

Przydatność oceny wskaźnika *intima-media thickness* tętnic szyjnych w diagnostyce powikłań naczyniowych cukrzycy

Usefulness intima-media thickness of carotid arteries in diagnosis of vascular diabetic complications

Anita Rogowicz, Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz, Bogna Wierusz-Wysocka

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań

Kardiologia Pol 2008; 66: 987-991

Wstęp

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej są ważnym i stale narastającym problemem klinicznym i społecznym. Pomimo postępu w rozpoznawaniu i leczeniu cukrzycy nadal główną przyczyną zwiększonej umieralności w tej grupie osób są choroby układu sercowo-naczyniowego [1, 2]. 70% zawałów serca występujących przed 45. rokiem życia stwierdza się u chorych na cukrzycę, zwłaszcza typu 1. Niestety, w tej grupie osób chorobę niedokrwioną serca rozpoznaje się zazwyczaj dopiero w czasie wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego, niewydolności serca lub nagłego zgonu. Zwiększone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 1 ujawnia się już w 3. dekadzie życia [1]. Dotyczy to głównie osób z długim czasem trwania choroby, zwłaszcza powikłanej nefropatią cukrzycową [2]. Śmiertelność z powodu choroby sercowo-naczyniowej wśród chorych na cukrzycę do 55. roku życia sięga nawet 55%. Cukrzyca niweluje ochronną rolę płci i sprawia, że ryzyko chorób sercowo-naczyniowych jest porównywalne u kobiet i u mężczyzn [3]. Jest więc wiele argumentów przemawiających za tym, że ta grupa chorych wymaga wczesnej i szczegółowej diagnostyki, jeszcze przed ujawnieniem się objawów klinicznych miażdżycy.

Rola nieinwazyjnych badań ultrasonograficznych naczyniowych we wczesnej diagnostyce powikłań naczyniowych cukrzycy

Badania ostatnich lat wykazały, że u podstaw rozwoju powikłań naczyniowych u chorych na cukrzycę leżą zaburzenia funkcji i struktury śródbłonna. Śródbłonek stanowi mechaniczną barierę między krwią a pozostałymi warstwa-

mi ściany naczyniowej. W warunkach fizjologicznych zapewnia on utrzymanie stanu równowagi między czynnikami regulującymi napięcie ściany naczyniowej, a także pomiędzy aktywnością układu krzepnięcia i fibrylizy. Jego specyficzne właściwości zostają zaburzone w niektórych stanach patologicznych, między innymi w warunkach przewlekłej hiperglikemii. Jedną z metod rozpoznawania zaburzeń czynnościowych śródbłonna naczyniowego jest ultrasonograficzna ocena rozszerzalności naczyń (tętnicy ramiennej i udowej) związanej ze wzrostem przekrwienia reaktywnego (ang. *flow-mediated dilation*, FMD). Trwający ok. 5 min ucisk przedramienia powoduje wystąpienie przekrwienia biernego. Wywołane w ten sposób zwiększone napięcie tętnicy ramiennej prowadzi do jej rozszerzenia. Zjawisko to jest zależne od wytworzonego przez komórki śródbłonna tlenku azotu (NO) [4]. W warunkach hiperglikemii zmniejsza się biodostępność tlenku azotu. Zrozumiałe jest więc, że u młodych chorych na cukrzycę typu 1 wykazano niższy niż u dzieci zdrowych wskaźnik FMD [5]. Nieprawidłowy wskaźnik FMD stwierdzono także u osób z cukrzycą typu 1, z upośledzoną funkcją skurczową i rozkurczową serca oraz u chorych z typem 2 cukrzycy i obecnością powikłań o charakterze mikroangiopatii [6, 7]. Ponadto w badaniu angiograficznym obserwowano bardziej zaawansowane zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych u chorych z nieprawidłowym wskaźnikiem FMD, ocenianym wcześniej metodą nieinwazyjną na tętnicy ramiennej [8]. Rozszerzalność tętnicy ramiennej ulegała natomiast poprawie po uzyskaniu lepszego wyrównania metabolicznego cukrzycy [9].

Wydaje się, że upośledzenie funkcji i struktury śródbłonna naczyniowego jest pierwszym wykładnikiem rozwoju angiopatii cukrzycowej. Zapoczątkowana przez hiper-

Adres do korespondencji:

lek. med. Anita Rogowicz, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, ul. Fredry 10, 61-701 Poznań, tel.: +48 61 854 60 00, faks: +48 61 852 04 55, e-mail: anitrog@gmail.com

Praca wpłynęła: 14.05.2008. Zaakceptowana do druku: 14.05.2008.

glikemię kaskada zjawisk prowadzi do dalszej, niekorzystnej przebudowy ściany naczyniowej, z kumulacją w błonie wewnętrznej zmodyfikowanych i oksydowanych lipidów, komórek odpowiedzi zapalnej, wapnia oraz z nowotworzeniem naczyń. Do wykrywania i monitorowania pierwszych strukturalnych zmian miażdżycowych służy m.in. pomiar grubości warstwy środkowej i wewnętrznej tętnic, określany jako wskaźnik IMT (ang. *intima-media thickness*). Z klinicznego punktu widzenia najbardziej przydatny wydaje się pomiar wskaźnika IMT tętnicy szyjnej wspólniej wykonywany metodą ultrasonografii o wysokiej rozdzielczości. Wartość nieprzekraczająca 0,9 mm uznawana jest za prawidłowy wskaźnik IMT. Określona w ten sposób grubość ściany tętnicy traktowana jest jako wyznacznik początkowego stadium procesu miażdżycowego [10, 11]. Badanie to ma już ugruntowaną pozycję w standardzie rozpoznawania i monitorowania chorób o podłożu miażdżycowym, szczególnie w populacji osób dorosłych z czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca. U osób z cukrzycą wyższy wskaźnik IMT wiązał się ze zwiększonym ryzykiem zawału serca i udaru mózgu [12]. Jarvisalo i wsp. wykazali, że u młodych osób z upośledzoną w przebiegu cukrzycy funkcją śródbłonna mierzoną za pomocą wskaźnika FMD istotnie wyższy jest wskaźnik IMT [13].

Zmiany w tętnicach szyjnych a wyrównanie metaboliczne cukrzycy

Wyniki przeprowadzonych do tej pory badań nie wykazały bezpośredniej zależności między wskaźnikiem IMT tętnic szyjnych a stopniem wyrównania metabolicznego cukrzycy określanym za pomocą wartości hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) [14]. Dopiero wyniki 18-letniej obserwacji wyrównania metabolicznego osób z cukrzycą typu 1 przeprowadzonej przez Larsena i wsp. ujawniły związek między średnią wartością HbA_{1c} z tego okresu a nasileniem zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych oraz wieńcowych [15]. Sugerują one, że nieprawidłowa kontrola glikemii może mieć wpływ na ujawnienie się zmian miażdżycowych dopiero po wielu latach trwania choroby. Proces niekorzystnej przebudowy ściany naczyniowej rozpoczyna się jednak o wiele wcześniej. Hiperglikemii towarzyszy wiele zaburzeń biochemicznych i molekularnych, takich jak wzrost tworzenia końcowych produktów glikacji białek, aktywacja kinazy białkowej C, stymulacja komórek odpowiedzi zapalnej, nasilenie stresu oksydacyjnego oraz niekorzystna modyfikacja lipoprotein. W ich następstwie dochodzi do aktywacji czynników prozakrzepowych i prozapalnych, a w konsekwencji do rozwoju i progresji zmian miażdżycowych. Przy nieprawidłowej kontroli metabolicznej cukrzycy częściej występuje również nadciśnienie tętnicze, nadwaga, niekorzystny profil lipidowy czy albuminuria, uznane za klasyczne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Znaczne pogrubienie błony wewnętrznej i środkowej tętnic szyjnych stwierdzono u otyłych osób z cukrzycą i ze współistniejącym nadciśnieniem

tętniczym. Wykazano także, że wskaźnik IMT rośnie wraz z czasem trwania cukrzycy, z wyższym stężeniem cholesterolu, trójglicerydów, oksydowanych LDL (oxLDL) w surowicy oraz z większą dawką dobową insuliny [12, 13]. Badanie DCCT (*Diabetes Control and Complication Trial*) i jego kontynuacja badanie EDIC (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*) ujawniły ponadto, że wskaźnik IMT zależy od stężenia aterogennych podklas lipoprotein. Im wyższe stężenie małych, gęstych cząstek LDL (L1, L2, L3), dużych VLDL (V5, V6), IDL oraz apolipoproteiny B (Apo B), tym większa grubość błony wewnętrznej i środkowej tętnic szyjnych u chorych z typem 1 cukrzycy. Niekorzystny lipoproteinogram występował zdecydowanie częściej u osób z obecnością powikłań o charakterze mikroangiopatii niż u osób bez zmian naczyniowych [16]. Podobne zależności obserwowano również w cukrzycy typu 2. Wydaje się, że czynnikiem chroniącym przed wczesną miażdżycą tętnic w warunkach hiperglikemii jest wysokie stężenie cholesterolu HDL w surowicy. Cząsteczki tej lipoproteiny mają bowiem właściwości antyoksydacyjne i przeciwzapalne [17].

Grubość błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej a proces zapalny

W ostatnich latach dostarczono wiele dowodów potwierdzających teorię zapalną rozwoju i progresji miażdżycy oraz jej powikłań. Nieodłącznym elementem reakcji zapalnej jest nasilona produkcja białek ostrej fazy. Wykazano, że jednym z czynników ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych jest podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy. Białko C-reaktywne wpływa między innymi na syntezę i uwalnianie prozapalnych cytokin z monocytów oraz aktywuje chemotaksję tych komórek. Indukuje również nasiloną ekspresję molekuł adhezyjnych i inhibitora aktywatora 1 plazminogenu (PAI-1) na powierzchni komórek śródbłonna. W grupie chorych na cukrzycę typu 2, bez klinicznie jawnych powikłań choroby, nieleczonych farmakologicznie, z wartością HbA_{1c} mniejszą niż 6,5%, Mita i wsp. wykazali, że stężenie CRP korelowało z grubością błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej wspólnej [18]. Dzieci oraz młode osoby z cukrzycą typu 1 i z nadwagą są grupą szczególnie narażoną na wczesny rozwój chorób sercowo-naczyniowych w wieku dorosłym. W obu tych grupach, w porównaniu z ich zdrowymi rówieśnikami z prawidłową masą ciała, wykazano wyższe stężenie CRP oraz wykładniki wczesnych zmian miażdżycowych w naczyniach w postaci wzrostu wskaźnika IMT [19].

Innymi markerami reakcji zapalnej i dysfunkcji śródbłonna, którym poświęca się ostatnio wiele uwagi, są molekuły adhezyjne. Odgrywają one rolę w przyciąganiu leukocytów do ściany naczyniowej i ich pierwszym, luźnym wiązaniu ze śródbłonkiem. Zjawiska te przyczyniają się między innymi do powstawania blaszki miażdżycowej. U osób z cukrzycą typu 1 obserwowano podwyższone stę-

zenia rozpuszczalnych cząsteczek adhezyjnych sICAM, sVCAM oraz sE-selektyny w surowicy [20, 21]. Najwyższe stężenie cząsteczek adhezyjnych i selektyn stwierdzono natomiast u osób z potwierdzoną już chorobą niedokrwienną serca i miażdżycą tętnic szyjnych (IMT >1 mm). Ponadto, nawet u młodych osób z cukrzycą typu 1 wykazano bezpośrednią zależność między stężeniem w surowicy krwi E-selektyny a wskaźnikiem IMT [21, 22].

W powstawaniu blaszki miażdżycowej oraz w przebudowie ściany naczyniowej biorą udział metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej (MMPs) i ich tkankowe inhibitory (TIMPs) [23]. Stanowią one grupę enzymów proteolitycznych z rodziny endopeptydaz, których głównym zadaniem jest przebudowa strukturalna pozakomórkowej macierzy. Ekspresja i aktywacja MMPs wzrasta w warunkach stanu zapalnego, pod wpływem m.in. cytokin prozapalnych, a także hormonów i czynników wzrostu. Patologia naczyń związana jest u chorych na cukrzycę w znacznym stopniu z hipertrofią komórek mięśni gładkich, z ekspansją macierzy pozakomórkowej (ang. *extracellular matrix*, ECM), proliferacją śródbłonna i pogrubieniem błony środkowej [24]. Zmiany te wydają się ściśle powiązane z zaburzeniami w układzie metaloproteinaz. W dostępnym piśmiennictwie nie można się jednak doszukać danych na temat bezpośredniej zależności między układem metaloproteinaz a wartością wskaźnika IMT tętnic szyjnych w warunkach zaburzeń gospodarki węglowodanowej, chociaż u osób z nowo rozpoznany nadciśnieniem tętniczym, oprócz cech patologicznej przebudowy naczyń i ściany mięśnia sercowego, wykazano również wzrost stężenia TIMP-1 [25]. Fotii i wsp. stwierdzili, że postęp zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych oceniany za pomocą wskaźnika IMT był związany z określonym polimorfizmem genu MMP-9 [26]. Na podstawie innych badań sugeruje się, że podwyższone stężenie surowicy MMP-10 jest markerem początkowych zmian miażdżycowych u osób bez klinicznie jawnych cech choroby niedokrwiennej serca. Dostarczono ponadto dowodów, że stężenie tej metaloproteinazy rośnie wraz ze wzrostem grubości kompleksu *intima-media* tętnic szyjnych [27].

Grubość kompleksu *intima-media* tętnic szyjnych a makro- i mikroangiopatia cukrzycowa

Wyniki wielu badań wyraźnie wskazują, że przebudowa ściany naczyniowej tętnic szyjnych jest czułym wykładnikiem zmian toczących się w innych dużych naczyniach. Grubość kompleksu *intima-media* tętnic szyjnych ściśle koreluje bowiem z wartością wskaźnika kostka-ramię. Allison i wsp. wykazali, że najniższy wskaźnik IMT obserwuje się u osób bez uchwytnych zmian miażdżycowych w tętnicach kończyn dolnych, ze wskaźnikiem kostka-ramię powyżej 1,10 [28]. Z uwagi na potwierdzoną zależność między zmianami strukturalnymi w naczyniach szyjnych i wieńcowych, stwierdzenie w badaniu ultrasonograficz-

nym pogrubienia kompleksu *intima-media* w tętnicach szyjnych u osób z cukrzycą potwierdza celowość podjęcia dalszych badań inwazyjnych dotyczących naczyń serca. Wykrycie zmian miażdżycowych w cukrzycy, jeszcze przed ujawnieniem się objawów choroby niedokrwiennej serca czy niedokrwienia mózgu, ma szczególną wartość kliniczną [29]. Późno przeprowadzona ocena angiograficzna ujawnia zazwyczaj zaawansowane wieloodcinkowe zmiany miażdżycowe w postaci choroby wielonaczyniowej z równoczesnym zajęciem naczyń małego kalibru. Taki wynik badania uniemożliwia zwykle podjęcie inwazyjnych metod leczenia.

Frost i wsp. przeprowadzili prospektywne badanie oceniające wielkość wskaźnika IMT w czasie 2,5-letniej obserwacji u chorych na cukrzycę typu 1. Grubość błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej wzrastała średnio o 0,033 mm/rok. Większe zaawansowanie zmian związane było ze starszym wiekiem badanych chorych, z dłuższym czasem trwania cukrzycy oraz występowaniem nadciśnienia tętniczego. U osób z największym przyrostem wskaźnika IMT (średnio 0,088 mm/rok) stwierdzono częstsze występowanie powikłań o charakterze mikroangiopatii (nefropatii lub retinopatii). Najmniejsze ryzyko rozwoju mikroangiopatii notowano u osób, u których grubość błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej nie zmieniała się w czasie obserwacji [30]. Rema i wsp. wykazali, że u osób z cukrzycą typu 2 i z retinopatią obserwuje się wyższy wskaźnik IMT oraz większą sztywność naczyń niż u osób bez tego powikłania. Zależność ta utrzymywała się nawet po wyłączeniu wpływu wieku, czasu trwania cukrzycy, parametrów wyrównania metabolicznego i obecności nefropatii. Podobnie w cukrzycy typu 1, występowanie początkowych zmian na dnie oka wiązało się z wyższym wskaźnikiem IMT w badaniu ultrasonograficznym tętnic szyjnych [31]. W kilkuletniej obserwacji chorych z typem 1 cukrzycy przeprowadzonej w badaniu EDIC stwierdzono istnienie związku między wielkością wskaźnika przesączania kłębuszkowego a grubością błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej. Powyższe obserwacje sugerują istnienie wspólnej drogi patogenetycznej w rozwoju i progresji zmian o charakterze mikro- i makroangiopatii [13].

Nefropatia cukrzycowa jest jedną z głównych przyczyn schyłkowego stadium niewydolności nerek wymagającego leczenia nerkozastępczego i transplantacji nerek. Jednocześnie chorzy z niewydolnością nerek należą do grupy o wysokim współczynniku śmiertelności z powodu powikłań sercowo-naczyniowych. Dlatego ta grupa chorych wymaga szczegółowej diagnostyki kardiologicznej przed podjęciem decyzji o transplantacji narządu. Za „złoty standard” uznaje się wykonywanie przedtransplacyjnej koronarografii. Modi i wsp. zaobserwowali zależność między zmianami w tętnicach wieńcowych a grubością błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej wspólnej. Wśród chorych ze wskaźnikiem IMT >0,75 mm istotne zmiany miażdżycowe występowały u 73%, natomiast wśród chorych ze

wskaźnikiem IMT <0,75 mm tylko u 7%. Na podstawie uzyskanych wyników Modi i wsp. wysunęli propozycję, że pomiar wskaźnika IMT tętnic szyjnych może stanowić nieinwazyjne badanie przesiewowe w ocenie zaawansowania zmian miażdżycowych w grupie osób z cukrzycą zakwalifikowanych do transplantacji nerek [32].

Podsumowanie

Metody ultrasonograficzne powinny być szerzej stosowane jako nieinwazyjne testy przesiewowe w diagnostyce oraz monitorowaniu terapii wśród osób wysokiego ryzyka przedwczesnego rozwoju miażdżycy, do których należą niewątpliwie chorzy na cukrzycę.

Wykazano, że przed pojawieniem się klinicznie jawnych powikłań naczyniowych cukrzycy występuje dysfunkcja śródbłonka i pogrubienie kompleksu *intima-media* tętnic szyjnych, nawet u bardzo młodych osób z cukrzycą. Dlatego też sugeruje się potrzebę wprowadzenia badań ultrasonograficznych w rutynowej diagnostyce wczesnych zmian naczyniowych. Powinny być one jednak rekomendowane przede wszystkim u osób obciążonych największym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego oraz u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej i ze stwierdzoną już chorobą wieńcową lub miażdżycą kończyn dolnych. W cukrzycy typu 1 wskazaniem do oceny IMT wydaje się długi wywiad choroby, szczególnie przy braku optymalnego wyrównania metabolicznego i przy obecności innych przewlekłych powikłań cukrzycy czy współistniejących czynników ryzyka, takich jak: palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze i aterogenny profil lipidowy. U osób z cukrzycą typu 2 powikłania naczyniowe obserwuje się najczęściej już w momencie rozpoznania cukrzycy. Chorzy ci z reguły wymagają wielokierunkowego leczenia hipoglikemizującego, przeciwpłytkowego, hipotensyjnego i hipolipemizującego. Ultrasonograficzne badania naczyniowe w tej grupie chorych powinny być przeprowadzane już w momencie rozpoznania cukrzycy w celu identyfikacji najbardziej zagrożonych osób i oceny efektów stosowanej terapii [33].

Ocena wskaźnika IMT we wczesnym rozpoznaniu zmian naczyniowych u chorych na cukrzycę daje możliwość wdrożenia odpowiednich metod prewencyjnych oraz leczniczych, a tym samym stwarza szansę na poprawę rokowania w tej grupie szczególnego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Piśmiennictwo

- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as a risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care* 1979; 2: 120-6.
- Ruderman NB, Haudenschild C. Diabetes as an atherogenic factor. *Prog Cardiovasc Dis* 1984; 26: 373-412.
- Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; 287: 2570-81.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
- Totwińska J, Głowańska-Olszewska B, Urban M. Ocena zaawansowania procesu miażdżycowego u dzieci z cukrzycą typu 1 za pomocą badania ultrasonograficznego tętnic szyjnych wspólnych i ramiennych. *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego* 2004; 1: 21-8.
- Shivalkar B, Dhondt D, Goovaerts I, et al. Flow mediated dilatation and cardiac function in type 1 diabetes. *Am J Cardiol* 2006; 97: 77-82.
- Suetsugu M, Takebayashi K, Aso Y, et al. Association between diabetic microangiopathy and vascular endothelial function evaluated by flow-mediated vasodilation in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 920-6.
- Neuteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997; 129: 111-8.
- Totwińska J, Głowańska-Olszewska B, Urban M, et al. Ultrasonograficzna ocena wpływu zastosowania osobistych pomp insulinowych na stopień zaawansowania procesu miażdżycowego w tętnicach szyjnych wspólnych i ramiennych u dzieci z cukrzycą typu 1 – doniesienie wstępne. *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego* 2006; 3: 200-4.
- Pilgati P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-406.
- De Groot E, Hovingh K, Wiegman A, et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker of atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: III33-8.
- Dalla Pozza R, Bachtold S, Bonfig W. Age of onset of type 1 diabetes in children and carotid intima medial thickness. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2053-7.
- Järvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO. Endothelial dysfunction and increased intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation* 2004; 109: 1750-5.
- Effect of intensive diabetes treatment on carotid artery wall thickness in the epidemiology of diabetes interventions and complications. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. *Diabetes* 1999; 48: 383-90.
- Larsen JR, Brekke M, Bergengen L, et al. Mean HbA1c over 18 years predicts carotid intima media thickness in women with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 776-9.
- Lyons J T, Jenkins A J, Zheng, et al. Nuclear magnetic resonance-determined lipoprotein subclass profile in the DCCT/EDIC cohort; associations with carotid intima-media thickness. *Diabet Med* 2006; 23: 955-66.
- Hayashi Y, Okumura K, Matsui H, et al. Impact of low-density lipoprotein particle size on carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2007; 56: 608-13.
- Mita T, Watada H, Uchino H, et al. Association of C-reactive protein with early-stage carotid atherosclerosis in Japanese patients with early-stage type 2 diabetes mellitus. *Endocr J* 2006; 53: 693-8.
- Mangge H, Schauenstein K, Stroedter L, et al. Low grade inflammation in juvenile obesity and type 1 diabetes associated with early signs of atherosclerosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112; 378-82.
- Araszkiwicz A, Zozulińska D, Trepieńska M, et al. Inflammatory markers as risk factors for microangiopathy in type 1 diabetic patients on functional intensive insulin therapy from the onset of the disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 74: 34-40.

21. Zozulińska D. Rola procesu zapalnego ze szczególnym uwzględnieniem granulocytów obojętnochłonnych w rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy. Praca habilitacyjna. Poznań 2001.
22. Głowańska-Olszewska B, Urban M, Totwińska J, et al. Ocena korelacji między biochemicznymi i biofizycznymi markerami uszkodzenia śródbłonna u dzieci z cukrzycą typu 1. *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego* 2005; 11: 221-7.
23. Beaudoux JL, Giral P, Brukert E. Matrix metalloproteinases and atherosclerosis. Therapeutic aspects. *Ann Biol Clin* 2003; 61: 147-58.
24. Vraners D, Cooper ME, Dilley RJ, et al. Cellular mechanism of diabetic vascular hypertrophy. *Microvasc Res* 1999; 57: 8-18.
25. Szmigielski C, Raczkowska M, Stryczyński G, et al. Metabolism of collagen is altered in hypertensive with increased intima media thickness. *Blood Press* 2006; 15: 157-63.
26. Fiotti N, Altamura N, Fisicaro M, et al. MMP-9 microsatellite polymorphism: association with the progression of intima-media thickening and constructive remodeling of carotid atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis* 2005; 18: 287-92.
27. Orbe J, Montero I, Rodriguez JA, et al. Independent association of matrix metalloproteinase-10 cardiovascular risk factors and subclinical atherosclerosis. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 91-7.
28. Allison MA, Laughlin GA, Barrett-Connor E, et al. Association between the ankle-brachial index and carotid intimal medial thickness in the Rancho Bernardo Study. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1105-9.
29. Lee EJ, Kim HJ, Bae JM. Relevance of common carotid intima-media thickness and carotid plaque as risk factor for ischemic stroke in patients with type 2 diabetes mellitus. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 916-9.
30. Frost D, Friedl A, Beischer W, et al. Determinants of early carotid atherosclerosis progression in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110: 92-94.
31. Rema M, Mohan V, Deepa R, et al. Association of carotid intima-media thickness and arterial stiffness with diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004; 27: 1962-7.
32. Modi N, Kapoor A, Kumar S, et al. Utility of carotid intimal medial thickness as a screening tool for evaluation of coronary artery disease in pre-transplant end stage renal disease. *J Postgrad Med* 2006; 52: 266-70.
33. Duval M, Altman JJ. When should ultrasonography be used to detect asymptomatic carotid atheroma in diabetic patients? *Diabetes Metab* 2006; 32: 638-42.