badaniu stężenie hs-CRP u chorych na cukrzycę typu 1 wykazywało korelację zarówno ze średnią, jak i maksymalną IMT. U osób bez cukrzycy stwierdzono zależność pomiędzy hs-CRP a maksymalną IMT, lecz nie obserwowano jej w przypadku średniej IMT. Średnią IMT obliczano jako wartość średnią z pomiaru w miejscu o największej grubości (maksymalna IMT) oraz pomiarów w dwóch sąsiednich miejscach (zlokalizowanych w odległości 1 cm od miejsca maksymalnej IMT). Stąd też ogniskowa zmiana miażdżycowa, taka jak pojedyncze pasmo tłuszczowe, zwiększa maksymalną IMT, może jednak nie wpływać istotnie na średnią IMT.

Badanie to wyraźnie wykazało, że u młodych chorych na cukrzycę zwiększone stężenie hs-CRP koreluje z wczesną fazą rozwoju miażdżycy tętnic szyjnych. Dlatego też proces zapalny o niewielkim nasileniu może być czynnikiem ryzyka, zwłaszcza u młodych osób chorych na cukrzycę typu 1. W celu pełnej oceny tego założenia konieczne jest przeprowadzenie badań prospektywnych.

PIŚMIENNICTWO

1. Garcia M.J., McNamara P.M., Gordon T., Kannel W.B.: Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population: sixteen year follow-up study. *Diabetes* 1974; 23: 105–111.
2. Laing S.P., Swerdlow A.J., Slater S.D. i wsp.: The British Diabetic Association Cohort Study II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 1999; 16: 466–471.
3. Pignoli P., Tremoli E., Poli A., Oreste P., Paoletti R.: Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399–1406.

4. Pignoli P., Longo T.: Evaluation of atherosclerosis with B-mode ultrasound imaging. *J. Nucl. Med. Allied. Sci.* 1988; 32: 166–173.
5. Hodis H.N., Mack W.J., LaBree L. i wsp.: The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128: 262–269.
6. O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A., Manolio T.A., Burke G.L., Wolfson S.K. Jr.: Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 14–22.
7. Yamasaki Y., Kawamori R., Matsushima H. i wsp.: Atherosclerosis in carotid artery of young IDDM patients monitored by ultrasound high-resolution B-mode imaging. *Diabetes* 1994; 43: 634–639.
8. Peppas-Patrikiou M., Scordili M., Antoniou A., Giannaki M., Dracopoulou M., Dacou-Voutetakis C.: Carotid atherosclerosis in adolescents and young adults with IDDM: relation to urinary endothelin, albumin, free cortisol, and other factors. *Diabetes Care* 1998; 21: 1004–1007.
9. Frost D., Beischer W.: Determinants of carotid artery wall thickening in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 1998; 15: 851–857.
10. Ross R.: Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 115–126.
11. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J., Tracy R.P., Hennekens C.H.: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 973–979.
12. Koenig W., Sund M., Frohlich M. i wsp.: C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99: 237–242.
13. Rifai N., Ridker P.M.: High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin. Chem.* 2001; 47: 403–411.
14. Hashimoto H., Kitagawa K., Hougaku H. i wsp.: C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation* 2001; 104: 63–67.
15. Pickup J.C., Mattock M.B., Chusney G.D., Burt D.: NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin 6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997; 40: 1286–1292.
16. Pradhan A.D., Manson J.E., Rifai N., Buring J.E., Ridker P.M.: C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286: 327–334.
17. Schalkwijk C.G., Poland D.C., van Dijk W. i wsp.: Plasma concentration of C-reactive protein is increased in type I diabetic patients without clinical macroangiopathy and correlates with markers of endothelial dysfunction: evidence for chronic inflammation. *Diabetologia* 1999; 42: 351–357.
18. Kilpatrick E.S., Keevil B.G., Jagger C., Spooner R.J., Small M.: Determinants of raised C-reactive protein concentration in type 1 diabetes. *Q. J. Med.* 2000; 93: 231–236.
19. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S.: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 1972; 18: 499–502.
20. Rifai N., Tracy R.P., Ridker P.M.: Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin. Chem.* 1999; 45: 2136–2141.
21. Kawamori R., Yamasaki Y., Matsushima H. i wsp.: Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients: ultrasound high-resolution B-mode imaging on carotid arteries. *Diabetes Care* 1992; 15: 1290–1294.
22. Yamasaki Y., Kawamori R., Matsushima H. i wsp.: Asymptomatic hyperglycaemia is associated with increased intimal plus medial thickness of the carotid artery. *Diabetologia* 1995; 38: 585–591.
23. Kodama M., Yamasaki Y., Sakamoto K. i wsp.: Antiplatelet drugs attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Thromb. Res.* 2000; 97: 239–245.
24. Yamasaki Y., Kodama M., Nishizawa H. i wsp.: Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects: predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease. *Diabetes Care* 2000; 23: 1310–1315.
25. Vlassara H., Brownlee M., Manogue K.R., Dinarello C.A., Pasagian A.: Cachectin/TNF and IL-1 induced by glucose-modified proteins: role in normal tissue remodeling. *Science* 1988; 240: 1546–1548.
26. Hotamisligil G.S., Arner P., Caro J.F., Atkinson R.L., Spiegelman B.M.: Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 1995; 95: 2409–2415.
27. Frohlich M., Imhof A., Berg G. i wsp.: Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1835–1839.
28. Folsom A.R., Pankow J.S., Tracy R.P., Arnett D.K., Peacock J.M., Hong Y., Djousse L., Eckfeldt J.H.: Association of C-reactive protein with markers of prevalent atherosclerotic disease. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88: 112–117.