

Artur Chodkowski¹, Katarzyna Nabrdalik¹, Hanna Kwiendacz¹, Andrzej Tomasik²,
Wojciech Bartman³, Janusz Gumprecht¹

¹Katedra Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze

²II Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze

³Klinika Neurologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze

Związek pentraksyny 3 z retinopatią w odniesieniu do miażdżycy tętnic szyjnych oraz skurczowej i rozkurczowej funkcji serca u chorych na cukrzycę typu 2 — badanie pilotażowe

Pentraxin 3 and retinopathy among type 2 diabetic patients in relation to carotid atherosclerosis and systolic and diastolic cardiac function — a pilot study

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Chodkowski A, Nabrdalik K, Kwiendacz H, Tomasik A, Bartman W, Gumprecht J. Pentraxin 3 and retinopathy among type 2 diabetic patients in relation to carotid atherosclerosis and systolic and diastolic cardiac function — a pilot study. *Clin Diabetol* 2018; 7, 4: 196–202. DOI: 10.5603/DK.2018.0016.

Należy cytować wersję pierwotną.

STRESZCZENIE

Wstęp. Retinopatia cukrzycowa jest główną przyczyną utraty wzroku na całym świecie, a jej występowanie szacuje się na 35,4%. W kilku badaniach udowodniono, że przewlekły stan zapalny o niewielkim nasileniu może brać udział w patogenezie retinopatii cukrzycowej. Niektóre z nich wskazują, że retinopatia cukrzycowa może być związana z powikłaniami makroangiopatycznymi, co stanowi podłoże koncepcji „*common soil*” cukrzycowych powikłań mikro- i makronaczyniowych. Celem badania była ocena związku stężenia pentraksyny 3 (PTX3), biomarkera procesów zapalnych, z występowaniem retinopatii cukrzycowej w powiąza-

niu z obecnością miażdżycy w tętnicach szyjnych oraz skurczową i rozkurczową funkcją serca.

Materiał i metody. Do badania zakwalifikowano 43 pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2 i podzielono na dwie grupy w zależności od obecności bądź braku retinopatii cukrzycowej. Dokonano pomiarów antropometrycznych, oznaczeń wybranych parametrów biochemicznych oraz przeprowadzono badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych oraz serca. **Wyniki.** Nie wykazano bezpośredniego związku stężenia PTX3 z obecnością retinopatii cukrzycowej, jednak ujawniono istotny związek pomiędzy stężeniem PTX3 a odsetkiem HbA_{1c}, wiekiem i IMT (*intima media thickness*) tętnic szyjnych w grupie pacjentów z retinopatią cukrzycową.

Wnioski. Bardzo istotne wydaje się prowadzenie dalszych, większych badań nad biomarkerami zapalnymi, takimi jak na przykład PTX3, oraz powikłaniami mikro- i makronaczyniowymi cukrzycy w celu zidentyfikowania pacjentów szczególnego ryzyka i wczesnego zastosowania skutecznego leczenia.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, retinopatia cukrzycowa, pentraksyna 3

Adres do korespondencji:

dr n. med. Katarzyna Nabrdalik

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii
Śląski Uniwersytet Medyczny

Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze
ul. 3 Maja 13–15, 41–800 Zabrze

Tel.: +48 32 37 04 415

e-mail: knabrdalik@yahoo.com

Nadesłano: 18.08.2018

Przyjęto do druku: 22.08.2018

ABSTRACT

Introduction. Diabetic retinopathy (DR) is the leading cause of vision loss worldwide. Global prevalence of any diabetic retinopathy is assessed to be 35.4%. Several studies proved that chronic low-grade inflammation may be involved in the pathogenesis of DR. Some studies indicate that macroangiopathic diabetic complications may be associated with microangiopathic ones that is why a "common soil" mechanism of diabetic micro- and macroangiopathy has been proposed. The aim of this study was to evaluate the association of pentraxin 3 (PTX3), an inflammation's biomarker, with diabetic retinopathy in relation to atherosclerosis in carotid arteries and systolic and diastolic cardiac function.

Material and methods. 43 eligible patients with type 2 diabetes were enrolled into the study and divided into two groups on the basis of presence or lack of retinopathy. Anthropometric, biochemical and carotid as well as cardiac ultrasound parameters were analyzed.

Results. There was no direct association between PTX3 concentration and the presence of diabetic retinopathy, but there was a significant correlation between PTX3 and HbA_{1c} value, age and IMT (intima media thickness) in carotid arteries among patients with diabetic retinopathy.

Conclusions. There is a great need for further, larger, studies on inflammatory biomarkers such as PTX3 and micro and macrovascular complications of diabetes mellitus in order to detect predisposed patients early enough to implement early therapeutic intervention of this complication.

Key words: diabetes type 2, diabetic retinopathy, pentraxin 3

Wstęp

Cukrzyca typu 2 jest istotnym problemem systemów opieki zdrowotnej ze względu na to, że dotyczy dużej liczby chorych oraz prowadzi do rozwoju powikłań mikro- i makronaczyniowych, które mogą być przyczyną niepełnosprawności oraz przedwczesnego zgonu [1–3]. Mimo że w ciągu ostatnich 20 lat powszechnie dostępne stały się nowe leki przeciwcukrzycowe, takie jak analogi insuliny, leki inkretynowe [analogi glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*)], inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) oraz gliflozyny [inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2, *sodium-glucose transport protein 2*)], u prawie połowy chorych stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) wykracza poza docelowe wartości, co powoduje zwiększone ryzyko rozwoju powikłań cukrzycy [3].

Jednym z mikronaczyniowych powikłań cukrzycy jest retinopatia cukrzycowa stanowiąca najczęstszą możliwą do uniknięcia przyczynę utraty wzroku na świecie [4]. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych retinopatia cukrzycowa dotyczy 40% chorych na cukrzycę typu 2, a dane z innych krajów są podobne [5]. Retinopatia powstaje w związku z miażdżycą drobnych naczyń krwionośnych zaopatrujących siatkówkę oka, a jej patogeneza, podobnie jak pozostałych powikłań cukrzycy, jest skomplikowana [6]. Od czasu przedstawienia przez DeFronzo koncepcji „złowieszczego oktetu” (*ominous octet*) [7] poczyniono w badaniach nowe obserwacje i obecnie wiadomo, że przewlekły stan zapalny o niewielkim nasileniu, a tym samym aktywacja układu immunologicznego, jest ważnym czynnikiem w patogenezie cukrzycy typu 2 [8]. Nie tylko przewlekła hiperglikemia, ale także rozwój miejscowego stanu zapalnego związany jest z dysfunkcją śródbłonna i rozwojem mikro- i makroangiopatii. Początkowo rozwój powikłań bywa bezobjawowy, odbywa się stopniowo i we wczesnym stadium ma charakter łagodny, przez co może zostać wykryty głównie w czasie badań przesiewowych [9]. Co drugi chory na cukrzycę typu 2 nie wie o swojej chorobie [10], a niektóre osoby z niezdiagnozowaną cukrzycą mogą już mieć zaawansowane powikłania tej choroby. Nierzadko zdarza się również, że u chorych, u których wcześniej rozpoznano cukrzycę, powikłania zostają wykryte późno, w zaawansowanym stadium. W związku z rozpowszechnieniem cukrzycy typu 2 potrzebne są badania nad metodami wczesnego wykrywania tej choroby i jej powikłań oraz nad rozwiązaniami pozwalającymi wytypować grupy chorych najbardziej narażonych na rozwój powikłań cukrzycy. Uważa się, że można wykorzystać w tym celu biomarkery, dlatego prowadzone są badania nad markerami rozwoju powikłań mikro- i makronaczyniowych. Opisano już i wystandaryzowano wiele biomarkerów stosowanych w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego, należą do nich stężenia niektórych lipidów, troponin lub białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) [11, 12], jednak nieznanne są markery powikłań mikronaczyniowych. Postuluje się, że markerem ryzyka sercowo-naczyniowego może być pentraksyna 3 (PTX3) [13]. Pentraksyny, tak jak CRP, są białkami ostrej fazy i stanowią główny składnik nieswoistej odpowiedzi immunologicznej [14, 15]. Pentraksyna 3 wiąże składnik C1q dopełniacza i usuwa z organizmu kompleksy immunologiczne na drodze jego aktywacji klasycznej [16]. Stanowi również receptor dla cząstek określanych jako wzorce molekularne związane z patogenami (PAMP, *patogen associated molecular patherns*). Uczestniczą one w różnych fazach reakcji zapalnej, a ich wydzielanie jest powodowane przez

cytokiny. Biorą one udział w rozpoznawaniu patogenów i uszkodzonych komórek własnych [17]. Należy również zaznaczyć, że PTX3 znana jest również jako TSG-14 [*tumor necrosis factor (TNF)-stimulated gene 14*] lub TNFAIP-5 (*tumor necrosis factor alpha-induced protein 5*) i produkowana jest przede wszystkim przez komórki śródbłonna naczyń, fibroblasty, mieloidalne komórki dendrytyczne, makrofagi, monocyty, adipocyty, komórki błony maziowej, chondrocyty, komórki nabłonka nerek i komórki mięśni gładkich naczyń. Produkcja tego białka zachodzi pod wpływem mediatorów, takich jak interleukina 1 beta (IL1 β), czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF α , *tumor necrosis factor alfa*), lipopolisacharydy (LPS), a także lipoproteiny oxy-LDL [18]. Pentraksyna 3 uczestniczy zatem w rozwoju stanu zapalnego, który zgodnie z obowiązującymi teoriami jest jednym z czynników w patogenezie miażdżycy. Niektóre badania wskazują, że makronaczyniowe powikłania cukrzycy mogą się wiązać z powikłaniami mikronaczyniowymi. Opierając się na tych badaniach, przedstawiono hipotezę „*common soil*”, czyli wspólnego podłoża w mechanizmie rozwoju mikro- i makroangiopatii cukrzycowej. Mając tę hipotezę na uwadze, autorzy niniejszego badania podjęli się oceny zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych oraz czynności skurczowej i rozkurczowej serca u chorych z retinopatią cukrzycową. Retinopatia cukrzycowa jest jednym z powikłań mikronaczyniowych, w którym rola PTX3 jest wciąż poznawana, jednak istnieją doniesienia o jej potencjalnym związku z występowaniem i nasileniem retinopatii cukrzycowej [19, 20].

Autorzy przeprowadzili wcześniej badania nad związkiem osoczowego stężenia PTX3 z miażdżycą tętnic szyjnych, funkcją skurczową i rozkurczową lewej komory serca i wyrównaniem cukrzycy u chorych na cukrzycę typu 2 w porównaniu z osobami bez zaburzeń metabolizmu glukozy [21]. W niniejszym badaniu, które jest kontynuacją wcześniejszych prac, oceniano zmienne biochemiczne i ultrasonograficzne odnoszono do grupy osób chorujących na cukrzycę obciążonych lub nieobciążonych retinopatią cukrzycową.

Materiał i metody

Badaniem objęto grupę 43 osób rasy kaukaskiej, chorych na cukrzycę typu 2, którzy kolejno zgłaszali się do Przyklinicznej Poradni Diabetologicznej Kliniki Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii w Zabrze. Badane osoby podzielono na dwie grupy ze względu na obecność retinopatii cukrzycowej lub jej brak. Dane antropometryczne i kliniczne pochodziły z dokumentacji medycznej pacjentów leczonych w Poradni Diabetologicznej i obejmowały między innymi badanie dna oka wykonane w ciągu ostatnich

3 miesięcy przed dniem kwalifikacji do badania oraz informacje dotyczące obecności neuropatii obwodowej i nefropatii. Nefropatię cukrzycową definiowano jako przewlekłe (ponad 3 miesiące) zwiększone wydalanie albumin z moczem i/lub jawną proteinurię i/lub zmniejszenie przesączania kłębuszkowego obliczonego według wzoru CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) poniżej 60 ml/min/1,73 m² przy braku innych objawów lub innych przyczyn choroby nerek. Wszyscy pacjenci wyrazili świadomą, pisemną zgodę na udział w badaniu. Kryteriami kwalifikacji do grupy I była obecność cukrzycy typu 2 oraz retinopatii. Kryterium kwalifikacji do grupy II była obecność cukrzycy typu 2 bez towarzyszącej retinopatii. Z udziału w badaniu wykluczono wszystkich chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, niewydolnością serca w klasie NYHA (New York Heart Association) III/IV, marskością wątroby i niedokrwistością, a także osoby, które przebyły jakikolwiek epizod naczyniowy (ostry zespół wieńcowy, zabieg rewaskularyzacji tętnic wieńcowych lub udar mózgu) w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed kwalifikacją do badania. Wszyscy pacjenci zostali poddani badaniu ultrasonograficznemu tętnic szyjnych oraz przezklatkowemu badaniu echokardiograficznemu serca. Ponadto oznaczono stężenie pentraksyny 3 w osoczu krwi żyłnej, odsetek HbA_{1c}, stężenie cholesterolu i triglicerydów oraz kreatyniny, a także zmierzono wydalanie albumin z moczem. Przebieg badania i metody laboratoryjne zostały szczegółowo opisane we wcześniejszej publikacji [21]. Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono w programie STATISTICA 12.5 (StatSoft, Kraków, Polska). Zmienne jakościowe przedstawiono jako liczby bezwzględne lub odsetki. Do analizy danych wykorzystano następujące testy: test χ^2 , test t-Studenta, test U Manna-Whitneya oraz test Kruskala-Wallisa, w zależności od potrzeb. Zmienne ilościowe korelowano i wynik przedstawiono za pomocą współczynnika korelacji rang Spearmana. Za istotne statystycznie uznano wyniki testów, w przypadku których wartość p wynosiła < 0,05.

Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z Deklaracją Helsińską i zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną Śląskiego Uniwersytetu Medycznego.

Wyniki

Charakterystykę demograficzną i kliniczną badanej grupy przedstawiono w tabeli 1. Pacjenci z grupy I (z retinopatią cukrzycową) istotnie częściej charakteryzowali się długim czasem trwania cukrzycy (przyjętym jako czas trwania choroby przekraczający 10 lat), a także istotnie częściej i dłużej chorowali na nadciśnienie tętnicze niż osoby z grupy II (bez retinopatii cukrzycowej). U ponad 90% osób z retinopatią stwierdzono równoczesne występowanie innych powikłań,

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy chorych. Dane przedstawiono jako średnia \pm odchylenie standardowe oraz odsetek badanych osób

Zmienna	Grupa I	Grupa II	Statystyka
Badani, n = 100%	11 (25,58%)	32 (74,42%)	–
Kobiety; n (%)	3 (27,27%)	17 (53,13%)	χ^2 Pearsona = 2,27; p = 0,87
Mężczyźni; n (%)	8 (72,73%)	15 (46,87%)	
Wiek (lata)	62,63 \pm 4,97	62,25 \pm 9,85	p = 0,64
BMI [kg/m ²]	25,76 \pm 2,89	27,38 \pm 3,00	p = 0,05
Czas trwania cukrzycy (lata)	11,18 \pm 2,48	5,78 \pm 3,62	p = 0,001
Cukrzyca powyżej 10 lat	90,91% (n = 10)	28,13% (n = 9)	χ^2 Pearsona = 14,3; p = 0,001
Nadciśnienie tętnicze	81,81% (n = 9)	43,75% (n = 14)	χ^2 Pearsona = 5,11; p = 0,02
Czas trwania nadciśnienia (lata)	10,64 \pm 2,87	6,69 \pm 3,61	p = 0,001
Ostry zespół wieńcowy	63,64% (n = 7)	6,25% (n = 2)	p = 0,001
Pomostowanie aortalno-wieńcowe	27,27% (n = 3)	3,13% (n = 1)	p = 0,44
Udar mózgu	36,36% (n = 4)	0% (n = 0)	p = 0,88
Blaszka miażdżycowa w tętnicy szyjnej w badaniu USG	45,45% (n = 5)	25% (n = 8)	p = 0,57
Neuropatia cukrzycowa	90,91% (n = 10)	6,25% (n = 2)	p = 0,03
Nefropatia	90,91% (n = 10)	0% (n = 0)	p = 0,88
Powikłania makronaczyniowe	90,91% (n = 10)	34,37% (n = 11)	p = 0,01
Stężenie pentraksyny 3 w osoczu [ng/ml]	1,01 \pm 0,87	1,31 \pm 0,64	p = 0,054
Albuminuria [mg/g]	20,21 \pm 13,61	29,62 \pm 11,24	p = 0,05
eGFR [ml/min /1,73 m ²]	83,5 \pm 20,68	71,56 \pm 19,10	p = 0,06
HbA _{1c} (%)	6,02 \pm 0,75	6,4 \pm 0,92	p = 0,21

Grupa I — chorzy z retinopatią; grupa II — chorzy bez retinopatii; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacunkowa filtracja kłębuszkowa; HbA_{1c} (*glycated hemoglobin*) — hemoglobina glikowana

takich jak powikłania makronaczyniowe, neuropatia cukrzycowa i nefropatia cukrzycowa. W grupie pacjentów z retinopatią stwierdzono niższe stężenie PTX3, ale nie było ono istotne statystycznie (tab. 1, p = 0,054). Ponadto w grupie I wykazano niższe odsetki HbA_{1c} (p = 0,21), gorsze parametry przepływu oraz większe wartości grubości IMT w tętnicach szyjnych (CCA IMT av p = 0,13; CCA IMT max p = 0,33; ICA MV p = 0,24; ICA PI p = 0,8; ICA RI p = 0,51 — objaśnienia wszystkich akronimów znajdują się pod tabelą 2), jednak był to tylko trend, a nie wykazano istotności statystycznej. W grupie I (z retinopatią) stwierdzono istotnie niższe wartości frakcji wyrzutowej (EF, *ejection fraction*) lewej komory (p = 0,014) oraz gorszą funkcję rozkurczową lewej komory wyrażoną stosunkiem E'/A' (p = 0,001) niż w grupie II (bez retinopatii) (tab. 2).

W obu grupach stwierdzono istotną statystycznie korelację stężenia PTX3 z wiekiem pacjentów (tab. 3, p = 0,005). Wysoką korelację stwierdzono również dla stężenia PTX3 z odsetkiem HbA_{1c} w grupie pacjentów z retinopatią (p = 0,004). Ponadto stężenie PTX3 silnie korelowało z czasem trwania nadciśnienia tętniczego (p = 0,001).

Stężenie PTX3 nie różniło się istotnie statystycznie w zależności od obecności istotnej blaszki miażdżycowej

w tętnicach szyjnych ani w grupie osób z retinopatią, ani u osób bez retinopatii (tab. 4). Stężenie PTX3 również nie różniło się istotnie statystycznie w zależności od prawidłowej lub upośledzonej funkcji skurczowej lub rozkurczowej lewej komory w dwóch opisywanych grupach (tab. 4). W grupie osób z retinopatią stężenie PTX3 w osoczu istotnie statystycznie korelowało z maksymalną (p = 0,002) i średnią (p = 0,001) grubością IMT (*intima-media thickness*) w tętnicy szyjnej wspólnej (tab. 5).

Dyskusja

Powikłania cukrzycy mogą być obecne na początku choroby, jednak ryzyko ich wystąpienia zwiększa się z czasem [22]. Większość uczestników badania chorowała na cukrzycę od ponad 10 lat, dlatego można założyć, że są bardziej zagrożeni powikłaniami cukrzycy. Do najczęstszych powikłań należały neuropatia, nefropatia i powikłania makronaczyniowe. U ponad 90% chorych z retinopatią cukrzycową występowały również powikłania makronaczyniowe, co jest zgodne z teorią „*common soil*” dotyczącą powikłań naczyniowych cukrzycy. Wspomniane zjawisko opisano w pracy Bartmana i wsp. na przykładzie wykazanego związku między wskaźnikiem *plaque score* a powikłaniami mikronaczyniowymi [23].

Tabela 2. Wyniki USG tętnic szyjnych i ultrasonokardiografii. Dane przedstawiono jako średnia \pm odchylenie standardowe

Zmienna	Grupa I	Grupa II	Statystyka
CCA IMT av [mm]	0,81 \pm 0,24	0,67 \pm 0,11	p = 0,13
CCA IMT max [mm]	1,10 \pm 0,26	0,98 \pm 0,16	p = 0,33
ICA MV [cm/s]	35,33 \pm 10,2	30,54 \pm 7,3	p = 0,24
ICA PI (indeks pulsacyjności)	1,05 \pm 0,21	1,04 \pm 0,34	p = 0,80
ICA RI (indeks oporowy)	0,67 \pm 0,10	0,72 \pm 0,32	p = 0,51
EF (%)	47,7 \pm 12,9	55,84 \pm 5,9	p = 0,014
E/A	0,99 \pm 0,25	1,08 \pm 0,20	p = 0,63
E'/A'	0,93 \pm 0,2	1,06 \pm 0,18	p = 0,001

CCA (IMT) av [common carotid artery (intima-media thickness) average] — średnia grubość kompleksu błona środkowa-błona wewnętrzna (intima-media) tętnicy szyjnej wspólnej; CCA (IMT) max [common carotid artery (intima-media thickness) maximum] — maksymalna grubość kompleksu błona środkowa-śródbłonek (intima-media) tętnicy szyjnej wspólnej; ICA (MV) [internal carotid artery (mean velocity)] — średnia prędkość przepływu w tętnicy szyjnej wewnętrznej; ICA (PI) [internal carotid artery (pulsatility index)] — indeks pulsacyjności dla tętnicy szyjnej wewnętrznej; ICA (RI) [internal carotid artery (resistance index)] — wskaźnik oporowy dla tętnicy szyjnej wewnętrznej; EF (ejection fraction) — frakcja wyrzutowa; E/A — stosunek maksymalnej prędkości fali wczesnorozkurczowego do fali późnorozkurczowego napływu mitralnego

Tabela 3. Korelacje stężenia PTX3 z wybranymi zmiennymi ilościowymi. Dane przedstawiono jako korelacje R Spearmana

	Grupa I	Grupa II
Wiek	0,61*	0,33*
HbA _{1c}	0,53*	0,18
BMI	-0,44	-0,08
eGFR	-0,13	-0,24
Czas trwania cukrzycy	0,33	-0,19
Czas trwania nadciśnienia	0,58*	0,08

*p < 0,05; BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała; eGFR (estimated glomerular filtration rate) — szacunkowa filtracja kłębuszkowa; HbA_{1c} (glycated hemoglobin) — hemoglobina glikowana

Związek retinopatii z czasem trwania cukrzycy jest oczywisty, natomiast na uwagę zasługuje doniesienie, że podobnie jak w innych chorobach narządu wzroku retinopatia związana jest z wiekiem i przewlekłe trwającym stanem zapalnym [24–26]. Zatem korelowanie stężenia PTX3, czyli biomarkera stanu zapalnego, z występowaniem retinopatii jest zasadne. W publikowanej analizie stężenie PTX3 było niższe w grupie osób z retinopatią, ale nie osiągnęło istotności statystycznej przyjętej w metodyce, po wykonaniu transformacji logarytmicznej prezentowanych stężeń PTX3 również nie uzyskano istotności statystycznej. Potencjalnie PTX3 zdaje się mieć związek z występowaniem retinopatii,

Tabela 4. Porównanie stężenia PTX3 w zależności od obecności miażdżycy tętnic szyjnych oraz funkcji serca w echokardiografii. Dane przedstawiono jako odsetek procentowy \pm odchylenie standardowe

Zmienna	Cecha	Grupa I	Grupa II
PTX3 [ng/ml]	Obecna miażdżycza tętnic szyjnych	1,53 \pm 0,41	1,05 \pm 0,95
	Brak	1,13 \pm 0,77	1,26 \pm 0,55
Istotność statystyczna		p = 0,07	p = 0,12
PTX3 [ng/ml]	Prawidłowa EF	1,18 \pm 0,42	0,94 \pm 0,61
	Upośledzona EF	1,42 \pm 0,8	1,66 \pm 1,39
Istotność statystyczna		p = 0,22	p = 0,08
PTX3 [ng/ml]	Norma napływu mitralnego E/A	1,06 \pm 0,81	0,91 \pm 0,63
	Upośledzona relaksacja lewej komory	1,52 \pm 0,45	1,38 \pm 1,09
Istotność statystyczna		p = 0,051	p = 0,061
PTX3 [ng/ml]	Norma napływu mitralnego E'/A'	0,82 \pm 0,71	0,91 \pm 0,62
	Upośledzona relaksacja lewej komory	1,6 \pm 0,42	1,42 \pm 1,12
Istotność statystyczna		p = 0,058	p = 0,60

EF (ejection fraction) — frakcja wyrzutowa

Tabela 5. Korelacje stężeń PTX3 z pomiarami ultrasonograficznymi tętnicy szyjnych. Dane przedstawiono jako korelacje R Spearmana

	Grupa I	Grupa II
CCA IMT av [mm]	0,44*	0,19
CCA IMT max [mm]	0,42*	0,22
ICA MV [cm/s]	0,30	0,20
ICA PI (indeks pulsacyjności)	0,29	0,12
ICA RI (indeks oporowy)	0,10	0,20

*p < 0,05; CCA (IMT) av [common carotid artery (intima-media thickness) average] — średnia grubość kompleksu błona środkowa-śródbłonek (intima-media) tętnicy szyjnej wspólnej; CCA (IMT) max [common carotid artery (intima-media thickness) maximum] — maksymalna grubość kompleksu błona środkowa-śródbłonek (intima-media) tętnicy szyjnej wspólnej; ICA (MV) [internal carotid artery (mean velocity)] — średnia prędkość przepływu w tętnicy szyjnej wewnętrznej; ICA (PI) [internal carotid artery (pulsatility index)] — indeks pulsacyjności dla tętnicy szyjnej wewnętrznej; ICA (RI) [internal carotid artery (resistance index)] — wskaźnik oporowy dla tętnicy szyjnej wewnętrznej

ale niezbędne są dalsze badania kohortowe. W analizie danych koreańskich przeprowadzonej przez Yanga i wsp. można zauważyć, że w grupie pacjentów z retinopatią wartości PTX3 są wyższe ($1,82 \pm 1,77$ ng/ml) w porównaniu z osobami bez retinopatii [20].

Zgodnie z prezentowanymi wynikami PTX3 wykazuje istotny związek z wiekiem pacjentów obciążonych retinopatią. Im starszy jest pacjent z retinopatią, tym wyższe jest stężenie PTX3. Ponadto w tej samej grupie chorych zauważono wzrost PTX3 wraz ze zwiększeniem odsetka HbA_{1c} oraz czasem trwania nadciśnienia tętniczego. Co zaskakujące, u wszystkich chorych biorących udział w badaniu stwierdzono bardzo dobre wyrównanie cukrzycy (średni odsetek HbA_{1c} wyniósł $6,02 \pm 0,75$ w grupie z retinopatią i $6,4 \pm 0,92$ w grupie bez retinopatii), co może być spowodowane małą liczebnością próby oraz jednoośrodkowym charakterem badania. Ponadto w badaniu nie uwzględniono częstości epizodów hipoglikemii ani farmakoterapii, która mogłaby wpływać na wartość HbA_{1c}.

Według wiedzy autorów nie opublikowano dotąd podobnych obserwacji dotyczących chorych z retinopatią cukrzycową. W dużych badaniach populacyjnych stwierdzono, że stężenie PTX3 zwiększa się wraz z wiekiem i wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego [27–29]. Korelacje wartości PTX3 z wyrównaniem cukrzycy wykazano w dwóch mniejszych badaniach, jednak bez wątplenia są to dane wymagające większych wieloośrodkowych badań [30, 31]. Zbadana zależność PTX3 i HbA_{1c} może wskazywać na związek przewlekłej hiperglikemii i PTX3 jako markera uszkodzenia śródbłonna naczyniowego i lokalnego stanu zapalnego [32].

Zgodnie z piśmiennictwem pomiar kompleksu intima-media pozwala oszacować zaawansowanie miażdżycy oraz jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym zdarzeń sercowo-naczyniowych [33]. Obecność blaszki miażdżycowej definiuje się jako grubość kompleksu intima-media tętnicy szyjnej przekraczającą 1,5 mm [34]. W przedstawionym badaniu wykazano, że w przypadku pomiarów ultrasonograficznych średnia i maksymalna grubość kompleksu intima-media mają istotny związek ze stężeniem PTX3 w grupie osób z retinopatią cukrzycową. Stężenie PTX3 zwiększa się wraz ze wzrostem grubości IMT tętnicy szyjnej. Powyższe korelacje mają przeciętną moc statystyczną, ale pozwalają sądzić, że wraz ze wzrostem PTX3 rośnie ryzyko sercowo-naczyniowe, jak wykazano w innych badaniach populacyjnych [27–29].

Miażdżycza tętnic szyjnych jest również związana z występowaniem powikłań mikronaczyniowych [23]. W niniejszym badaniu średnie wartości CCA ITM max w grupie osób z retinopatią cukrzycową były znacznie poniżej wartości odcięcia dla obecności blaszki miażdżycowej (1,5 mm), a pomimo to i tak odnotowano istotną statystycznie korelację z PTX3. Opisywane białko ostrej fazy może zatem wykazywać związek z wczesnym stadium rozwoju miażdżycy u chorych z retinopatią cukrzycową [21]. Według wiedzy autorów ocena związku PTX3 z zaburzeniami funkcji skurczowej i rozkurczowej serca u osób z retinopatią cukrzycową dokonywana jest po raz pierwszy. W tej grupie chorych z upośledzoną relaksacją mięśnia lewej komory występuje większe niż u osób bez retinopatii stężenie PTX3, jednak nie jest to różnica istotna statystycznie. Zaburzenia funkcji rozkurczowej lewej komory są zazwyczaj stanem bezobjawowym, który prowadzi do niewydolności serca w przyszłości [35]. Ocenia się, że nawet u pacjentów z niewielką dysfunkcją rozkurczową lewej komory ryzyko zgonu w okresie 3–5 lat jest około 5-krotnie większe niż u osób z prawidłową funkcją rozkurczową [36]. Podobne zależności między PTX3 a upośledzoną funkcją rozkurczową lewej komory serca zostały opisane przez Kimurę i wsp. oraz Guo i wsp., ale u osób bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej [37, 38]. Z kolei według Matsubary i wsp. PTX3 produkowana jest w obszarze krążenia wieńcowego przez mięsień sercowy w warunkach pogarszającej się funkcji rozkurczowej lewej komory serca i jest niezależnym markerem upośledzenia funkcji rozkurczowej i występowania niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową [39, 40]. Ograniczeniem przedstawionego badania jest przede wszystkim liczebność grupy, jednak wyniki zachęcają do dalszych badań w tym obszarze.

Wnioski

Według przedstawionych wyników PTX3 nie wykazuje bezpośredniego związku z występowaniem retinopatii cukrzycowej, jednak potrzebne są dalsze badania w tym obszarze. U chorych na cukrzycę typu 2 z retinopatią cukrzycową PTX3 wykazuje z kolei związek z odsetkiem HbA_{1c}, wiekiem i IMT tętnic szyjnych. Potrzebne jest jednak przeprowadzenie dalszych badań.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

- Drakopoulou M, Toutouzias K, Michelongona A, et al. Vulnerable plaque and inflammation: potential clinical strategies. *Curr Pharm Des.* 2011; 17(37): 4190–4209, indexed in Pubmed: [22204378](#).
- Pant S, Deshmukh A, Gurumurthy GS, et al. Inflammation and atherosclerosis — revisited. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2014; 19(2): 170–178, doi: [10.1177/1074248413504994](#), indexed in Pubmed: [24177335](#).
- Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, et al. Complications of Diabetes 2017. *J Diabetes Res.* 2018; 2018: 3086167, doi: [10.1155/2018/3086167](#), indexed in Pubmed: [29713648](#).
- Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ.* 2004; 82(11): 844–851, doi: [/S0042-96862004001100009](#), indexed in Pubmed: [15640920](#).
- Hendrick AM, Gibson MV, Kulshreshtha A. Diabetic Retinopathy. *Prim Care.* 2015; 42(3): 451–464, doi: [10.1016/j.pop.2015.05.005](#), indexed in Pubmed: [26319349](#).
- Negi A, Vernon SA. An overview of the eye in diabetes. *J R Soc Med.* 2003; 96(6): 266–272, indexed in Pubmed: [12782689](#).
- DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes.* 2009; 58(4): 773–795, doi: [10.2337/db09-9028](#), indexed in Pubmed: [19336687](#).
- Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.* 2011; 11(2): 98–107, doi: [10.1038/nri2925](#), indexed in Pubmed: [21233852](#).
- Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B, et al. The long pentraxin PTX3 in vascular pathology. *Vascul Pharmacol.* 2006; 45(5): 326–330, doi: [10.1016/j.vph.2006.08.011](#), indexed in Pubmed: [17023219](#).
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. <http://www.diabetesatlas.org/>.
- Breviario F, d'Aniello EM, Golay J, et al. *J Biol Chem.* 1992; 267(31): 22190–22197. <http://www.jbc.org/content/267/31/22190>.
- Szuskiewicz-Garcia MM, Davidson JA. Cardiovascular disease in diabetes mellitus: risk factors and medical therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014; 43(1): 25–40, doi: [10.1016/j.ecl.2013.09.001](#), indexed in Pubmed: [24582090](#).
- Gewurz H, Zhang XH, Lint TF. Structure and function of the pentraxins. *Curr Opin Immunol.* 1995; 7(1): 54–64, indexed in Pubmed: [7772283](#).
- Lech M, Rommele C, Anders HJ. Pentraxins in nephrology: C-reactive protein, serum amyloid P and pentraxin-3. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28(4): 803–811, doi: [10.1093/ndt/gfs448](#), indexed in Pubmed: [23243042](#).
- Speeckaert MM, Speeckaert R, Carrero JJ, et al. Biology of human pentraxin 3 (PTX3) in acute and chronic kidney disease. *J Clin Immunol.* 2013; 33(5): 881–890, doi: [10.1007/s10875-013-9879-0](#), indexed in Pubmed: [23443958](#).
- Ghosh P, Sahoo R, Vaidya A, et al. Role of complement and complement regulatory proteins in the complications of diabetes. *Endocr Rev.* 2015; 36(3): 272–288, doi: [10.1210/er.2014-1099](#), indexed in Pubmed: [25859860](#).
- Iwasaki A, Medzhitov R, Iwasaki A, et al. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science.* 2010; 327(5963): 291–295, doi: [10.1126/science.1183021](#), indexed in Pubmed: [20075244](#).
- Bottazzi B, Garlanda C, Salvaroli G, et al. Pentraxins as a key component of innate immunity. *Curr Opin Immunol.* 2006; 18(1): 10–15, doi: [10.1016/j.coi.2005.11.009](#), indexed in Pubmed: [16343883](#).
- Zhou W, Hu W. Serum and Vitreous Pentraxin 3 Concentrations in Patients with Diabetic Retinopathy. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2016; 20(3): 149–153, doi: [10.1089/gtmb.2015.0238](#), indexed in Pubmed: [26836044](#).
- Yang HS, Woo JE, Lee SJ, et al. Elevated plasma pentraxin 3 levels are associated with development and progression of diabetic retinopathy in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55(9): 5989–5997, doi: [10.1167/iovs.14-14864](#), indexed in Pubmed: [25159210](#).
- Nabrdalik K, Chodkowski A, Bartman W, et al. Pentraxin 3 and atherosclerosis among type 2 diabetic patients. *Open Life Sciences.* 2017; 12(1): 92–98, doi: [10.1515/biol-2017-0010](#).
- Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond).* 2015; 2: 17, doi: [10.1186/s40662-015-0026-2](#), indexed in Pubmed: [26605370](#).
- Bartman W, Nabrdalik K, Kwiedacz H, et al. Association between carotid plaque score and microvascular complications of type 2 diabetes. *Pol Arch Intern Med.* 2017; 127(6): 418–422, doi: [10.20452/pamw.4024](#), indexed in Pubmed: [28508856](#).
- Massengill MT, Ahmed CM, Lewin AS, et al. Neuroinflammation in Retinitis Pigmentosa, Diabetic Retinopathy, and Age-Related Macular Degeneration: A Minireview. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1074: 185–191, doi: [10.1007/978-3-319-75402-4_23](#), indexed in Pubmed: [29721943](#).
- Gökşen D, Levent E, Kar S, et al. Serum adiponectin and hsCRP levels and non-invasive radiological methods in the early diagnosis of cardiovascular system complications in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013; 5(3): 174–181, doi: [10.4274/Jcrpe.1003](#), indexed in Pubmed: [24072086](#).
- Yu HJ, Sheu WHH, Song YM, et al. C-reactive protein and risk factors for peripheral vascular disease in subjects with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2004; 21(4): 336–341, doi: [10.1111/j.1464-5491.2004.01144.x](#), indexed in Pubmed: [15049935](#).
- Jenny NS, Arnold AM, Kuller LH, et al. Associations of pentraxin3 with cardiovascular disease and all-cause death: the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29(4): 594–599, doi: [10.1161/ATVBAHA.108.178947](#), indexed in Pubmed: [19164811](#).
- Jylhävä J, Haara A, Kähönen M, et al. Pentraxin 3 (PTX3) is associated with cardiovascular risk factors: the Health 2000 Survey. *Clin Exp Immunol.* 2011; 164(2): 211–217, doi: [10.1111/j.1365-2249.2011.04354.x](#), indexed in Pubmed: [21391986](#).
- Jenny NS, Blumenthal RS, Kronmal RA, et al. Associations of pentraxin 3 with cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Thromb Haemost.* 2014; 12(6): 999–1005, doi: [10.1111/jth.12557](#), indexed in Pubmed: [24628740](#).
- Viláhuur G, Badimon L. Biological actions of pentraxins. *Vascul Pharmacol.* 2015; 73: 38–44, doi: [10.1016/j.vph.2015.05.001](#), indexed in Pubmed: [25962566](#).
- Napoleone E. Long Pentraxin PTX3 Upregulates Tissue Factor Expression in Human Endothelial Cells: A Novel Link Between Vascular Inflammation and Clotting Activation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2002; 22(5): 782–787, doi: [10.1161/01.atv.0000012282.39306.64](#).

32. Koga S, Ikeda S, Yoshida T, et al. Elevated levels of systemic pentraxin 3 are associated with thin-cap fibroatheroma in coronary culprit lesions: assessment by optical coherence tomography and intravascular ultrasound. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013; 6(9): 945–954, doi: [10.1016/j.jcin.2013.04.024](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.04.024), indexed in Pubmed: [23954061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23954061/).
33. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, et al. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2011; 365(3): 213–221, doi: [10.1056/NEJMoa1012592](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1012592), indexed in Pubmed: [21774709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21774709/).
34. Polak JF, Szklo M, Kronmal RA, et al. The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2(2): e000087, doi: [10.1161/JAHA.113.000087](https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000087), indexed in Pubmed: [23568342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23568342/).
35. Peri G, Inrona M, Corradi D, et al. PTX3, A prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. *Circulation.* 2000; 102(6): 636–641, indexed in Pubmed: [10931803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10931803/).
36. Latini R, Maggioni AP, Peri G, et al. Lipid Assessment Trial Italian Network (LATIN) Investigators. Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2004; 110(16): 2349–2354, doi: [10.1161/01.CIR.0000145167.30987.2E](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000145167.30987.2E), indexed in Pubmed: [15477419](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15477419/).
37. Kimura S, Inagaki H, Haraguchi Go, et al. Relationships of Elevated Systemic Pentraxin-3 Levels With High-Risk Coronary Plaque Components and Impaired Myocardial Perfusion After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Elevation Acute Myocardial Infarction. *Circulation Journal.* 2014: 159–169, doi: [10.1253/circj.cj-13-0329](https://doi.org/10.1253/circj.cj-13-0329).
38. Guo R, Li Y, Wen J, et al. Elevated plasma level of pentraxin-3 predicts in-hospital and 30-day clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction who have undergone percutaneous coronary intervention. *Cardiology.* 2014; 129(3): 178–188, doi: [10.1159/000364996](https://doi.org/10.1159/000364996), indexed in Pubmed: [25323314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25323314/).
39. Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, et al. Incremental prognostic significance of the elevated levels of pentraxin 3 in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3(4), doi: [10.1161/JAHA.114.000928](https://doi.org/10.1161/JAHA.114.000928), indexed in Pubmed: [25012287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25012287/).
40. Kaess BM, Vasan RS. Heart failure: pentraxin 3 — a marker of diastolic dysfunction and HF? *Nat Rev Cardiol.* 2011; 8(5): 246–248, doi: [10.1038/nrcardio.2011.50](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2011.50), indexed in Pubmed: [21448138](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21448138/).