

Marwan S. Al-Nimer, Zhian M.I. Dezayee

Hawler Medical University, Erbil, Irak

# Ocena stężenia neopteryny w surowicy jako wskaźnika zapalenia i czynnika ryzyka kardiometabolicznego u chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2 powikłaną zespołem stopy cukrzycowej — badanie porównawcze

Assessment of serum neopterin as an inflammatory and cardiovascular marker in type 1 and 2 diabetes complicated by diabetic foot syndrome: a comparative study

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Marwan S Al-Nimer, Zhian MI Dezayee. Assessment of serum neopterin as an inflammatory and cardiovascular marker in type 1 and 2 diabetes complicated by diabetic foot syndrome: a comparative study. Clin Diabetol 2018; 7, 2: 91–96. DOI: 10.5603/DK.2018.0002.

Należy cytować wersję pierwotną.

## STRESZCZENIE

**Wstęp.** Neopteryna jest produktem ubocznym reakcji koenzymu przekaznika nerwowego syntetyzowanym i wydzielanym przez makrofagi i limfocyty T. Jest ona użytecznym wskaźnikiem zapalnym zaawansowania cukrzycy, ponieważ jej stężenia zwiększają się wraz z progresją choroby od stanu przedcukrzycowego do jawnej cukrzycy typu 2 (T2D). Badanie przeprowadzono w celu porównania stężeń neopteryny w surowicy u chorych z zespołem stopy cukrzycowej (DFS) będącym powikłaniem cukrzycy typu 1 lub typu 2. Dodatkowo zamierzano ocenić zależność między stężeniami neopteryny w surowicy a czynnikami ryzyka kardiometabolicznego. **Materiał i metody.** Badanie o charakterze obserwacyjnym przeprowadzono w ośrodku diabetologicznym w mieście Erbil w Iraku od 1 stycznia do 31 grudnia 2016 roku. Do badania włączono 30 zdrowych osób oraz 140 chorych na cukrzycę z DFS — 70 z cukrzycą typu 1 (T1D) i 70 z T2D. Do głównych parametrów ocenianych

w badaniu należały: pomiary antropometryczne, ciśnienie tętnicze, glikemia na czczo, hemoglobina glikowana, profil lipidowy, stężenie neopteryny i stężenie białka C-reaktywnego oznaczanego metodą wysokoczułą (hs-CRP).

**Wyniki.** Stężenie neopteryny w surowicy było istotnie wyższe ( $p < 0,001$ ) u chorych na T2D niż u chorych na T1D ( $18,6 \pm 2,1$  nmol/l vs.  $12,6 \pm 1,3$  nmol/l). Zmiany wartości stężeń neopteryny w surowicy wiązały się z występowaniem czynników ryzyka kardiometabolicznego. U chorych na T1D zaobserwowano istotną dodatnią korelację między stężeniem neopteryny w surowicy a ciśnieniem rozkurczowym, natomiast u chorych na T2D wykazano istotną dodatnią korelację między stężeniem neopteryny a stężeniem triglicerydów na czczo. Zarówno u chorych na T1D, jak i u osób z T2D stężenie neopteryny w surowicy wiązało się z hs-CRP.

**Wnioski.** U grupy chorych z DFS stężenie neopteryny w surowicy było istotnie wyższe u osób z T2D niż u pacjentów z T1D. Nie stwierdzono zależności między stężeniem neopteryny a stopniem ciężkości DFS, wykazano natomiast związek z czynnikami kardiometabolicznymi.

**Słowa kluczowe:** zespół stopy cukrzycowej, czynniki ryzyka kardiometabolicznego, neopteryna

Adres do korespondencji:

Marwan S Al-Nimer

Hawler Medical University, Erbil, Irak

e-mail: [alnimermarwan@gmail.com](mailto:alnimermarwan@gmail.com)

Tłumaczenie: lek. Małgorzata Kamińska

Nadesłano: 25.08.2017

Przyjęto do druku: 16.01.2018

**ABSTRACT**

**Introduction.** Neopterin is a byproduct of nerve transmitter coenzyme that is synthesized and released by macrophages and T-lymphocytes. It is a useful inflammatory marker of diabetes progression, as its levels increase with the progression of the disease from prediabetes to type 2 diabetes (T2D). This study aimed to compare serum neopterin levels between type-1 and type-2 diabetes patients with diabetic foot syndrome (DFS), and assess the relation between serum neopterin levels and cardiometabolic risk factors.

**Materials and methods.** This observational cross-sectional study was carried out in the Centre of Diabetes Mellitus in Erbil, Iraq from 1<sup>st</sup> January to 31<sup>st</sup> December 2015. A total of 30 healthy subjects and 140 patients with DFS [70 patients with type 1 diabetes (T1D) and 70 patients with T2D] were enrolled in the study. The main outcome measurements included anthropometric measurements, blood pressure, fasting serum glucose, glycated haemoglobin, lipid profile, neopterin and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP).

**Results.** Serum neopterin levels of T2D patients were significantly ( $p < 0.001$ ) higher than the corresponding levels of T1D patients ( $18.6 \pm 2.1$  mg/L vs.  $12.6 \pm 1.3$  mg/L). The changes in the serum neopterin levels were related to cardiometabolic risk factors. In T1D, a significant positive correlation between serum levels of neopterin and diastolic blood pressure were observed, while in T2D the significant positive correlation was found between fasting serum triglyceride levels and neopterin levels. Serum levels of neopterin were insignificantly correlated with hs-CRP in T1D and T2D. **Conclusions.** In patients with DFS, serum neopterin levels are significantly higher in those with T2D compared with T1D patients. Neopterin levels are not related to the grading of DFS, but are invariably related to cardiometabolic risk factors.

**Key words:** diabetic foot syndrome, cardiometabolic risk factors, neopterin

**Wstęp**

Według definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) zespół stopy cukrzycowej (DFS, *diabetic foot syndrome*) to owrzodzenie stopy (zmiany zlokalizowane w obrębie stawu skokowego lub dystalnie do stawu skokowego) związane z neuropatią i różnego stopnia zmianami niedokrwieniami i zakażeniami [1]. Jak podają wcześniejsze doniesienia, DFS jest częstym powikłaniem cukrzycy występującym nawet u 27% chorych z tą chorobą [2–4]. Lauterbach

i wsp. przeanalizowali dane 34 198 chorych na cukrzycę typu 2 (T2D, *type 2 diabetes*) oraz 2576 chorych na cukrzycę typu 1 (T1D, *type 1 diabetes*) w Wielkiej Brytanii i stwierdzili, że częstość występowania DFS wynosi odpowiednio 7,6% i 8,5% [5]. Wyniki jednego z badań wykazały, że u chorych na T2D powikłaną DFS wskaźniki zapalenia, w tym stężenie białka C-reaktywnego oznaczone metodą wysokoczułą (hs-CRP, *high sensitivity C-reactive protein*), czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , *tumour necrosis factor  $\alpha$* ) i interleukiny 6 były istotnie skorelowane z czynnikami ryzyka kardiometabolicznego, takimi jak wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), stężenie triglicerydów i cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości (LDL, *low density lipoproteins*) w surowicy [6]. Zła kontrola glikemii wiązała się z zakażeniem rany mikroorganizmami opornymi na wiele leków [7]. Neopteryna jest produktem ubocznym reakcji koenzymu przekaźnika nerwowego syntetyzowanym i wydzielanym przez makrofagi i limfocyty T [8]. Wykazano, że neopteryna jest wskaźnikiem zapalenia przydatnym w ocenie progresji cukrzycy, ponieważ jej stężenia zwiększają się stopniowo od stanu przedcukrzycowego do jawnej T2D [9]. Rao i wsp. opisywali w 2010 roku istotne zwiększenie stężeń neopteryny w surowicy u chorych z zespołem metabolicznym ( $2,142 \pm 0,038$  nmol/l) w porównaniu z osobami bez zespołu metabolicznego ( $2,020 \pm 0,044$  nmol/l) [10]. W cukrzycy ciężkowej stężenie neopteryny w surowicy jest podwyższone, jednak nie koreluje istotnie ze stężeniem hs-CRP, które stanowi wskaźnik zapalenia [11]. Istnieją dane wskazujące, że stężenie neopteryny w surowicy jest czynnikiem predykcyjnym zawału serca zakończonemu zgonem u chorych na T2D [12].

Podstawą teoretyczną badania była rola czynników ryzyka kardiometabolicznego w etiopatogenezie zakażenia/zapalenia w DFS, co może tłumaczyć różnice w stężeniach neopteryny w surowicy między chorymi z różnymi typami cukrzycy powikłanej DFS. Celem badania była ocena stężeń neopteryny w surowicy u chorych z T1D i T2D powikłaną DFS oraz powiązanie tych stężeń z czynnikami ryzyka kardiometabolicznego z uwzględnieniem ciężkości DFS.

**Metody**

Przekrojowe badanie obserwacyjne odbywało się w Centrum Diabetologicznym w Erbil od 1 stycznia do 31 grudnia 2016 roku. Badanie przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Deklaracji Helsińskiej po uzyskaniu akceptacji lokalnej komisji bioetycznej. Przed włączeniem do badania wszyscy chorzy udzielili świadomej zgody na udział w nim. Chorych rekrutowano w Centrum Diabetologicznym i losowo przydzielano do grup za pomocą tablic randomizacyjnych. Przyjęto następujące

kryterium włączenia do badania: cukrzyca typu 1 lub typu 2 powikłana DFS u chorych leczonych za pomocą doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny, w zależności od stanu klinicznego. Zespół stopy cukrzycowej to powikłanie cukrzycy cechujące się obecnością owrzodzenia, objawów zapalenia i zakażenia, którym mogą towarzyszyć zmiany zgorzelinowe. Do oceny stopnia zaawansowania DFS stosuje się klasyfikację Wagnera-Meggitta [13]. Autorzy zastosowali tę klasyfikację, ponieważ jest ona prosta i dostarcza informacji związanych z celem badania. Ponadto uczestniczący w nim chorzy mieli zdiagnozowany DFS, a niektórzy z nich przeszli amputację, dlatego użycie innej klasyfikacji nie przyniosłoby dodatkowych korzyści.

Skala Wagnera-Meggitta obejmuje sześć stopni (0–5) zaawansowania zmian chorobowych. Pierwsze cztery stopnie opierają się na głębokości uszkodzenia tkanek, natomiast dwa ostatnie — na rozległości zgorzeli. Lekarz diabetolog przeprowadzał w ośrodku diabetologicznym badanie kliniczne i klasyfikował uszkodzenia w zespole stopy cukrzycowej. U każdego pacjenta wykonywano badanie rentgenowskie, a także pobierano wymaz z rany w celu wykonania posiewu i oceny wrażliwości patogenów na leki. Obecność obwodowej neuropatii cukrzycowej stwierdzano na podstawie objawów subiektywnych i obiektywnych (ból, drętwienie, osłabienie czucia wibracji, dotyku i temperatury, badanie czucia bólu przez ukłucie igłą, badanie odruchu skokowego), określając wynik badania jako 0 (= nieobecny) i 1 (= zmniejszony lub obecny). U osób, u których stwierdzono objawy świadczące o neuropatii, wykonywano badanie elektromiograficzne i badanie przewodzenia nerwowego (w nerwach łokciowym, łydkowym i strzałkowym wspólnym) w celu potwierdzenia obecności neuropatii obwodowej.

Chorych z chorobami reumatycznymi i hematologicznymi oraz chorobami nerek, wątroby i tarczycy, a także osoby przyjmujące leki przeciwzapalne wykluczono z badania.

Uczestników badania podzielono na trzy grupy. W grupie I (n = 30) znajdowały się osoby zdrowe, w grupie II (n = 70) — chore na T1D z DFS, a w III (n = 70) — chore na T2D z DFS.

Dane demograficzne oraz informacje dotyczące przebytych chorób i stosowanego leczenia zebrano w ośrodku diabetologicznym. Odnotowano modyfikowalne czynniki ryzyka, zdarzenia lub powikłania oraz stosowaną obecnie terapię. Osoby palące definiowano jako chorych, którzy palili tytoń w czasie włączenia do badania. Mierzono chorym wzrost, masę ciała i obwód talii, a także obliczano ich wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), stosując wzór Queteleta'a: wskaźnik masy ciała [kg/m<sup>2</sup>] = masa ciała [kg]/(wzrost [m])<sup>2</sup>.

Ciśnienie tętnicze mierzono w pozycji siedzącej i do analizy wykorzystano średnią z trzech pomiarów.

Pomiarów ciśnienia tętniczego na tętnicy grzbietowej stopy i tętnicy piszczelowej tylnej nie uwzględniono w badaniu z uwagi na spory odsetek chorych po amputacji, co mogłoby być źródłem błędów w interpretacji danych. Bezpośrednio po przyjęciu chorych do szpitala pobierano do próbek próbki obwodowej krwi żylniej. Następne próbki odwirowywano z prędkością 2,5 tys. obrotów na minutę przez 10 minut w celu oddzielenia surowicy do pomiarów glikemii na czczo, odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) i stężeń lipidów. Profil lipidowy obejmował stężenia na czczo triglicerydów i cholesterolu frakcji lipoprotein wysokiej gęstości (HDL, *high density lipoproteins*). Oznaczenia stężenia hs-CRP [mg/l] i neopteryny w surowicy przeprowadzono za pomocą metody immunoenzymatycznej (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*).

### Analiza statystyczna

Dane przedstawiono jako n, odsetek i średnie ± odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*). Do oceny różnic między dwiema grupami zastosowano test t Studenta dla zmiennych niepowiązanych oraz różnicę między wartościami procentowymi. W celu wykrycia korelacji między stężeniem neopteryny a innymi czynnikami związanymi z DFS użyto testu korelacji Pearsona. W przypadku wszystkich testów dwustronnych za istotne statystycznie przyjęto wartości p ≤ 0,05. Wszystkie obliczenia przeprowadzono za pomocą oprogramowania Excel 2003 (Windows).

### Wyniki

W tabeli 1 pokazano, że nie było istotnych różnic między grupą II a grupą III pod względem cech demograficznych. Amputację palców u stóp lub stopy przeżyło 23 (32,9%) chorych z grupy II i 35 (50%) chorych z grupy III; różnica była istotna statystycznie (p = 0,04). Porównanie stopnia zaawansowania DFS w okresie badania wykazało, że w grupie II liczba chorych z DFS 2. stopnia była istotnie wyższa (p = 0,05) niż w grupie III (tab. 1). Jak pokazują dane w tabelach 2 i 3, u chorych na T1D ani u chorych na T2D nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic dotyczących występowania czynników ryzyka kardiometabolicznego ani stężeń hs-CRP zależnych od stopnia zaawansowania DFS. Stężenia hs-CRP w surowicy u chorych z grupy III były istotnie wyższe (p = 0,000) niż w grupie II (12,5 ± 2,6 mg/l vs. 5,7 ± 0,9 mg/l). Również stężenia neopteryny w surowicy były istotnie wyższe (p = 0,000) w grupie III niż w grupie II (18,6 ± 2,1 nmol/l vs. 12,6 ± 1,3 nmol/l). Wyniki badania pokazały, że zmiany stężeń neopteryny w surowicy były niezależnie związane z czynnikami

Tabela 1. Charakterystyka badanej populacji

Zmienna	Grupa I (n = 30)	Grupa II (n = 70)	Grupa III (n = 70)
Płeć (mężczyźni:kobiety)	17:13	54:16	50:20
Wiek (lata)	52 (44–63)	50,5 (43–59)	64,5 (53–72)
Miejsce zamieszkania (miasto:wieś)		36:34	29:41
Czas trwania cukrzycy (lata)	–	14 (8–23)	9 (4–20)
Czas trwania zespołu stopy cukrzycowej (miesiące)	–	36	24
Przebyta amputacja	–	23	35*
Stopień zaawansowania zespołu stopy cukrzycowej			
Stopień 1	–	0	0
Stopień 2	–	23	13**
Stopień 3	–	25	24
Stopień 4	–	14	22
Stopień 5	–	08	11

Wyniki przedstawiono jako *n* i mediany (zakres); grupa I — osoby zdrowe; grupa II — chorzy na cukrzycę typu 1 z zespołem stopy cukrzycowej; grupa III: chorzy na cukrzycę typu 2 z zespołem stopy cukrzycowej; \**p* = 0,04, \*\**p* = 0,05 w porównaniu z grupą II

Tabela 2. Czynniki ryzyka kardiometabolicznego, wskaźniki zapalenia i stężenia neopteryny w zależności od stopnia zaawansowania zespołu stopy cukrzycowej u chorych z grupy II

Zmienne	Stopień zaawansowania zespołu stopy cukrzycowej			
	Stopień 2 (n = 23)	Stopień 3 (n = 25)	Stopień 4 (n = 14)	Stopień 5 (n = 8)
Wskaźnik masy ciała [kg/m <sup>2</sup> ]	33,5 ± 2,2	34,9 ± 3,1	34,4 ± 2,9	36,2 ± 3,4
Obwód talii [cm]	85,6 ± 6,1	87,3 ± 5,2	88,3 ± 5,0	90,8 ± 4,0
Skurczowe ciśnienie krwi [mm Hg]	130,6 ± 3,6	131,9 ± 3,7	131,0 ± 3,7	130,1 ± 2,5
Rozkurczowe ciśnienie krwi [mm Hg]	75,1 ± 3,6	75,8 ± 3,3	75,3 ± 3,7	78,1 ± 2,0
Stężenie triglicerydów na czczo [mg/dl]	167 ± 7,8	166,0 ± 11,2	172,9 ± 10,9	171,6 ± 9,1
Stężenie cholesterolu frakcji HDL [mg/dl]	52,9 ± 3,1	51,9 ± 4,3	52,1 ± 3,3	49,9 ± 3,2
Glikemia na czczo [mg/dl]	318,5 ± 35,8	306,6 ± 63,4	311,0 ± 31,4	326, ± 28,8
Hemoglobina glikowana (HbA <sub>1c</sub> ) (%)	9,6 ± 1,1	9,5 ± 1,2	9,0 ± 1,0	9,0 ± 0,8
Białko C-reaktywne oznaczane metodą wysokoczułą [mg/l]	5,8 ± 0,9	5,7 ± 0,7	5,7 ± 1,1	5,9 ± 1,1
Neopteryna [nmol/l]	12,84 ± 1,3	12,5 ± 1,4	12,7 ± 1,0	12,0 ± 1,4

Wyniki przedstawiono jako średnie ± odchylenie standardowe; brak istotnych różnic między poszczególnymi grupami zaawansowania zespołu stopy cukrzycowej

ryzyka kardiometabolicznego i że relacje te różniły się w zależności od typu cukrzycy (tab. 4). U chorych na T1D zaobserwowano istotną dodatnią korelację między stężeniem neopteryny w surowicy a ciśnieniem rozkurczowym, natomiast u chorych na T2D — istotną dodatnią korelację między stężeniem neopteryny a stężeniem triglicerydów na czczo (tab. 4). Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności między zmianami stężeń neopteryny w surowicy a zapaleniem. Zarówno u chorych na T1D, jak i u osób z T2D stężenie neopteryny w surowicy wiązało się nieistotnie z hs-CRP (ryc. 1).

## Dyskusja

Wyniki badania pokazują, że w przypadku chorych na cukrzycę powikłaną DFS stężenia hs-CRP i neoptery-

ny w surowicy są istotnie wyższe u chorych z T2D niż u osób z T1D. Czynniki ryzyka kardiometabolicznego były związane z DFS, jednak zarówno u chorych na T1D, jak i u pacjentów z T2D ich poziomy nie różniły się istotnie w zależności od stopnia DFS. Odsetek chorych, którzy przebyli amputację kończyny dolnej, był istotnie niższy w grupie chorych na T1D niż wśród osób z T2D, jednak nie stwierdzono istotnej różnicy między grupami pod względem odsetka osób z ranami o wysokim stopniu zaawansowania zmian (ocenianymi w momencie włączenia do badania), mimo że był on niższy w grupie chorych z T1D. Wyniki badania wskazują, że chociaż DFS występuje rzadziej u chorych z T1D niż u osób z T2D, to jednak w przypadku obecności czynników ryzyka kardiometabolicznego powikłanie to może się rozwi-

**Tabela 3. Czynniki ryzyka kardiometabolicznego, wskaźniki zapalenia i stężenia neopteryny w zależności od stopnia zaawansowania zespołu stopy cukrzycowej u chorych z grupy III**

Zmienna	Stopień ciężkości zespołu stopy cukrzycowej			
	Stopień 2 (n = 13)	Stopień 3 (n = 24)	Stopień 4 (n = 22)	Stopień 5 (n = 11)
Wskaźnik masy ciała [kg/m <sup>2</sup> ]	35,3 ± 2,3	35,75 ± 3,26	37,94 ± 3,7	35,88 ± 2,98
Obwód talii [cm]	94,8 ± 5,0	97,2 ± 7,0	98,4 ± 9,6	96,4 ± 8,2
Skurczowe ciśnienie krwi [mm Hg]	147,2 ± 7,0	147,3 ± 4,8	150,6 ± 3,6	151,2 ± 3,0
Rozkurczowe ciśnienie krwi (mmHg)	89,1 ± 6,6	89,4 ± 4,6	91,1 ± 2,8	90,6 ± 6,0
Stężenie triglicerydów na czczo [mg/dl]	198,7 ± 18,3	196,4 ± 17,4	196,8 ± 16,2	207,1 ± 20,4
Stężenie cholesterolu frakcji HDL [mg/dl]	45,8 ± 2,8	46,3 ± 2,6	45,9 ± 2,1	46,3 ± 3,1
Glikemia na czczo [mg/dl]	223,3 ± 21,0	225,0 ± 25,4	220,2 ± 22,7	223,8 ± 16,9
Hemoglobina glikowana (HbA <sub>1c</sub> ) (%)	8,0 ± 0,96	7,7 ± 0,7	7,7 ± 0,6	7,7 ± 0,8
Białko C-reaktywne oznaczane metodą wysokoczułą [mg/l]	12,0 ± 1,7	13,17 ± 2,66	12,48 ± 3,1	11,6 ± 2,0
Stężenie neopteryny [nmol/l]	19,04 ± 2,02	18,11 ± 2,18	18,47 ± 1,67	19,17 ± 2,8

Wyniki przedstawiono jako średnie ± odchylenie standardowe; brak istotnych różnic między poszczególnymi grupami zaawansowania zespołu stopy cukrzycowej. HDL (*high density lipoproteins*) — lipoproteiny wysokiej gęstości

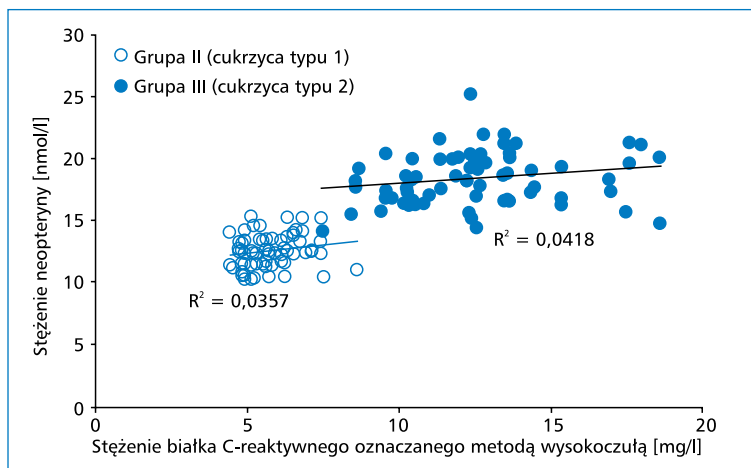
**Tabela 4. Korelacje między stężeniami neopteryny w surowicy [nmol/l] a czynnikami ryzyka kardiometabolicznego i wskaźnikiem zapalenia**

Niezależne czynniki ryzyka	Cukrzyca typu 1		Cukrzyca typu 2	
	Współczynnik korelacji (r)	Prawdopodobieństwo	Współczynnik korelacji (r)	Prawdopodobieństwo
Czas trwania cukrzycy	-0,118	0,337	+0,042	0,733
Czas trwania zespołu stopy cukrzycowej	+0,019	0,877	-0,123	0,317
Wskaźnik masy ciała [kg/m <sup>2</sup> ]	+0,082	0,506	+0,170	0,165
Obwód talii [cm]	-0,128	0,298	+0,102	0,407
Skurczowe ciśnienie krwi [mm Hg]	+0,072	0,559	+0,135	0,272
Rozkurczowe ciśnienie krwi [mm Hg]	+0,261	0,031*	+0,042	0,733
Stężenie triglicerydów na czczo [mg/l]	+0,219	0,072	+0,248	0,041*
Stężenie cholesterolu frakcji HDL [mg/dl]	+0,024	0,845	-0,039	0,752
Glikemia na czczo [mg/dl]	-0,038	0,758	+0,167	0,173
Hemoglobina glikowana (HbA <sub>1c</sub> ) (%)	-0,051	0,679	-0,012	0,922
Białko C-reaktywne oznaczane wysokoczułą metodą [mg/l]	+0,189	0,124	+0,204	0,093

Wyniki przedstawiono jako współczynniki korelacji (r) i odpowiednie wartości p. HDL (*high density lipoproteins*) — lipoproteiny wysokiej gęstości

nąć w obu typach cukrzycy [14]. Hipertriglicydemia ( $\geq 150$  mg/dl) wiązała się z DFS i u chorych na T1D, i u chorych na T2D, ale średnie stężenie triglicerydów w surowicy na czczo w grupie II było istotnie niższe niż w grupie III ( $168,5 \pm 10,1$  mg/dl vs.  $198,6 \pm 17,7$  mg/dl;  $p < 0,001$ ). Dane te są zgodne z doniesieniami z innych badań, w których wykazano, że dyslipidemia jest czynnikiem ryzyka DFS [6, 15]. Stężenia triglicerydów na czczo w żadnej grupie nie wiązały się istotnie ze stopniem zaawansowania DFS według klasyfikacji Wagnera-Meggitta. Wysokie ciśnienie tętnicze obserwowano istotnie częściej w grupie III niż w grupie II (ciśnienie

skurczowe —  $148,9 \pm 5,0$  mm Hg vs.  $131,2 \pm 3,5$  mm Hg; ciśnienie rozkurczowe —  $90,0 \pm 4,6$  vs.  $75,8 \pm 3,4$  mm Hg). Te dane są zgodne z wynikami innych badań, w których częstość występowania nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę z owrzodzeniem stopy wynosiła 57,1% [16]. Wartości ciśnienia tętniczego także nie wiązały się z ciężkością DFS. Wszyscy chorzy w grupie II i grupie III byli otyli i ta obserwacja nie tylko potwierdza hipotezę na temat oddziaływania czynników wytwarzanych przez adipocyty na czynność naczyń krwionośnych (*adipovascular axis*) w T2D, ale również rozszerza ją na T1D [17]. Parametry kontroli



**Rycina 1.** Korelacje między stężeniami w surowicy białka C-reaktywnego oznaczanego metodą wysokoczułą i neopteryny u chorych z zespołem stopy cukrzycowej

glikemii, tj. glikemia na czczo i odsetek hemoglobiny glikowanej, były gorsze u chorych na T1D niż u osób z T2D, jednak nie różniły się istotnie w zależności od ciężkości DFS [18]. Wyniki przedstawionego badania jednoznacznie potwierdzają wcześniejsze doniesienia opisujące istotnie wyższe stężenia hs-CRP i neopteryny u osób z T2D powikłaną owrzodzeniem stopy [19, 21]. Wyższe stężenia neopteryny w surowicy u chorych na T2D w porównaniu z osobami z T1D wskazują na aktywację odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego i zwiększenie ilości reaktywnych form tlenu [22, 23]. We wcześniejszych badaniach wykazano, że na stężenia neopteryny wpływały cytokiny prozapalne i przeciwzapalne, co tłumaczy nieistotną statystycznie korelację między stężeniami neopteryny i hs-CRP w surowicy obserwowaną w przedstawionym badaniu [24].

Należy zwrócić uwagę na dwie istotne obserwacje poczynione przez autorów: po pierwsze, nie stwierdzono zależności między stężeniem neopteryny w surowicy a zapaleniem, a po drugie, zaobserwowano, że korelacja stężenia neopteryny w surowicy z czynnikami ryzyka metabolicznego zależy od typu cukrzycy. Nową obserwacją jest obecność istotnej korelacji między ciśnieniem tętniczym a stężeniem neopteryny w surowicy u chorych T1D; potwierdza ona wyniki wcześniejszych badań, w których wykazano zwiększone stężenia neopteryny w stanie przedrzucawkowym [25]. Stwierdzono również istotną dodatnią korelację stężenia neopteryny ze stężeniem triglicerydów u chorych na cukrzycę, co jest zgodne z wynikami wcześniejszych badań [26]. Jednym z ograniczeń przedstawionego badania jest mała wielkość próby, co uniemożliwiło analizę statystyczną stężeń neopteryny w surowicy i ich korelacji z czynnikami ryzyka kardiometabolicznego

w zależności od stopnia zaawansowania i ciężkości tych czynników ryzyka.

Nie ma wątpliwości, że dyslipidemia, otyłość i wysokie ciśnienie krwi są czynnikami, które przyspieszają rozwój mikro- i makronaczyniowych powikłań cukrzycy, w tym DFS. Wyniki badania potwierdzają hipotezę, że czynniki ryzyka kardiometabolicznego wpływają na rozwój powikłań cukrzycy.

## Wnioski

Podsumowując, u chorych na T1D i T2D czynniki ryzyka kardiometabolicznego wiążą się z DFS, ale ich nasilenie nie jest skorelowane z ciężkością DFS w skali Wagnera-Meggitta. Stężenia neopteryny w surowicy są istotnie zwiększone u osób z DFS, a ich wartości — wyższe u chorych na T2D niż u chorych na T1D. Stężenia neopteryny w surowicy może służyć raczej jako czynnik ryzyka kardiometabolicznego niż wskaźnik zapalenia, a przy interpretacji zmian stężenia neopteryny w surowicy należy brać pod uwagę typ cukrzycy.

## Podziękowania

Autorzy pragną podziękować kierownictwu Hawler Medical University oraz pracownikom Centrum Diabetologicznego w Erbil za ogromną pomoc w przeprowadzeniu badania.

## Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów w związku z artykułem.

## PIŚMIENNICTWO

1. Jeffcoate WJ, Macfarlane RM, Fletcher EM. The description and classification of diabetic foot lesions. *Diabet Med.* 1993; 10(7):



- 676–679, doi: [10.1111/j.1464-5491.1993.tb00144.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1993.tb00144.x), indexed in Pubmed: [8403832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8403832/).
2. Richard JL, Schuldiner S. [Epidemiology of diabetic foot problems]. *Rev Med Interne*. 2008; 29 Suppl 2: S222–S230, doi: [10.1016/S0248-8663\(08\)73949-3](https://doi.org/10.1016/S0248-8663(08)73949-3), indexed in Pubmed: [18822247](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18822247/).
  3. Nather A, Bee CS, Huak CY, et al. Epidemiology of diabetic foot problems and predictive factors for limb loss. *J Diabetes Complications*. 2008; 22(2): 77–82, doi: [10.1016/j.jdiacomp.2007.04.004](https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2007.04.004), indexed in Pubmed: [18280436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18280436/).
  4. AlAyed MY, Younes N, Al-Smady M, et al. Prevalence of Foot Ulcers, Foot at Risk and Associated Risk Factors Among Jordanian Diabetics. *Curr Diabetes Rev*. 2017; 13(2): 182–191, doi: [10.2174/1573399812666151210143140](https://doi.org/10.2174/1573399812666151210143140), indexed in Pubmed: [26652612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26652612/).
  5. Lauterbach S, Kostev K, Kohlmann T. Prevalence of diabetic foot syndrome and its risk factors in the UK. *J Wound Care*. 2010; 19(8): 333–337, doi: [10.12968/jowc.2010.19.8.77711](https://doi.org/10.12968/jowc.2010.19.8.77711), indexed in Pubmed: [20852505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20852505/).
  6. Zubair M, Malik A, Ahmad J. Plasma adiponectin, IL-6, hsCRP, and TNF- $\alpha$  levels in subject with diabetic foot and their correlation with clinical variables in a North Indian tertiary care hospital. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012; 16(5): 769–776, doi: [10.4103/2230-8210.100672](https://doi.org/10.4103/2230-8210.100672), indexed in Pubmed: [23087862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23087862/).
  7. Noor S, Borse AG, Ozair M, et al. Inflammatory markers as risk factors for infection with multidrug-resistant microbes in diabetic foot subjects. *Foot (Edinb)*. 2017; 32: 44–48, doi: [10.1016/j.foot.2017.05.001](https://doi.org/10.1016/j.foot.2017.05.001), indexed in Pubmed: [28802182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28802182/).
  8. Schoedon G, Troppmair J, Fontana A, et al. Biosynthesis and metabolism of pterins in peripheral blood mononuclear cells and leukemia lines of man and mouse. *Eur J Biochem*. 1987; 166(2): 303–310, doi: [10.1111/j.1432-1033.1987.tb13515.x](https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1987.tb13515.x), indexed in Pubmed: [3301338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3301338/).
  9. Grossmann V, Schmitt VH, Zeller T, et al. Profile of the Immune and Inflammatory Response in Individuals With Prediabetes and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38(7): 1356–1364, doi: [10.2337/dc14-3008](https://doi.org/10.2337/dc14-3008), indexed in Pubmed: [25877811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25877811/).
  10. Rao VS, Nagaraj RK, Hebbagodi S, et al. Association of inflammatory and oxidative stress markers with metabolic syndrome in asian indians in India. *Cardiol Res Pract*. 2010; 2011: 295976, doi: [10.4061/2011/295976](https://doi.org/10.4061/2011/295976), indexed in Pubmed: [21234321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21234321/).
  11. Karaca A, Omma T, Dura Deveci C, et al. Neopterin and hsCRP are not correlated in gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2016; 32(12): 977–981, doi: [10.1080/09513590.2016.1193850](https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1193850), indexed in Pubmed: [27276070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27276070/).
  12. Vengen IT, Dale AC, Wiseth R, et al. Neopterin predicts the risk for fatal ischemic heart disease in type 2 diabetes mellitus: long-term follow-up of the HUNT 1 study. *Atherosclerosis*. 2009; 207(1): 239–244, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2009.04.003](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.04.003), indexed in Pubmed: [19409566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19409566/).
  13. James WB. Classification of foot lesion in diabetic patients. In: Bowker JH, Pfeifer MA, ed. Levin and O'Neal's The Diabetic Foot. 7th edition. Mosby, Philadelphia 2008: 221–226.
  14. Marno T, Yifter H, Lemessa T. Risk factors assessment of diabetic foot ulcer using the sixty seconds screening tools: A hospital based cross-sectional study at Tikur Anbessa specialized hospital. *Ethiop Med*. 2015(Suppl 2): 45–49, indexed in Pubmed: [26591282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26591282/).
  15. Chatzistergos PE, Naemi R, Sundar L, et al. The relationship between the mechanical properties of heel-pad and common clinical measures associated with foot ulcers in patients with diabetes. *J Diabetes Complications*. 2014; 28(4): 488–493, doi: [10.1016/j.jdiacomp.2014.03.011](https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.03.011), indexed in Pubmed: [24795257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24795257/).
  16. Wu L, Hou Q, Zhou Q, et al. Prevalence of risk factors for diabetic foot complications in a Chinese tertiary hospital. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(3): 3785–3792, indexed in Pubmed: [26064275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26064275/).
  17. Tuttolomondo A, Maida C, Pinto A. Diabetic foot syndrome: Immune-inflammatory features as possible cardiovascular markers in diabetes. *World J Orthop*. 2015; 6(1): 62–76, doi: [10.5312/wjo.v6.i1.62](https://doi.org/10.5312/wjo.v6.i1.62), indexed in Pubmed: [25621212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25621212/).
  18. Al-Rubeaan K, Al Derwish M, Ouizi S, et al. Diabetic foot complications and their risk factors from a large retrospective cohort study. *PLoS One*. 2015; 10(5): e0124446, doi: [10.1371/journal.pone.0124446](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124446), indexed in Pubmed: [25946144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25946144/).
  19. Arik HO, Yalcin AD, Gumuslu S, et al. Association of circulating sTRAIL and high-sensitivity CRP with type 2 diabetic nephropathy and foot ulcers. *Med Sci Monit*. 2013; 19: 712–715, doi: [10.12659/MSM.889514](https://doi.org/10.12659/MSM.889514), indexed in Pubmed: [23986130](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23986130/).
  20. Wang Ph, Yu Dm, Chu Yj, et al. [Research on the clinical features and effective factors of 249 diabetic patients with deep foot infection]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2007; 87(26): 1828–1831, indexed in Pubmed: [17922992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17922992/).
  21. Eisenhut M. Neopterin in Diagnosis and Monitoring of Infectious Diseases. *J Biomark*. 2013; 2013: 196432, doi: [10.1155/2013/196432](https://doi.org/10.1155/2013/196432), indexed in Pubmed: [26317013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26317013/).
  22. Pingle SK, Tumane RG, Jawade AA. Neopterin: Biomarker of cell-mediated immunity and potent usage as biomarker in silicosis and other occupational diseases. *Indian J Occup Environ Med*. 2008; 12(3): 107–111, doi: [10.4103/0019-5278.44690](https://doi.org/10.4103/0019-5278.44690), indexed in Pubmed: [20040967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20040967/).
  23. Zis P, Strydom A, Buckley D, et al. Cognitive ability in Down syndrome and its relationship to urinary neopterin, a marker of activated cellular immunity. *Neurosci Lett*. 2017; 636: 254–257, doi: [10.1016/j.neulet.2016.11.023](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.11.023), indexed in Pubmed: [27851899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27851899/).
  24. Kolb H, Lückemeyer K, Heise T, et al. DIATOR Study Group. The systemic immune network in recent onset type 1 diabetes: central role of interleukin-1 receptor antagonist (DIATOR Trial). *PLoS One*. 2013; 8(8): e72440, doi: [10.1371/journal.pone.0072440](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072440), indexed in Pubmed: [23991111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23991111/).
  25. Amash A, Holcberg G, Sapir O, et al. Placental secretion of interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist in preeclampsia: effect of magnesium sulfate. *J Interferon Cytokine Res*. 2012; 32(9): 432–441, doi: [10.1089/jir.2012.0013](https://doi.org/10.1089/jir.2012.0013), indexed in Pubmed: [22909148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22909148/).
  26. Gottsäter A, Forsblad J, Mätzsch T, et al. Interleukin-1 receptor antagonist is detectable in human carotid artery plaques and is related to triglyceride levels and Chlamydia pneumoniae IgA antibodies. *J Intern Med*. 2002; 251(1): 61–68, doi: [10.1046/j.1365-2796.2002.00926.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2002.00926.x), indexed in Pubmed: [11851866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11851866/).