

Porównanie okołozabiegowych stężeń wybranych białek ostrej fazy u chorych na cukrzycę typu 2 i u osób bez cukrzycy poddanych elektywnej implantacji stentu do tętnicy wieńcowej

Comparison of the periprocedural levels of selected acute phase proteins in patients with and without diabetes mellitus type 2 undergoing elective coronary stenting

Marek Koziński, Adam Sukiennik, Jacek Kubica, Anna Krzewina-Kowalska, Aldona Kubica, Maria Bogdan, Grzegorz Grzešek, Waclaw Kochman, Maciej Chojnicki, Grzegorz Bojarski i Anna Król

Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Abstract

Background: *Increased level of inflammatory markers predicts development of type 2 diabetes mellitus in healthy subjects as well as identifies diabetic patients being at the high risk of cardiovascular events. We aimed to assess periprocedural levels of selected acute phase proteins in patients with and without diabetes mellitus type 2 undergoing elective coronary stenting.*

Material and methods: *31 diabetic and 167 non-diabetic stable angina patients were consecutively enrolled into the prospective cohort study. All participants were treated with single vessel coronary stenting. C-reactive protein (CRP) and serum amyloid A (SAA) were measured in blood samples collected before and 6, 24 hours and 1 month after the procedure. Clinical follow-up visits were performed 7 days*, 1*, 3, 6*, 12 months (*with exercise test) after stenting. Any symptoms of restenosis were verified angiographically.*

Results: *A similar pattern of inflammatory response in terms of CRP and SAA with the peak values at 24 hours was observed in both diabetic and non-diabetic patients. However, significantly higher levels of CRP at each measuring point and SAA at 24 hours and 1 month were noted in diabetic subjects. History of diabetes mellitus, high body mass index and elderly age were associated with elevated baseline CRP level in univariate analysis but after the application of multivariate model presence of diabetes became insignificant. At 1 year follow-up clinical restenosis occurred in 30 patients, without any difference between groups. Increased baseline SAA concentrations and elevated levels of both CRP and SAA at 24 hours were identified as reliable predictors of clinical restenosis in the logistic regression model. Presence of diabetes mellitus after adjustment for concentration of inflammatory mediators failed to possess any prognostic value in the multivariate analysis.*

Adres do korespondencji: Lek. Marek Koziński
Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz
tel. (0 52) 585 40 23, faks (0 52) 585 40 24
e-mail: marekkoziński@wp.pl

Nadesłano: 19.12.2005 r. Przyjęto do druku: 16.03.2006 r.

Conclusions: *Type 2 diabetic patients undergoing coronary stenting demonstrate higher periprocedural inflammatory activation when compared to non-diabetic individuals. The magnitude of inflammatory response triggered by coronary stenting correlates with the propensity for clinical restenosis in general population.* (Folia Cardiol. 2006; 13: 223–233)

type 2 diabetes mellitus, inflammatory response, C-reactive protein, serum amyloid A, coronary stenting

Wstęp

Ponad 50% pacjentów z cukrzycą umiera z powodu choroby wieńcowej. Jednocześnie ta grupa pacjentów stanowi 20–25% osób poddawanych przezskórnej śródnaczyniowej angioplastyce wieńcowej (PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*) [1]. Liczne zaburzenia metaboliczne, hematologiczne, współistniejące schorzenia oraz złożony charakter zmian miażdżycowych sprawiają, że u chorych na cukrzycę obserwuje się większą śmiertelność wewnątrzszpitalną i odległą oraz wyższy odsetek nawrotów zwężenia [2, 3].

W erze angioplastyki balonowej chorzy na cukrzycę poddani PTCA z powodu choroby wielonaczyniowej w badaniu BARI charakteryzowali się istotnie większą śmiertelnością 5-letnią w porównaniu z pacjentami, u których zastosowano pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG, *coronary artery bypass grafting*) [4]. Zastosowanie stentów wewnątrzwieńcowych spowodowało redukcję ostrych powikłań i brak różnic w śmiertelności odległej w badaniach ARTS i AWESOME u chorych na cukrzycę oraz odpowiednio z chorobą wielonaczyniową i z dużym ryzykiem operacyjnym poddanych PTCA i CABG [5, 6]. Powyższe fakty przyczyniły się do upowszechnienia PTCA w tej grupie pacjentów.

W licznych doniesieniach sugeruje się istotną rolę reakcji zapalnej w powstawaniu i progresji miażdżycy oraz tworzeniu się neointymy w stencie [7, 8]. Oba procesy obejmują odpowiedź zapalną na uraz ściany naczynia. Analizując okołozabiegowe zmiany stężeń cząstek zapalnych, zaobserwowano istnienie ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej wywołanej przez implantację stentu u pacjentów ze stabilną i niestabilną chorobą wieńcową [9–11]. Ponadto jej wielkość wydaje się wiarygodnym zastępczym kryterium oceny określającym ryzyko nawrotu zwężenia u tych chorych [12–15].

Celem niniejszej pracy jest porównanie okołozabiegowych zmian stężeń wybranych białek ostrej fazy u chorych na cukrzycę typu 2 i u osób bez tego schorzenia poddanych elektrywnemu wszczępieniu stentu do natywnej tętnicy wieńcowej.

Material i metody

Przebieg badania oraz charakterystyka populacji

Do prospektywnego badania kohortowego z rocznym okresem klinicznej obserwacji włączono 198 kolejnych pacjentów, w tym 31 chorych na cukrzycę typu 2 i 167 osób bez tego schorzenia. Wszystkich pacjentów poddano PTCA z powodu stabilnej dławicy piersiowej z implantacją co najmniej 1 stentu ze stali nierdzewnej. Od każdego chorego uzyskano dane demograficzne oraz zebrano dokładny wywiad w kierunku występowania czynników ryzyka choroby wieńcowej, przebytych i towarzyszących schorzeń, a także aktualnego leczenia. Przeprowadzono badanie przedmiotowe i echokardiograficzne. W krwi pobranej z żyły odłokciowej oznaczano stężenia: kreatyniny, cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL i triglicerydów, a stężenie cholesterolu frakcji LDL wyliczono ze wzoru Friedewalda. Dokładną kliniczną i demograficzną charakterystykę pacjentów przedstawiono w tabeli 1. Kryteria wykluczenia z badania stanowiły: każdy jawny klinicznie towarzyszący proces zapalny, choroba nowotworowa, stosowanie steroidów, preparatów immunosupresyjnych i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (z wyjątkiem małych dawek kwasu acetylosalicylowego), zawał serca lub dławica niestabilna w ciągu 6 miesięcy poprzedzających włączenie do badania, wyjściowe zwiększone stężenie troponiny I, niewydolność serca (definiowana jako kliniczne objawy niewydolności serca w \geq II klasie wg NYHA i/lub frakcja wyrzutowa lewej komory \leq 30%) oraz niewydolność nerek (stężenia kreatyniny $>$ 1,5 mg/dl). Wizyty kontrolne po zabiegu angioplastyki przeprowadzono po upływie tygodnia, miesiąca i pół roku (z próbą wysiłkową wg protokołu Bruce'a) oraz po 3 miesiącach i po roku (bez próby wysiłkowej wg protokołu Bruce'a). Objawy restenozy (nawrót dolegliwości dławicowych lub nowe zmiany niedokrwienne w czasie próby wysiłkowej lub istotne pogorszenie wydolności wysiłkowej u chorych z wcześniejszym

Tabela 1. Kliniczna i demograficzna charakterystyka badanej populacji**Table 1.** Clinical and demographic characteristics of investigated population

Badana cecha	Chorzy na cukrzycę (n = 31)	Pacjenci bez cukrzycy (n = 167)	p
Wiek (lata)	61,0 (54,0; 67,0)	56,0 (50,5; 64,0)	0,059
Płeć (mężczyźni/kobiety)	19/12 (61%/39%)	134/33 (80%/20%)	< 0,03
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	29,4 (27,3; 31,6)	26,8 (24,6; 29,0)	< 0,0003
Nadciśnienie tętnicze	27 (87%)	104 (62%)	< 0,01
Obecnie palący tytoń	3 (10%)	34 (20%)	NS
Palenie w wywiadzie	15 (48%)	102 (61%)	NS
Obciążający wywiad rodzinny	12 (39%)	72 (43%)	NS
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	125,0 (96,0; 147,0)	124,0 (97,0; 156,5)	NS
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	41,0 (35,0; 48,0)	49,0 (43,5; 57,5)	< 0,0003
Triglicerydy [mg/dl]	153,0 (132,0; 220,0)	123,0 (92,0; 174,0)	< 0,02
Klasa I wg CSS	1 (3%)	14 (8%)	NS
Klasa II wg CSS	21 (68%)	111 (67%)	NS
Klasa III wg CSS	9 (29%)	42 (25%)	NS
Zawał serca w wywiadzie	9 (29%)	85 (51%)	< 0,03
Przełknięta angioplastyka wieńcowa w wywiadzie	2 (6%)	26 (16%)	NS
Pomostowanie aortalno-wieńcowe w wywiadzie	2 (6%)	9 (5%)	NS
Fracja wyrzutowa lewej komory (%)	54,5 (44,5; 70,0)	60,0 (50,0; 65,0)	NS
Choroba wielonaczyniowa	19 (61%)	104 (62%)	NS
Kwas acetylosalicylowy	31 (100%)	164 (98%)	NS
Statyny	30 (97%)	163 (98%)	NS
Inhibitory ACE	29 (93%)	127 (76%)	NS
Beta-blokery	27 (87%)	141 (84%)	NS
Blokery kanałów wapniowych	10 (32%)	41 (24%)	NS
Insulinoterapia	18 (58%)		
Metformina	6 (19%)		
Pochodne sulfonulomocznika	4 (13%)		
Wyłącznie dieta cukrzycowa	3 (10%)		

dotatnim wynikiem próby wysiłkowej) weryfikowano angiograficznie. Za kryterium oceny badania przyjęto potwierdzoną angiograficznie restenozę kliniczną w rocznej obserwacji.

Świadomą zgodę na udział w badaniu uzyskano od wszystkich pacjentów. Projekt, zaaprobowany przez lokalną Komisję Bioetyczną, prowadzono zgodnie z Deklaracją Helsińską.

Koronarografia i przełknięta śródnaczyniowa angioplastyka wieńcowa

Koronarografię wykonywano standardową techniką z dostępu od tętnicy udowej. Stosowano niejonowy środek cieniujący, wybrany przez lekarza operującego — jomeprol (Iomeron 400, Bracco ALTANA Pharma GmbH, Konstanz, Niemcy), jodiksanol (Visipaque 320, Amersham Health, Prin-

ceton, Stany Zjednoczone) lub jopromid (Ultravist 370, Schering AG, Berlin, Niemcy). Każdorazowo elektywną implantację stentu poprzedzono angioplastyką balonową. Brak lub obecność zwężenia rezydualnego nieprzekraczającego 20% średnicy segmentu referencyjnego traktowano jako optymalny bezpośredni wynik zabiegu. Dokładną charakterystykę zabiegu podano w tabeli 2. Przed interwencją pacjentom podawano dożylnie heparynę niefrakcjonowaną (100 IU/kg). Co najmniej 2 dni przed zabiegiem chorzy otrzymywali tiklopidynę w dawce 2 × 250 mg rano i wieczorem. Dodatkowo tiklopidynę w tej dawce stosowano przez miesiąc po PTCA. Zalecano również dożywotnie przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 1 × 75 mg. W czasie koronarografii wykonywano co najmniej 5 projekcji na lewą tętnicę wieńcową i 3 projekcje

Tabela 2 Charakterystyka zabiegu**Table 2.** Characteristics of the procedure

Badana cecha	Chorzy na cukrzycę (n = 31)	Pacjenci bez cukrzycy (n = 167)	p
Optymalny wynik zabiegu	29 (93%)	161 (96%)	NS
Liczba implantowanych stentów			
1	26 (84%)	142 (85%)	NS
2	4 (13%)	23 (14%)	NS
3	1 (3%)	2 (1%)	NS
Długość stentu/stentów [mm]	20,0 (18,0–26,0)	18,0 (13,0–23,0)	< 0,02
Średnica stentu/stentów [mm]	2,75 (2,5–3,0)	3,00 (2,5–3,25)	NS
Rodzaj użytego kontrastu:			
jodksanol	12 (39%)	60 (36%)	NS
jopromid	2 (6%)	13 (8%)	NS
jomeprol	17 (55%)	94 (56%)	NS
Objętość kontrastu [ml]	180,0 (120,0–250,0)	160,0 (120,0–220,0)	NS
Maksymalne ciśnienie implantacji [atm.]	14,0 (12,0–16,0)	14,0 (12,0–16,0)	NS

na prawą tętnicę wieńcową po uprzednim doświetleniu podaniem nitrogliceryny (0,3 mg). Zwężenia w projekcji, gdzie były najciaśniejsze, oceniał wzrokowo doświadczony lekarz operujący. W przypadku zwężeń wynoszących 40–70% dodatkowo wykonywano angiografię ilościową (DFP-60A, Toshiba Co, Japonia). Restenozę definiowano jako nawrót zwężenia powyżej 50% w miejscu wcześniejszego zabiegu w porównaniu z segmentem referencyjnym.

Badania laboratoryjne

Krew z żyły odłokciowej pobierano bezpośrednio przed zabiegiem oraz po 6 godzinach, dobie i po upływie miesiąca po interwencji. Po odwirowaniu surowice przechowywano w temperaturze -80°C do momentu wykonania oznaczeń, czyli do końca okresu obserwacji.

Stężenie sercowej troponiny I zbadano za pomocą testu immunoenzymatycznego AxSYM Troponin-I, używając analizatora AxSYM (Abbott Laboratories, Abbot Park, IL, Stany Zjednoczone).

Stężenia białek ostrej fazy mierzono 2-krotnie, a końcowy wynik stanowił średnią arytmetyczną obu pomiarów. Do analiz białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) i surowiczego amyloidu A (SAA, *serum amyloid A*) zastosowano metodę nefelometryczną z użyciem ogólnie dostępnych testów N Latex high-sensitivity CRP test i N Latex SAA test oraz urządzenia Behring Nephelometer II (Dade Behring, Marburg, Niemcy).

Najmniejsze wykrywalne stężenie dla CRP i SAA były równe odpowiednio: 0,175 mg/l i 2,9 mg/l. Współczynniki zmienności między oznaczeniami tej samej próbki (*intra-assay coefficients of variations*)

wynosiły 3,3% dla CRP i 5,2% dla SAA, podczas gdy współczynniki zmienności między pomiarami różnych próbek o tym samym stężeniu (*intra-assay coefficients of variations*) miały wartość 3,2% dla CRP i 3,7% dla SAA.

Analiza statystyczna

Obliczenia wykonano za pomocą pakietu oprogramowania statystycznego Statistica 7,1 (StatSoft, Tulsa, Stany Zjednoczone). Wykorzystując test Kołmogorowa-Smirnova, wykazano, że rozkład badanych zmiennych ilościowych nie spełniał kryteriów rozkładu normalnego. Zatem zmienne ilościowe przedstawiono jako mediany i przedziały kwartylowe. W celu porównań między medianami z ilościowych zmiennych niezależnych stosowano test Manna-Whitneya lub test Kruskala-Wallis, w zależności od liczby porównywanych grup. Natomiast w celu porównań median z ilościowych zmiennych zależnych użyto testu Wilcoxa. W ocenie korelacji między zmiennymi ilościowymi wykorzystano współczynnik korelacji Spearmana oraz test istotności dla tego współczynnika. Zmienne jakościowe zaprezentowano jako liczbę pacjentów z daną cechą oraz odsetek w analizowanej grupie. W ocenie niezależnej wartości prognostycznej zmiennych jakościowych i ilościowych w kontekście wpływu na zmienną binarną użyto modelu wieloczynnikowej regresji logistycznej. Zależności między rosnącymi stężeniami mediatorów zapalnych a prawdopodobieństwem wystąpienia kryterium zakończenia badania przedstawiono, podając iloraz szans (OR, *odds ratio*) i jego 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*). Wartości p mniejsze niż 0,05

traktowano jako istotne statystycznie, p równe 0,05–0,10 wyrażające tendencję ku istotności statystycznej podawano jako dokładne wartości, natomiast p powyżej 0,10 — jako nieznamiennie i zastępowano je skrótem NS (*not significant*).

Wyniki

Charakterystyka kliniczna i demograficzna

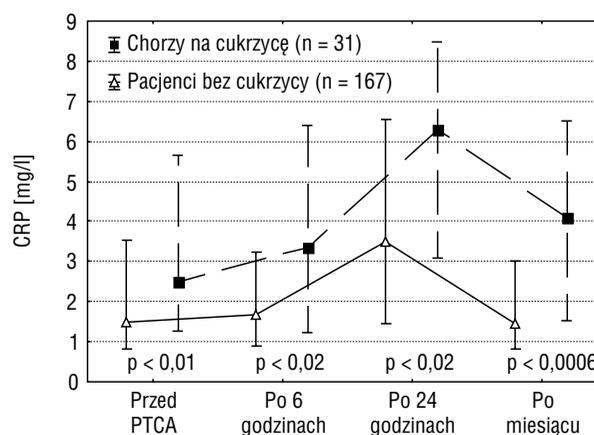
Chorzy na cukrzycę typu 2 w porównaniu z osobami bez tego schorzenia częściej cierpieli na nadciśnienie tętnicze, charakteryzowali się większym wskaźnikiem masy ciała, mniejszym stężeniem cholesterolu frakcji HDL i wyższym stężeniem triglicerydów. Większy odsetek w grupie chorych na cukrzycę stanowiły kobiety w porównaniu z populacją osób bez tego schorzenia. W odniesieniu do wieku obserwowano tendencję do istotności statystycznej w kierunku wyższych wartości u chorych na cukrzycę (tab. 1).

Wyniki bezpośrednie i zdarzenia w trakcie okresu obserwacji

Optymalny wynik zabiegu uzyskano u 29 chorych na cukrzycę typu 2 i u 161 osób bez tego schorzenia, bez istotnych różnic między grupami. Pacjentom z cukrzycą wszczepiano istotnie dłuższe stenty w porównaniu z osobami bez tej choroby. Nie odnotowano różnic między grupami dotyczących średnic implantowanych stentów, ich liczby, rodzaju i objętości użytego środka cieniującego oraz maksymalnego ciśnienia implantacji (tab. 2). W okresie obserwacji zmarł 1 pacjent bez cukrzycy (0,5%), u 8 chorych (6 bez cukrzycy — 4% i 2 z cukrzycą — 6%; NS) wystąpił zawał serca, w tym u 2 pacjentów bez cukrzycy (1%) był to zawał okołozabiegowy, a u 4 osób (3 bez cukrzycy — 2% i 1 z cukrzycą — 3%) wywołany restenozą w stencie. Koronarografię wykonano u 48 pacjentów (42 bez cukrzycy — 25% i 6 z cukrzycą — 19%; NS), a 2 kolejnych chorych na cukrzycę (6%) nie wyraziło zgody na badanie mimo istniejących wskazań. Angiograficzną restenozę potwierdzono u 30 osób (26 bez cukrzycy — 16% i 4 z cukrzycą — 4%; NS), a istotne zwężenia innego naczynia niż pierwotnie poszerzane stwierdzono u 9 chorych (8 bez cukrzycy — 5% i 1 z cukrzycą — 3%; NS). Ponowną angioplastykę wieńcową przeprowadzono u 35 pacjentów (30 bez cukrzycy — 18% i 5 z cukrzycą — 16%; NS), a 4 chorych bez cukrzycy (2%) zakwalifikowano do zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego.

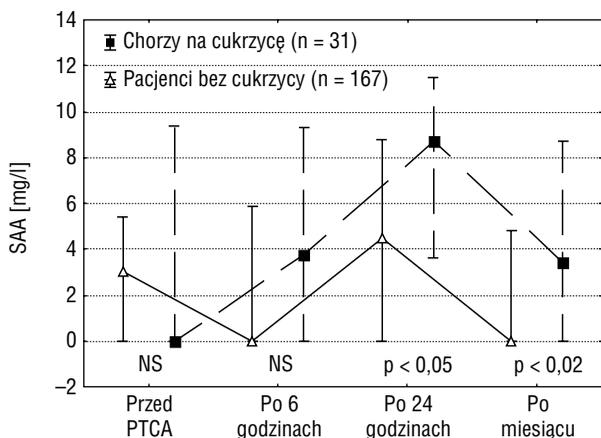
Okołozabiegowe zmiany stężeń białek ostrej fazy

Stwierdzono istotnie większe stężenia CRP przed zabiegiem wśród chorych na cukrzycę, podczas gdy wyjściowe stężenia SAA nie różniły się między grupami. Maksymalne stężenia oznaczanych białek ostrej fazy zaobserwowano po 24 godzinach od zabiegu. Zarówno w przypadku CRP, jak i SSA były one znamienne większe wśród chorych na cukrzycę. Istotne różnice w stężeniach badanych mediatorów zapalnych utrzymywały się między grupami przez miesiąc po wszczęciu stentu (ryc. 1, 2). Stężenia CRP po 24 godzinach korelowały z wyjściowymi wartościami w całej badanej populacji ($R_s = 0,77$; $p < 0,000001$) oraz u chorych na cukrzycę ($R_s = 0,74$; $p < 0,000003$) i u osób bez cukrzycy ($R_s = 0,78$; $p < 0,000001$). Podobna zależność występowała w przypadku SAA (cała populacja badana: $R_s = 0,67$; $p < 0,000001$; chorzy na cukrzycę: $R_s = 0,64$; $p < 0,0002$; osoby bez cukrzycy: $R_s = 0,71$; $p < 0,000001$). Podwyższone stężenie CRP przed zabiegiem (> 3 mg/l wg zaleceń *Centers for Disease Control and Prevention i American Heart Association*) [16] stwierdzono u 14 chorych na cukrzycę (45%) i u 44 osób bez cukrzycy (26%) ($p < 0,05$). Spośród zmiennych przedstawionych w tabelach 1 i 2 w analizie 1-czynnikowej obecność cukrzycy, podeszły wiek oraz wysoki wskaźnik masy ciała okazały się czynnikami predykcyjnymi podwyższonego stężenia CRP przed zabiegiem. W modelu wielo-



Rycina 1. Zmiany okołozabiegowych stężeń białka C-reaktywnego (CRP) u chorych na cukrzycę i u osób bez cukrzycy wyrażone jako mediany i przedziały kwartylowe. Wartości p dotyczą różnic między grupami

Figure 1. Changes in periprocedural CRP levels in groups of patients with and without diabetes mellitus expressed as medians and interquartile ranges. P values are related to differences between groups



Rycina 2. Zmiany okołozabiegowych stężeń surowiczego amyloidu (SAA) u chorych na cukrzycę i u osób bez cukrzycy wyrażone jako mediany i przedziały kwartylowe. Wartości p dotyczą różnic między grupami

Figure 2. Changes in periprocedural SAA levels in groups of patients with and without diabetes mellitus expressed as medians and interquartile ranges. P values are related to differences between groups

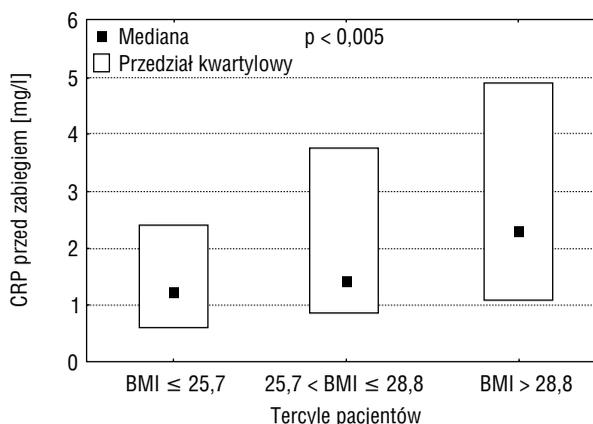
czynnikowym istotną wartość predykcyjną zachowały jedynie podeszły wiek oraz wysoki wskaźnik masy ciała (tab. 3). Zaobserwowano znamienne różnice między tercylami pacjentów uszeregowanych według rosnącego wskaźnika masy ciała pod względem stężenia CRP przed zabiegiem (ryc. 3) oraz stężenia CRP 24 godziny po implantacji stentu (ryc. 4).

Tabela 3. Czynniki predykcyjne podwyższonego stężenia CRP przed zabiegiem (> 3 mg/l) w analizie jedno- i wielowymiarowej

Table 3. Predictors of elevated CRP level before the procedure (> 3 mg/l) in univariate and multivariate analysis

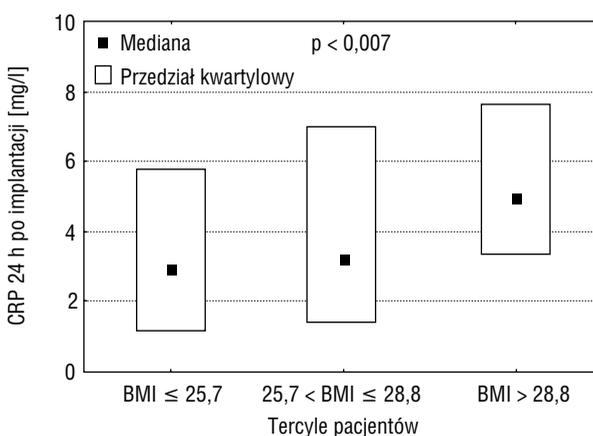
Zmienna	OR	95% CI	p
Analiza jednowymiarowa			
Cukrzyca typu 2 w wywiadzie	2,23	1,02–4,90	< 0,05
Wiek [#]	1,04	1,01–1,07	< 0,04
BMI*	2,25	1,04–4,89	< 0,04
Analiza wielowymiarowa			
Wiek [#]	1,04	1,01–1,07	< 0,05
BMI*	2,23	1,02–4,85	< 0,05

OR (odds ratio) — iloraz szans; CI (confidence interval) — przedział ufności; BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała; [#]iloraz szans dla wieku odnosi się do przyrostu wieku o 1 rok; *iloraz szans wskaźnika masy ciała odnosi się do porównania najwyższego tercyla (BMI > 28,8 kg/m²) w stosunku do najniższego tercyla (BMI ≤ 25,7 kg/m²)



Rycina 3. Stężenia białka C-reaktywnego (CRP) przed zabiegiem w tercylach pacjentów w zależności od wskaźnika masy ciała (BMI [kg/m²])

Figure 3. CRP levels before the procedure in tertiles of patients in relation to body mass index (BMI [kg/m²])



Rycina 4. Stężenia białka C-reaktywnego (CRP) 24 godziny po implantacji stentu w tercylach pacjentów w zależności od wskaźnika masy ciała (BMI [kg/m²])

Figure 4. CRP levels 24 hours after stenting in tertiles of patients in relation to body mass index (BMI [kg/m²])

Analogiczne różnice nie występowały w przypadku surowiczego amyloidu A. U osób bez cukrzycy stwierdzono słabą, choć istotną korelację między wskaźnikiem masy ciała a stężeniem CRP przed zabiegiem ($R_s = 0,18$; $p < 0,03$) oraz tendencję do zależności między wskaźnikiem masy ciała a stężeniem CRP 24 godziny po wszczęciu stentu ($R_s = 0,14$; $p = 0,076$). W przypadku chorych na cukrzycę typu 2 powyższe współczynniki wynosiły odpowiednio: wskaźnik masy ciała i stężenie CRP przed zabiegiem — $R_s = 0,51$ ($p < 0,004$) oraz wskaźnik masy ciała i stężenie CRP 24 godziny po

wszczepieniu stentu — $R_s = 0,36$ ($p < 0,05$). Nie stwierdzono istotnych korelacji między wskaźnikiem masy ciała oraz stężeniami SAA przed zabiegiem oraz 24 godziny po implantacji stentu u chorych na cukrzycę typu 2 i u pacjentów bez cukrzycy.

Czynniki predykcyjne wystąpienia klinicznej restenozy

Pośród analizowanych białek ostrej fazy oraz zmiennych przedstawionych w tabelach 1 i 2 znaczenie prognostyczne dotyczące wystąpienia restenozy miały CRP po 24 godzinach, SAA przed angioplastyką, po 6 i 24 godzinach oraz maksymalne ciśnienie implantacji. Wszystkie powyższe zmienne pozostawały zależne względem siebie, gdyż nie było możliwe stworzenie modelu regresji logistycznej, w którym 2 dowolne zmienne pozostawałyby istotne. Wśród mediatorów zapalnych największą wartość predykcyjną miały stężenia CRP i SAA oznaczone po 24 godzinach (tab. 4).

Dyskusja

W niniejszym badaniu zaobserwowano istotnie większe stężenie CRP przed zabiegiem angioplastyki wieńcowej wśród chorych na cukrzycę typu 2. Według informacji autorów, popartych poszukiwaniem w bazie Medline, niniejsza praca jest drugim doniesieniem dotyczącym okołozabiegowej kinetyki markerów zapalnych u pacjentów z cukrzycą poddanych implantacji stentu. Uzyskane przez autorów niniejszej pracy wyniki potwierdzają spostrzeżenie Aggarwala i wsp. [17] dotyczące istotnie większych stężeń CRP przez angioplastyką u chorych na cukrzycę w porównaniu z osobami bez tego schorzenia. Jednak w przeciwieństwie do cytowanej pracy w opisaną populację znamienne różnice między chorymi na cukrzycę i osobami bez cukrzycy utrzymywały się po 24 godzinach od implantacji stentu. Dotyczyły one także surowiczego amyloidu A. Róż-

nice te mogą wynikać z jednorodnego charakteru grupy badanej, z której wyłączono pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi. Obecność niestabilnych blaszek miażdżycowych wiąże się z istotnie większymi stężeniami markerów zapalnych (w tym CRP i SAA) we krwi obwodowej i może stanowić istotny czynnik zakłócający.

Rozważając przyczyny zwiększonego stężenia CRP przed zabiegiem u chorych na cukrzycę, należy wspomnieć, że w tej grupie pacjentów zaobserwowano zwiększenie stężenia CRP wraz z rosnącymi wartościami: glikemii na czczo [18], insulinemii [19] i HbA_{1c} [19, 20]. Ponadto także u osób bez cukrzycy stężenie HbA_{1c} korelowało ze stężeniem CRP, fibrynogenu, odczynem Biernackiego i stężeniem leukocytów we krwi [21]. Podobny związek stwierdzono między stężeniem CRP a insulinemią na czczo w grupie kobiet bez cukrzycy [22]. Jednocześnie Visser i wsp. [23] dowiedli istnienia zależności między rosnącymi wartościami wskaźnika masy ciała a podwyższonym stężeniem CRP, badając 16 000 osób poniżej 40. rż. bez cukrzycy oraz chorych na cukrzycę. Analogiczną obserwację, dotyczącą zarówno chorych na cukrzycę, jak i pacjentów bez cukrzycy, poczyniono w niniejszym badaniu. Ponadto znamienne różnice między tercylami pacjentów uszeregowanych wg rosnących wartości wskaźnika masy ciała dotyczyły także stężeń CRP oznaczonych 24 godziny po implantacji stentu. Natomiast Festa i wsp. [24] w grupie pacjentów bez cukrzycy wykazali związek między insulinoopornością a rosnącymi stężeniami białka C-reaktywnego. Rozważając wpływ otyłości na wyniki angioplastyki wieńcowej, należy wspomnieć o badaniu Rana i wsp. [25], w którym w grupie pacjentów bez cukrzycy i nadciśnienia tętniczego z otyłością znacznego stopnia (wskaźnik masy ciała równy 35 kg/m²) stwierdzono ponad 2-krotnie większą częstość klinicznej restenozy w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała. W analizie badania TAXUS-IV

Tabela 4. Czynniki predykcyjne wystąpienia klinicznej restenozy

Table 4. Predictors of clinical restenosis incidence

	Wartości odcięcia 3. tercyl; 1. tercyl [mg/l]	Iloraz szans 3. vs 1. tercyl	95% przedział ufności	p
CRP po 24 h	> 5,71; < 2,30	2,48	1,02–6,04	< 0,05
SAA przed zabiegiem	> 4,55; < 2,90	3,29	1,33–8,14	< 0,008
SAA po 6 h	> 4,50; < 2,90	2,69	1,09–6,67	< 0,03
SAA po 24 h	> 7,55; < 3,00	3,91	1,38–11,05	< 0,007
Maksymalne ciśnienie implantacji [atm.] [#]		0,88	0,79–0,99	< 0,04

CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; SAA (*serum amyloid A*) — surowiczy amyloid; [#]iloraz szans dla maksymalnego ciśnienia implantacji odnosi się do przyrostu ciśnienia o 1 atmosferę

po 9 miesiącach zaobserwowano istotną dodatnią korelację między częstością angiograficznej restenozy a wskaźnikiem masy ciała w grupie pacjentów, którym implantowano stent ze stali nierdzewnej, podczas gdy w grupie osób poddanych implantacji stentu powlekanego paklitaksemem nie stwierdzono wspomnianej zależności [26].

Istnieje kilka teorii próbujących wyjaśnić zależności między procesem zapalnym a cukrzycą typu 2. Według hipotezy Pickupa i Crooka [27] nadmierna podaż pokarmu powoduje wzmożoną sekrecję cytokin przez tkankę tłuszczową, wzrost syntezy białek ostrej fazy, powstanie insulinoporności oraz rozwój cukrzycy u predysponowanych osób. Znany jest fakt uwalniania TNF- α , IL-1 i IL-6 przez tkankę tłuszczową. U osób z prawidłową masą ciała tkanka tłuszczowa jest źródłem 25% całej puli IL-6, cytokiny najsilniej stymulującej syntezę CRP [23]. W populacji 97 par zdrowych bliźniąt monozygotycznych stężenie CRP korelowało z całkowitą masą tkanki tłuszczowej ($r = 0,39$; $p < 0,001$) oraz masą brzusznej tkanki tłuszczowej ($r = 0,34$; $p = 0,002$) [28]. Udowodniono, że redukcja masy ciała wiąże się z istotnym zmniejszeniem stężenia IL-6 i CRP oraz poprawą insulinowrażliwości [29]. Inna hipoteza opiera się na fakcie, że składowe zespołu metabolicznego są w rzeczywistości czynnikami ryzyka miażdżycy i jako powód podwyższonych stężeń mediatorów zapalnych u chorych na cukrzycę sugerują współlistniejącą, często niemą klinicznie miażdżycę [30]. W cytowanej już pracy Festy i wsp. [24] w populacji pacjentów bez cukrzycy stężenia CRP zwiększały się wraz ze wzrostem liczby składników zespołu metabolicznego. Identyfikując obserwowaną zależność poczynili Ridker i wsp. [31] w grupie 14 719 zdrowych kobiet. Jednak w tej populacji oznaczone na początku badania CRP miało niezależną w stosunku do klasycznych czynników ryzyka wartość prognostyczną w przewidywaniu zdarzeń sercowo-naczyniowych w 8-letniej obserwacji. Ostatnia z teorii zakłada, że obniżona wrażliwość na insulinę jako pierwotne zaburzenie stymuluje produkcję białek ostrej fazy w wątrobie [32].

Z klinicznego punktu widzenia w dotychczas prowadzonych badaniach podwyższone stężenia CRP były niezależnym czynnikiem prognostycznym rozwoju cukrzycy typu 2 w populacji osób zdrowych [33, 34] i powikłań sercowo-naczyniowych w grupie chorych na cukrzycę typu 2 [35, 36].

Przedstawiony powyżej tok rozumowania tłumaczy większe stężenia mediatorów zapalnych u chorych na cukrzycę typu 2 przed zabiegiem implantacji stentu. Prawdopodobnie istnieje inny

patomechanizm bardziej nasilonej odpowiedzi zapalnej w tej grupie pacjentów. Uwzględniając współczesną wiedzę, toczący się przed interwencją miejscowy proces zapalny stanowi główny czynnik determinujący wielkość odpowiedzi zapalnej u pacjentów poddanych zabiegowi implantacji stentu [13]. Wskazują na to większy gradient CRP przez dominujące zwężenia u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi w porównaniu z pacjentami z dławicą stabilną oraz większa częstość restenozy w pierwszej z grup [37]. Dodatkowo na tę hipotezę wskazują prace Ishikawy i wsp. [38–40]. Stwierdzili oni w niestabilnych blaszkach miażdżycowych obecność mRNA dla CRP, którego ilość determinowała stężenie CRP w krążeniu wieńcowym [38]. Następnie udowodnili, że stężenie CRP w blaszkach miażdżycowych usuniętych w czasie aterektomii kierunkowej dodatnio korelowało z późną utratą światła i restenozą [39]. Dodatkowo wykazali mniejsze nasilenie odpowiedzi zapalnej u pacjentów, u których implantację stentu poprzedzono aterektomią kierunkową [40]. W badaniu Moreno i wsp. [41] liczba makrofagów uzyskanych z blaszki miażdżycowej w czasie aterektomii kierunkowej u pacjentów z dławicą niestabilną korelowała z podatnością na restenozę. Ci sami badacze zaobserwowali istotnie większą zawartość makrofagów w blaszkach miażdżycowych oraz skrzeplin w świetle naczyń, uzyskanych w czasie aterektomii u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi i cukrzycą w porównaniu z osobami bez cukrzycy [42]. Przypuszcza się, że obecne w dużych stężeniach u chorych na cukrzycę zmienione oksydacyjnie lipoproteiny LDL aktywują limfocyty T, które przez wzmożoną produkcję cytokin pobudzają migrację monocytów do ściany naczyń, hamując jednocześnie proliferację mięśni gładkich i syntezę kolagenu [43].

Zwiększone stężenie CRP u chorych na cukrzycę typu 2 może wiązać się z istotnymi skutkami klinicznymi. Istnieją liczne doniesienia na temat bezpośredniego proaterogennego działania CRP, które zlokalizowano w miażdżycowo zmienionej błonie wewnętrznej tętnicy, podczas gdy było ono nieobecne w prawidłowej intymie [44]. Dowiedziono także, że CRP zmniejsza biodostępność tlenu azotu [45], wywołuje ekspresję molekuł adhezyjnych [46], czynnika chemotaktycznego dla monocytów typu 1 [47], endoteliny typu 1 [48] oraz inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 [49]. Dodatkowo CRP pośredniczy w penetracji monocytów do ściany tętnicy [50], stymuluje wychwyt cholesterolu frakcji LDL przez makrofagi [51] i aktywuje dopełniacz deponowany razem z CRP we wczesnych zmianach miażdżycowych [52]. Białko C-reaktywne hamuje

różnicowanie śródbłonkowych komórek macierzystych, upośledza ich funkcję i wywołuje ich apoptozę [53]. Efektem działania CRP na receptor angiotensyny typu 1 jest wzrost produkcji wolnych rodników, stymulacja migracji i proliferacji mięśniówki gładkiej naczyń oraz wzmożone tworzenie się neointymy [54]. Jednak intensywne i długotrwałe działanie CRP na mięśnie gładkie ściany tętnic wieńcowych wywołuje ich apoptozę, która odgrywa kluczową rolę w progresji miażdżycy i destabilizacji blaszek [55]. U osób z podwyższonymi stężeniami CRP zaobserwowano zaburzoną wazodylatację zależną od śródbłonka [56].

Ograniczenia badania

Główne ograniczenia badania obejmowały małą liczebność grupy chorych na cukrzycę typu 2, brak danych na temat wyrównania metabolicznego wśród osób z cukrzycą oraz brak kontrolnej koronarografii u wszystkich pacjentów, przez co prawdopodobnie częstość występowania restenozy jest niedosza-

cowana. Wydaje się, że brak różnic w występowaniu klinicznej restenozy u chorych na cukrzycę i u osób bez tego schorzenia wynika właśnie z niewystarczającej liczby pacjentów w pierwszej z grup. Dodatkowo uzyskane wyniki dotyczą jedynie osób poddanych implantacji stentów ze stali nierdzewnej. Według wiedzy autorów niniejszej pracy nie opublikowano doniesień na temat okołozabiegowej aktywacji zapalnej u chorych na cukrzycę poddanych implantacji stentów uwalniających leki.

Wnioski

Chorzy na cukrzycę typu 2 poddani implantacji stentu do natywnej tętnicy wieńcowej charakteryzują się większą okołozabiegową aktywnością czynników zapalnych w porównaniu z osobami bez cukrzycy. Jednocześnie w populacji ogólnej wielkość odpowiedzi zapalnej wywołanej wszczępieniem stentu określa ryzyko jawnego klinicznie nawrotu zwężenia.

Streszczenie

Wstęp: *Wysokie stężenia markerów zapalnych stanowią czynnik prognostyczny rozwoju cukrzycy typu 2 u osób zdrowych oraz wskazują na chorych z cukrzycą zagrożonych dużym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych. Celem niniejszej pracy była ocena okołozabiegowych stężeń wybranych białek ostrej fazy u pacjentów z cukrzycą typu 2 i osób bez cukrzycy poddanych elektrycznej implantacji stentu do tętnicy wieńcowej.*

Materiał i metody: *Do prospektywnego badania kohortowego kolejno włączono 31 chorych na cukrzycę i 167 osób bez tego schorzenia. Wszystkich leczono z powodu stabilnej dławicy piersiowej metodą przezskórnej angioplastyki wieńcowej z implantacją stentu. Krew do oznaczeń białka C-reaktywnego (CRP) i surowiczego amyloidu A (SAA) pobierano przed zabiegiem oraz po 6 i 24 godzinach, a także po upływie miesiąca od interwencji. Wizyty kontrolne po zabiegu angioplastyki przeprowadzano po upływie tygodnia, miesiąca i pół roku (z próbą wysiłkową) oraz po 3 miesiącach i po roku (bez próby wysiłkowej). Kliniczne objawy restenozy weryfikowano angiograficznie.*

Wyniki: *Zaobserwowano porównywalny wzorzec odpowiedzi zapalnej z maksymalnymi stężeniami CRP i SAA po 24 godzinach od zabiegu u chorych na cukrzycę i u osób bez tego schorzenia. Stężenia CRP we wszystkich punktach pomiaru oraz SAA po 24 godzinach i miesiącu od interwencji były istotnie większe u chorych na cukrzycę. Cukrzyca w wywiadzie, duży wskaźnik masy ciała i podeszły wiek wiązały się z podwyższonym stężeniem CRP przed zabiegiem w analizie 1-wymiarowej, podczas gdy po utworzeniu modelu wieloczynnikowego obecność cukrzycy utraciła istotność statystyczną. Kliniczna restenoza wystąpiła w trakcie rocznego okresu obserwacji u 30 pacjentów, bez istotnych różnic między grupami. W analizie z użyciem modelu regresji logistycznej wykazano zwiększone stężenia SAA przed zabiegiem oraz CRP i SAA po 24 godzinach jako czynniki predykcyjne wystąpienia restenozy, natomiast obecność cukrzycy po uwzględnieniu stężeń mediatorów zapalnych nie miała znaczenia prognostycznego w analizie wielowymiarowej.*

Wnioski: *Chorzy na cukrzycę typu 2 poddani implantacji stentu do natywnej tętnicy wieńcowej charakteryzują się większą okołozabiegową aktywacją czynników zapalnych w porównaniu z osobami bez cukrzycy. Jednocześnie w populacji ogólnej wielkość odpowiedzi zapalnej wywołanej wszczępieniem stentu określa ryzyko jawnego klinicznie nawrotu zwężenia.* (Folia Cardiol. 2006; 13: 223–233)

cukrzyca typu 2, odpowiedź zapalna, białko C-reaktywne, surowiczy amyloid A, implantacja stentu do tętnicy wieńcowej

Piśmiennictwo

1. Flaherty J.D., Davidson C.J. Diabetes and coronary revascularization. *JAMA* 2005; 293: 1501–1508.
2. Morgan K.P., Kapur A., Beatt K.J. Anatomy of coronary disease in diabetic patients: an explanation for poorer outcomes after percutaneous coronary intervention and potential target for intervention. *Heart* 2004; 90: 732–738.
3. Abizaid A., Kornowski R., Mintz G.S. i wsp. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 584–589.
4. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 217–225.
5. Legrand V.M., Serruys P.W., Unger F. i wsp. Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *Circulation* 2004; 109: 1114–1120.
6. Sedlis S.P., Morrison D.A., Lorin J.D. i wsp. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for diabetic patients with unstable angina and risk factors for adverse outcomes with bypass: outcome of diabetic patients in the AWESOME randomized trial and registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 1555–1566.
7. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868–874.
8. Toutouzas K., Colombo A., Stefanadis C. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1679–1687.
9. Almagor M., Keren A., Banai S. Increased C-reactive protein level after coronary stent implantation in patients with stable coronary artery disease. *Am. Heart J.* 2003; 145: 248–253.
10. Sanchez-Margalet V., Cubero J.M., Martin-Romero C., Cubero J., Cruz-Fernandez J.M., Goberna R. Inflammatory response to coronary stent implantation in patients with unstable angina. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2002; 40: 769–774.
11. Kozinski M., Krzewina-Kowalska A, Kubica J. i wsp. Percutaneous coronary intervention triggers a systemic inflammatory response in patients treated for in-stent restenosis — comparison with stable and unstable angina. *Inflamm. Res.* 2005; 54: 187–193.
12. Dibra A., Mehilli J., Braun S. i wsp. Inflammatory response after intervention assessed by serial C-reactive protein measurements correlates with restenosis in patients treated with coronary stenting. *Am. Heart J.* 2005; 150: 344–350.
13. Kozinski M., Kubica J., Sukiennik A. i wsp. Wpływ wielkości urazu naczynia związanego z implantacją stentu na odpowiedź zapalną. *Folia Cardiol.* 2005; 12: 481–492.
14. Kubica J., Kozinski M., Krzewina-Kowalska A. i wsp. Combined periprocedural evaluation of CRP and TNF- α enhances the prediction of clinical restenosis and major adverse cardiac events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Int. J. Mol. Med.* 2005; 16: 173–180.
15. Cipollone F., Marini M., Fazio M. i wsp. Elevated circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 in patients with restenosis after coronary angioplasty. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21: 327–334.
16. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. i wsp. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499–511.
17. Aggarwal A., Schneider D.J., Sobel B.E., Dauerman H.L. Comparison of inflammatory markers in patients with diabetes mellitus versus those without before and after coronary arterial stenting. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 924–929.
18. Nakanishi N., Shiraishi T., Wada M. Association between fasting glucose and C-reactive protein in a Japanese population: the Minoh study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2005; 69: 88–98.
19. Wu T., Dorn J.P., Donahue R.P., Sempos C.T., Trevisan M. Associations of serum C-reactive protein with fasting insulin, glucose, and glycosylated hemoglobin: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am. J. Epidemiol.* 2002; 155: 65–71.
20. King D.E., Mainous A.G. 3rd, Buchanan T.A., Pearson W.S. C-reactive protein and glycemic control in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1535–1539.
21. Gustavsson C.G., Agardh C.D. Markers of inflammation in patients with coronary artery disease are also associated with glycosylated haemoglobin A1c within the normal range. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 2120–2124.
22. Pradhan A.D., Cook N.R., Buring J.E., Manson J.E., Ridker P.M. C-reactive protein is independently associated with fasting insulin in nondiabetic women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 650–655.
23. Visser M., Bouter L.M., McQuillan G.M., Wener M.H., Harris T.B. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282: 2131–2135.
24. Festa A., D'Agostino R. Jr., Howard G., Mykkanen L., Tracy R.P., Haffner S.M. Chronic subclinical

- inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42–47.
25. Rana J.S., Mittleman M.A., Ho K.K., Cutlip D.E. Obesity and clinical restenosis after coronary stent placement. *Am. Heart J.* 2005; 150: 821–826.
 26. Nikolsky E., Kosinski E., Mishkel G.J. i wsp. Impact of obesity on revascularization and restenosis rates after bare-metal and drug-eluting stent implantation (from the TAXUS-IV trial). *Am. J. Cardiol.* 2005; 95: 709–715.
 27. Pickup J.C., Crook M.A. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998; 41: 1241–1248.
 28. Greenfield J.R., Samaras K., Jenkins A.B. i wsp. Obesity is an important determinant of baseline serum C-reactive protein concentration in monozygotic twins, independent of genetic influences. *Circulation* 2004; 109: 3022–3028.
 29. Kopp H.P., Kopp C.W., Festa A. i wsp. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 1042–1047.
 30. Tracy R.P. Inflammation in cardiovascular disease: cart, horse, or both? *Circulation* 1998; 97: 2000–2002.
 31. Ridker P.M., Buring J.E., Cook N.R., Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events. *Circulation* 2003; 107: 391–397.
 32. Campos S.P., Baumann H. Insulin is a prominent modulator of the cytokine-stimulated expression of acute-phase plasma protein genes. *Mol. Cell. Biol.* 1992; 12: 1789–1797.
 33. 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.
 34. Freeman D.J., Norrie J., Caslake M.J. i wsp. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2002; 51: 1596–1600.
 35. Malik S., Wong N.D., Franklin S., Pio J., Fairchild C., Chen R. Cardiovascular disease in U.S. patients with metabolic syndrome, diabetes, and elevated C-reactive protein. *Diabetes Care* 2005; 28: 690–693.
 36. Schulze M.B., Rimm E.B., Li T., Rifai N., Stampfer M.J., Hu F.B. C-reactive protein and incident cardiovascular events among men with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 889–894.
 37. Inoue T., Kato T., Uchida T. i wsp. Local release of C-reactive protein from vulnerable plaque or coronary arterial wall injured by stenting. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 239–245.
 38. Ishikawa T., Imamura T., Hatakeyama K. i wsp. Possible contribution of C-reactive protein within coronary plaque to increasing its own plasma levels across coronary circulation. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 611–614.
 39. Ishikawa T., Hatakeyama K., Imamura T. i wsp. Involvement of C-reactive protein obtained by directional coronary atherectomy in plaque instability and developing restenosis in patients with stable or unstable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 287–292.
 40. Kawamoto R., Hatakeyama K., Imamura T. i wsp. Relation of C-reactive protein to restenosis after coronary stent implantation and to restenosis after coronary atherectomy. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 104–107.
 41. Moreno P.R., Bernardi V.H., Lopez-Cuellar J. i wsp. Macrophage infiltration predicts restenosis after coronary intervention in patients with unstable angina. *Circulation* 1996; 94: 3098–3102.
 42. Moreno P.R., Murcia A.M., Palacios I.F. i wsp. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2000; 102: 2180–2184.
 43. Eckel R.H., Wassef M., Chait A. i wsp. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group II: pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. *Circulation* 2002; 105: e138–e143.
 44. Reynolds G.D., Vance R.P. C-reactive protein immunohistochemical localization in normal and atherosclerotic human aortas. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1987; 111: 265–269.
 45. Verma S., Wang C.H., Li S.H. i wsp. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106: 913–919.
 46. Pasceri V., Willerson J.T., Yeh E.T. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165–2168.
 47. Pasceri V., Cheng J.S., Willerson J.T. i wsp. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001; 103: 2531–2534.
 48. Verma S., Li S.H., Badiwala M.V. i wsp. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105: 1890–1896.
 49. Devaraj S., Xu D.Y., Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003; 107: 398–404.
 50. Torzewski M., Rist C., Mortensen R.F. i wsp. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 2094–2099.
 51. Zwaka T.P., Hombach V., Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 1194–1197.
 52. Torzewski J., Torzewski M., Bowyer D.E. i wsp. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18: 1386–1392.
 53. Verma S., Kuliszewski M.A., Li S.H. i wsp. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. *Circulation* 2004; 109: 2058–2067.
 54. Wang C.H., Li S.H., Weisel R.D. i wsp. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 2003; 107: 1783–1790.
 55. Blaschke F., Bruemmer D., Yin F. i wsp. C-reactive protein induces apoptosis in human coronary vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2004; 110: 579–587.
 56. Fichtlscherer S., Rosenberger G., Walter D.H. i wsp. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 1000–1006.