

**Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w
Poznaniu**

LEK. PIOTR LISZKOWSKI

**Nieinwazyjna ocena fali tętna
i funkcji śródbłonna u chorych
z typem 1 cukrzycy**

Rozprawa doktorska

**Promotor:
Prof. dr hab. med. Dorota Zozulińska – Ziólkiewicz**

Poznań 2011

Dziękuję

Mojej Rodzinie

Moim Nauczycielom i Wychowawcom

Moim Przyjaciołom

Naszym Pacjentom

oby trud związany z powstaniem tej pracy stał się pożytkiem dla Chorych...

Dziękuję Pani Profesor Bognie Wierusz-Wysockiej – za cierpliwość i wyrozumiałość
Dziękuję Pani Profesor Dorocie Zozulińskiej-Ziółkiewicz – za wzór pracowitości i wszelką
pomoc

Dziękuję Panu Profesorowi Henrykowi Wysockiemu, Panu Profesorowi Andrzejowi Wykrętowiczowi, Panu dr hab. med. Przemysławowi Guzikowi oraz Panu dr Tomaszowi Krauze za umożliwienie mi i pomoc w wykonaniu badań dotyczących analizy fali tętna

Spis treści:

Wykaz najczęściej stosowanych skrótów.....	3
Rozdziały:	
1. Wstęp.....	5
1.1. Cukrzyca typu 1 i jej przewlekłe powikłania jako problem kliniczny.....	5
1.2. Budowa i funkcja śródbłonka.....	8
1.3. Ocena funkcji śródbłonka.....	11
1.4. Agoniści receptora beta-2 adrenergicznego a synteza tlenu azotu.....	16
1.5. Etiopatogeneza przewlekłych powikłań cukrzycy.....	17
1.6. Śródbłonek naczyniowy w cukrzycy typu 1.....	21
2. Cel pracy.....	22
3. Grupy badane i metody.....	23
3.1. Charakterystyka grup badanych.....	23
3.2. Metodyka badania.....	25
3.3. Analiza statystyczna.....	28
4. Wyniki.....	30
4.1. Porównanie grupy badanej z grupą kontrolną.....	30
4.2. Porównania podgrup wewnątrz grupy z cukrzycą typu 1.....	34
5. Omówienie wyników.....	54
5.1. Analiza fali tętna i funkcja śródbłonka a cukrzyca typu 1.....	54
5.2. Wiek i czas trwania cukrzycy.....	57
5.3. HbA1c.....	58
5.4. Retinopatia cukrzycowa.....	59
5.5. Cukrzycowa choroba nerek.....	60
5.6. Neuropatia cukrzycowa.....	63
5.7. Płeć.....	64
5.8. Ograniczenia pracy.....	65

6. Wnioski	66
7. Streszczenie/Abstract	67
8. Piśmiennictwo	71

Wykaz najczęściej stosowanych skrótów:

AGE	końcowe produkty glikacji białek (Advanced Glycation End-product)
AI	wskaźnik wzmocnienia (Augmentation Index)
C_AI	centralny wskaźnik wzmocnienia (Central Augmentation Index)
Δ C_AI	zmiana centralnego wskaźnika wzmocnienia
C_DP	centralne ciśnienie rozkurczowe (Central Diastolic Pressure)
C_SP	centralne ciśnienie skurczowe (Central Systolic Pressure)
C_T1R	czas powrotu fali odbitej
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
EDHF	śródbłonkowy czynnik hiperpolaryzujący (Endothelium Derived Hyperpolarising Factor)
ET-1	endotelina 1
FMD	rozkurcz zależny od przepływu (Flow Mediated Dilatation)
HbA1c	glikowana hemoglobina
ICAM-1	międzykomórkowa cząstka adhezyjna 1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1)
IFI	intensywna czynnościowa insulinoterapia (Intensive Functional Insulin therapy)
IL-8	interleukina 8
MAP-kinaza	kinaza białkowa aktywowana mitogenem
MCP-1	białko chemotaktyczne dla monocytów (Monocyte chemotactin protein-1)
NF- κ B	czynnik jądrowy kappa B (nuclear factor kappa B)
NO	tlenek azotu
NOS	syntaza tlenku azotu
P_AI	obwodowy wskaźnik wzmocnienia (Peripheral Augmentation Index)
Δ P_AI	zmiana obwodowego wskaźnika wzmocnienia
PAI-1	inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (Plasminogen Activator Inhibitor 1)
PDGF	płytkowy czynnik wzrostu (Platelet-derived Growth Factor)
P_DP	obwodowe ciśnienie rozkurczowe (Peripheral Diastolic Pressure)
PEDF	czynniki pochodzący z nabłonka barwnikowego siatkówki (Pigment Epithelium Derived Factor)
PGF2 α	prostaglandyna F2 α
PGI2	prostacyklina
PKC	kinaza białkowa C (protein kinase C)

PP	ciśnienie tętna (Pulse Pressure)
P_SP	obwodowe ciśnienie skurczowe (Peripheral Systolic Pressure)
PWA	analiza fali tętna (Pulse Wave Analysis)
PWV	prędkość fali tętna (Pulse Wave Velocity)
TGF- β	transformujący czynnik wzrostu β (Transforming Growth Factor β)
TNF- α	czynnik nekrotyzujący guza α (Tumor Necrosis Factor α)
tPA	tkankowy aktywator plazminogenu (tissue plasminogen activator)
TXA2	tromboksan A2 (Thromboxane A2)
VCAM-1	naczyniowa cząstka adhezyjna 1 (Vascular Cell Adhesion Molecule1)
VEGF	naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (Vascular Endothelial Growth Factor)
vWF	czynnik von Willebranda (von Willebrand Factor)

1. WSTĘP

1.1 Cukrzyca typu 1 i jej przewlekłe powikłania jako problem kliniczny

Cukrzyca typu 1 jest przewlekłym schorzeniem będącym następstwem wybiórczego uszkodzenia komórek beta wysp trzustki przez proces autoagresji immunologicznej. Zniszczenie około 80% masy komórek beta prowadzi do klinicznego ujawnienia niedoboru insuliny. Osoby z cukrzycą typu 1 wymagają stałej substytucji insuliny. Rekomendowaną metodą leczenia w tej grupie chorych jest intensywna insulinoterapia, stwarzająca szansę, u dobrze wyedukowanego i zmotywowanego pacjenta, na osiągnięcie optymalnych wartości glikemii. Mimo znacznego postępu w zakresie leczenia cukrzycy, jaki dokonał się od czasu pierwszego zastosowania insuliny tj. roku 1922, nadal istotnym problemem klinicznym są przewlekłe powikłania schorzenia.

Swoistym przewlekłym powikłaniem cukrzycy jest mikroangiopatia. Początkowo pogarsza ona jakość życia osób z cukrzycą, a ostatecznie może doprowadzić do kalectwa i przedwczesnego zgonu. Uszkodzenie drobnych naczyń krwionośnych manifestuje się klinicznie jako retinopatia, nefropatia i neuropatia cukrzycowa. Retinopatia cukrzycowa jest najczęstszym powikłaniem naczyniowym cukrzycy. Badanie Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) wykazało prawie 100% ryzyko rozwoju retinopatii u chorych z 30 letnim wywiadem cukrzycy typu 1 [1]. Powszechne wprowadzenie metody intensywnej insulinoterapii po publikacji wyników badania Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) nieznacznie poprawiło rokowanie osób z cukrzycą typu 1 w zakresie rozwoju i postępu retinopatii cukrzycowej. Według aktualnych danych niemieckich co czwarty pacjent z cukrzycą typu 1 ma rozpoznawaną retinopatię cukrzycową, w tym co dziesiąty postać zaawansowaną wymagającą fotokoagulacji. Głównym czynnikiem warunkującym wystąpienie retinopatii jest czas trwania cukrzycy typu 1. Po 40 latach życia z cukrzycą ponad 80% osób z typem 1 schorzenia ma zmiany naczyniowe siatkówki, a 50% z nich ma z tego powodu problemy z widzeniem [2]. Patologia naczyń kłębuszków nerkowych może

prowadzić do schyłkowej niewydolności nerek. Dane epidemiologiczne wskazują, że w ostatnich dekadach maleje zapadalność na schyłkową cukrzycową chorobę nerek u osób z cukrzycą typu 1. Ten trend epidemiologiczny tłumaczy się przede wszystkim intensyfikacją leczenia przeciwhiperglykemicznego i powszechnym stosowaniem inhibitorów enzymu konwertującego w momencie stwierdzenia zwiększonego wydalania albumin z moczem [3]. Pomimo poprawy rokowania, nadal ryzyko schyłkowej niewydolności nerek u osób z cukrzycą typu 1 z albuminurią pozostaje duże. Wykazano, że ryzyko zgonu u osób z cukrzycą typu 1 rośnie wraz ze wzrostem wydalania albumin z moczem i upośledzeniem czynności wydalniczej nerek. Powodem przedwczesnych zgonów w tej grupie chorych są głównie choroby układu sercowo-naczyniowego [4].

Neuropatia cukrzycowa zaliczana jest do powikłań mikronaczyniowych cukrzycy, aczkolwiek jej patogenezą nie jest do końca wyjaśniona. Dane epidemiologiczne dotyczące tego powikłania cukrzycy są bardzo rozbieżne. Według różnych opracowań występowanie neuropatii cukrzycowej dotyczy od 10 do 90% chorych. Tak duża zmienność danych wynika głównie z niejednoznacznych kryteriów i metod diagnostycznych [5]. Neuropatia cukrzycowa obejmuje wiele zespołów klinicznych. Postać bólowa neuropatii obwodowej zmniejsza istotnie komfort życia pacjenta. Przewlekła symetryczna polineuropatia obwodowa zwiększa ryzyko zespołu stopy cukrzycowej. Neuropatia autonomiczna, a zwłaszcza neuropatia autonomiczna układu sercowo-naczyniowego przyczynia się do rozwoju i pogorszenia przebiegu chorób układu krążenia. Dotyczy głównie osób z długim wywiadem cukrzycy i może być przyczyną nagłego zgonu sercowego w tej grupie chorych [6].

Przewlekłe powikłania naczyniowe cukrzycy dotyczą także średnich i dużych tętnic. Makroangiopatia cukrzycowa klinicznie manifestuje się jako choroba niedokrwienna serca, niedokrwienie mózgu, czy niedokrwienie kończyn dolnych. Jej substratem morfologicznym jest miażdżycy, która u osób z cukrzycą charakteryzuje się swoistą agresywnością. Pojawia się wcześniej, dotyczy wielu naczyń na wielu poziomach. Agresywność miażdżycy u osób z cukrzycą sprawia, że w porównaniu z populacją ogólną ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych jest 2-4 krotnie większe. U osób młodych z cukrzycą

typu 1 względne ryzyko sercowo-naczyniowe jest szczególnie wysokie. Ryzyko zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca u chorych na cukrzycę typu 1 poniżej 40 roku życia jest 10-krotnie większe niż w populacji ogólnej w podobnym wieku [7]. Dotyczy to przede wszystkim osób z długim wywiadem cukrzycy, przewlekłe niewyrównanej metabolicznie, powikłanej mikroangiopatią, a w szczególności niewydolnością nerek w przebiegu cukrzycowej choroby nerek. Podobnie jak w populacji ogólnej ryzyko sercowo-naczyniowe wzrasta w przypadku współistniejącego nadciśnienia tętniczego, palenia tytoniu, dyslipidemii czy obciążonego wywiadu rodzinnego dotyczącego chorób serca i naczyń [8].

Podobnie, jak w przypadku choroby niedokrwiennej serca cukrzyca zwiększa 2- do 4-krotnie ryzyko udaru niedokrwienego mózgu [57]. Lehto i wsp. podczas 7-letniej obserwacji blisko 2 500 osób w wieku 45-64 lat wykazali, że ryzyko to jest prawie dwukrotnie wyższe u kobiet aniżeli u mężczyzn [9].

Badania epidemiologiczne szacują częstość zmian miażdżycowych w tętnicach kończyn dolnych u chorych na cukrzycę powyżej 40 roku życia na około 20% [10], a u pacjentów powyżej 50 roku życia na około 30% [11]. 6-miesięczna umieralność chorych z krytycznym niedokrwieniem wynosi 20%. Ryzyko wysokiej amputacji w tej grupie chorych szacowane jest na 30%. Wydaje się, że intensywny rozwój technik chirurgii naczyniowej oraz mniej inwazyjnych aczkolwiek kosztownych technik śródnaczyniowych daje szansę na zmniejszenie tych niekorzystnych wyników [12].

Powikłania naczyniowe cukrzycy i ich konsekwencje kliniczne, społeczne i ekonomiczne wymuszają działania prewencyjne oraz aktywną identyfikację grup szczególnego ryzyka rozwoju mikro- i makroangiopatii cukrzycowej. Wczesne wykrywanie zaburzeń naczyniowych przed wystąpieniem zdarzeń klinicznych stwarza szansę ograniczenia problemu, jaki stwarzają przewlekłe powikłania cukrzycy.

1.2 Budowa i funkcja śródbłónka

Śródbłonek naczyniowy jest komórkową warstwą wyścielającą naczynia krwionośne od strony ich światła. Z racji długości całkowitej wszystkich naczyń krwionośnych tworzy on w organizmie człowieka powierzchnię około 5 tysięcy m² [13]. W komórkach śródbłónka zachodzą dynamiczne reakcje chemiczne mające na celu utrzymanie homeostazy pomiędzy środowiskiem wewnątrznaczyniowym, poszczególnymi warstwami ściany naczynia i przestrzenią zewnątrznaczyniową. Śródbłonek stanowi barierę pomiędzy krwią a mięśniami gładkimi ściany naczyń. Jest narażony na oddziaływanie fizyczne przepływającej przez naczynie krwi, a także na działanie szeregu substancji chemicznych, w tym również toksycznych. Integralną częścią śródbłónka jest warstwa pokrywająca go od wewnątrz zbudowana z glikozaminoglikanów nazywana glikokaliksem [14]. Substancje produkowane przez śródbłonek można podzielić na 3 grupy. Pierwszą grupę stanowią czynniki naczyniorozszerzające i naczynioskurczowe warunkujące odpowiednie napięcie ściany naczynia. Drugą - cytokiny i molekuly adhezyjne odpowiadające za interakcję z morfotycznymi elementami krwi krążącej oraz inicjowanie i modulowanie procesów zapalnych w ścianie naczyniowej [15]. Trzecią grupę stanowią czynniki wpływające na aktywację procesów krzepnięcia i fibrynolizy.

Czynniki naczyniorozszerzające i naczynioskurczowe

Śródbłonek ma bezpośredni wpływ na napięcie ścian naczyń krwionośnych poprzez produkcję substancji rozkurczających i kurczących naczynia krwionośne. W warunkach fizjologicznych pozostają one w równowadze biochemicznej pozwalającej na utrzymanie prawidłowego napięcia ściany naczyniowej i optymalnego dla przepływu krwi światła naczynia. W przypadku upośledzenia funkcji śródbłónka dochodzi do przewagi substancji naczynioskurczowych i w efekcie większego skurczu naczynia. Zmniejszenie światła naczynia zaburza przepływ krwi i prowadzi do przewlekłej hipoksji tkankowej mającej ostatecznie wpływ na dysfunkcję

zaopatrywanych przez te naczynia narządów. Czynniki śródbłonkowe powodującymi skurcz naczyń są m.in.: endotelina 1 (ET-1), angiotensyna II, prostaglandyna F_{2α} (PGF_{2α}), tromboksan A₂ (TXA₂), aniony ponadtlenkowe (O₂⁻). Do substancji o działaniu naczyniorozszerzającym produkowanych przez komórki śródbłónka należą przede wszystkim: tlenek azotu (NO), prostacyklina (PGI₂), śródbłonkowy czynnik hiperpolaryzujący (endothelium derived hyperpolarising factor- EDHF) [16, 17].

Najsilniejszym śródbłonkowym czynnikiem naczyniorozszerzającym jest tlenek azotu. Powstaje on na drodze przemiany L-argininy pod wpływem syntazy tlenu azotu (NOS). Enzym ten ma dwie izoformy: konstytutywną i indukowalną. Śródbłonkowa NOS (tzw. typ III NOS) odgrywa decydującą rolę w regulacji napięcia naczyniowego po zadziałaniu bodźców mechanicznych i farmakologicznych. Naturalnym inhibitorem NOS jest n-monometylo-L-arginina. Zablokowanie N-monometylo-L-argininy poprzez zastosowanie metacholiny lub acetylocholiny znosi jej działanie jako inhibitora syntazy NO, co wykorzystuje się do oceny rozkurczu naczyń zależnego od czynności śródbłónka. Jednym z istotnych czynników zwiększających stężenie NO jest tarcie przepływającej krwi. Zjawisko to wykorzystano w celu oceny tzw. rozkurczu zależnego od przepływu po początkowym zamknięciu światła naczyń (FMD – flow mediated vasodilatation). Tlenek azotu, jako substancja mało stabilna o krótkim okresie półtrwania, odpowiada przede wszystkim za miejscową wazodylatację. Ma również właściwości antyagregacyjne, a także zmniejsza przepuszczalność ściany naczyniowej dla hormonów, substancji pokarmowych i molekuł adhezyjnych [18, 19, 20].

Endotelina-1 to jeden z najsilniejszych śródbłonkowych czynników naczynioskurczowych. Uwalniana jest pod wpływem m. in. angiotensyny II, trombiny, interleukiny 1, katecholamin i wazopresyny [21]. Z kolei sama angiotensyna II jest kolejnym silnym czynnikiem naczynioskurczowym produkowanym przez śródbłonek naczyniowy. Powstaje ona dzięki enzymowi konwertującemu angiotensynę I znajdującemu się na powierzchni komórek śródbłónka. Efektem jej działania jest wzrost, proliferacja oraz różnicowanie komórek mięśni gładkich i zwężenie światła naczyń poprzez zwiążanie się z komórkami mięśni gładkich za pomocą receptora dla angiotensyny.

Angiotensyna II zwiększa także ekspresję cząstek adhezyjnych: międzykomórkowej cząstki adhezyjnej 1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1: ICAM-1) i naczyniowej cząstki adhezyjnej 1 (Vascular Cell Adhesion Molecule1: VCAM-1), czym może stymulować aktywację procesu zapalnego w obrębie błony naczyniowej.

W komórkach śródbłonna mają miejsce przemiany kwasu arachidonowego. Produkty tego szlaku: PGF2 α i TXA2, powstające pod wpływem działania cyklooksygenazy, są substancjami silnie obkurczającymi naczynia [21]. Okazało się, że wybiórcze zablokowanie cyklooksygenazy II przy pomocy jej inhibitorów może zaburzyć równowagę prostacykliny do tromboksanu A2. Stan taki sprzyja aterogenezie.

Cytokiny i molekuly adhezyjne śródbłonna naczyniowego

Do głównych cytokin produkowanych przez śródbłonek naczyniowy należą czynnik nekrotyzujący guza α (TNF- α) oraz interleukina-8 (IL-8). TNF- α aktywując kinazę białkową C (PKC) oraz czynnik jądrowy kappa B (NF- κ B) odgrywa kluczową rolę w procesach transkrypcyjnych. IL-8 jest bardzo silną chemokiną dla granulocytów obojętnochłonnych, aktywującą układ metaloproteinaz oraz stymulującą migrację i różnicowanie komórek zapalnych.

W grupie molekuł adhezyjnych śródbłonna naczyniowego znajdują się integryny: VCAM-1, ICAM-1, cząstka adhezyjna komórek śródbłonna dla leukocytów (ELAM), oraz selektyny: leukocytarna (selektyna L), płytkowa (selektyna P) i śródbłonkowa (selektyna E). Warunkują one kumulację w ścianie naczyniowej komórek odpowiedzi zapalnej, istotnie przyspieszając proces formowania się zmian miażdżycowych. Również miejscowym działaniem prozapalnym cechują się, produkowane przez m.in. komórki śródbłonna, czynniki wzrostu, do których należą: naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF), płytkowy czynnik wzrostu (Platelet-derived Growth Factor – PDGF), transformujący czynnik wzrostu (Transforming Growth Factor-beta - TGF- β) [15].

Czynniki wpływające na procesy krzepnięcia i fibrynolizy.

W warunkach fizjologii śródbłonek naczyniowy zachowuje własności przeciwzakrzepowe. Ma to istotne znaczenie w utrzymaniu płynności krwi i zapobieganiu powstawania skrzeplin w świetle naczynia. Warstwa proteoglikanów pokrywająca śródbłonek od strony światła naczynia ma zdolność wiązania z krążącym inhibitorem czynnika tkankowego oraz antytrombiną nasilając ich aktywność przeciwzakrzepową. Drugi mechanizm przeciwzakrzepowy polega na ekspresji trombomoduliny – śródbłonkowego białka transbłonowego, które wiąże trombinę zmniejszając jej aktywność prozakrzepową. Również sam śródbłonek stanowi mechaniczną barierę i osłonę przed działaniem czynnika tkankowego zlokalizowanego podśródbłonkowo, który jest kluczowym aktywatorem procesu krzepnięcia. Dodatkowo komórki śródbłónka biorą udział w zachowaniu równowagi zakrzepowo-fibrynolitycznej poprzez produkcję PGI₂, tkankowego aktywatora plazminogenu (tissue plasminogen activator - tPA) wykazującego efekt fibrynolityczny oraz TXA₂ i inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (Plasminogen activator inhibitor 1 - PAI-1), a także czynnika von Willebranda (von Willebrandfactor – vWF) [16, 21].

Uwzględniając rozmiary oraz syntezę i uwalnianie wielu substancji aktywnych biologicznie śródbłonek można postrzegać jako największy narząd endokryny w organizmie człowieka. Zaburzenia jego struktury i funkcji w warunkach hiperglikemii, dyslipidemii czy nadciśnienia tętniczego krwi prowadzą do wzmożonej aktywności prozakrzepowej, prozapalnej oraz pronaczynioskurczowej.

1.3 Ocena funkcji śródbłónka

Z uwagi na olbrzymią rolę śródbłónka w utrzymaniu homeostazy naczyniowej istotna jest ocena jego funkcji. Metodologicznie opiera się ona na badaniach biochemicznych jak również inwazyjnych i nieinwazyjnych testach czynnościowych.

Metody biochemiczne wykorzystywane w ocenie funkcji śródbłónka to badania stężeń substancji przez niego produkowanych. Do najistotniejszych

rozpuszczalnych markerów funkcji śródbłonka oznaczanych we krwi należą: endotelina-1, tPA i jego inhibitor (PAI-1), vWF, trombomodulina, cząstki adhezyjne (ICAM-1, VCAM-1, selektyna E), NO, PGI₂ i TXA₂. Fenotyp dysfunkcji śródbłonka charakteryzują: upośledzenie uwalniania NO i PGI₂ z równoczesnym wzrostem produkcji O₂⁻, wzrost stężenia i aktywności we krwi czynnika von Willebranda, endoteliny-1, PAI-1, TXA₂ i zmniejszona aktywność tPA [58].

Inną metodą badania funkcji śródbłonka jest oznaczenie ilościowe krążących śródbłonkowych komórek progenitorowych metodą cytometrii przepływowej. Wykładnikiem upośledzonej czynności śródbłonka jest zmniejszenie liczby tych komórek [22, 23].

Testy czynnościowe skupiają się przede wszystkim na ocenie rozkurczu naczyń. Odzwierciedleniem stanu napięcia ściany naczynia, jako efektu działań czynników naczynioskurczowych i naczyniorozkurczowych, może być również ocena sztywności tętnic. Dopiero jednak ocena zmiany sztywności naczynia w testach prowokacyjnych dostarcza więcej informacji dotyczących funkcji śródbłonka.

W przeszłości do badania sztywności naczyń, a raczej do oceny ich reaktywności lub średnicy wykorzystywano różnorodne techniki inwazyjne przeprowadzane zarówno w warunkach in vitro, jak i in vivo. Wykorzystywano w tym celu naczynia doświadczalnych zwierząt lub naczynia ludzkie. Spośród takich badań wymienić należy eksperymenty prowadzone z użyciem izolowanych naczyń szczurów (tętnice przewodzące – głównie aorta i tętnice oporowe – głównie krezkowe) lub badania izolowanych perfundowanych narządów (serce, nerki, krezka) [24]. Możliwość oceny in vitro stanu ludzkich tętnic nadarzała się w przypadku zabiegów chirurgicznych, po których w nadmiarze pozostawały np. tętnica piersiowa wewnętrzna [25] lub tętnice oporowe z biopsji pośladka [26, 27]. Stan czynnościowy naczynia w sposób inwazyjny in vivo można również ocenić dokonując pomiaru jego reaktywności metodą angiografii (np. tętnic wieńcowych) lub badaniem ultradźwiękowym tętnicy ramiennej lub tętnic przedramienia po bezpośrednim donaczyniowym podaniu agonisty receptora muskarynowego (np. acetylocholina, karbachol, metacholina) [28, 29, 30].

W ostatnich latach pojawiły się nowe techniki pozwalające na nieinwazyjną ocenę sztywności i reaktywności tętnic, w oparciu o analizę kształtu fali tętna oraz podatności ścian tętnic. Wykorzystując aparat ultrasonograficzny o wysokiej rozdzielczości obrazu możemy ocenić tzw. rozkurcz zależny od przepływu (FMD). FMD ocenia stopień rozkurczu tętnicy po pierwotnym całkowitym jej zamknięciu dokonanym za pomocą mankietu ciśnieniomierza [31]. Istnieje również możliwość nieinwazyjnej rejestracji fali tętna, która pozwala na ocenę sztywności tętnic w spoczynku. Do tego typu analizy wykorzystuje się tonometr piezoelektryczny [32] lub rejestrator światła podczerwonego dający cyfrowy zapis fali tętna [39].

Fala tętna. Pomiar prędkości i analiza kształtu fali tętna.

Odształcenie naczynia tętniczego, jakie powstaje w następstwie skurczu mięśnia lewej komory serca i wyrzucenia krwi z lewej komory, rozchodzi się w układzie tętniczym z określoną szybkością. To rozchodzące się odształcenie nazywamy falą tętna. Prędkość fali tętna jest zależna od sztywności naczyń. Im naczynia tętnicze będą sztywniejsze, tym szybciej fala tętna będzie się rozprzestrzeniać wzdłuż układu tętniczego. Prędkość fali (Pulse Wave Velocity – PWV) można zmierzyć. Jedną z cech fizycznych fali jest zdolność do odbicia. Również fala tętna ma tę właściwość. Do odbicia fali tętna dochodzi przede wszystkim na końcu układu tętniczego, czyli w miejscu, w którym układ naczyniowy charakteryzuje się największym oporem. Zjawisko odbicia fali tętna zachodzi również w miejscach rozgałęzień tętnic. Fala odbita, a właściwie wypadkowa fal odbitych, ponownie kieruje się w stronę aorty i serca powodując wzrost ciśnienia (tzw. wzmocnienie) i zwiększenie odształcenia tętnicy. Im większa jest sztywność tętnic, tym większe odształcenie i wzmocnienie spowodowane falą powrotną i tym szybciej fala powrotna to wzmocnienie powoduje (szybszy powrót fali tętna). Stopień odształcenia można również ocenić metodą tonometrii piezoelektrycznej, a następnie dokonać jego analizy (Pulse Wave Analysis – PWA). Dla określenia sztywności tętnic przy pomocy wartości bezwzględnych wprowadzono kilka parametrów i współczynników [34]. Należą do nich m.in. prędkość fali tętna - PWV [$L/\Delta t$ (m/s), gdzie L- dystans, jaki pokonuje fala tętna, Δt – czas, w

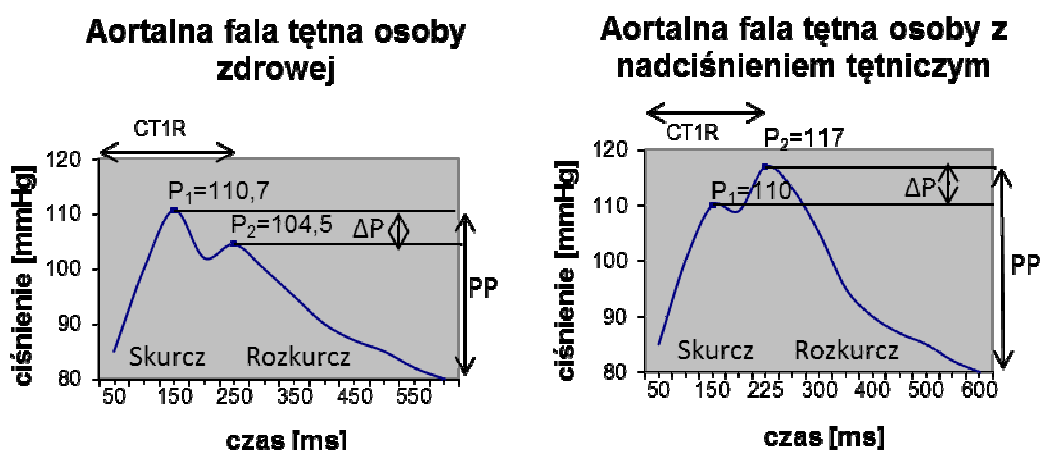
którym ten dystans zostaje pokonany] oraz współczynnik wzmocnienia – AI (Augmentation Index). AI wyliczany jest za pomocą 2 różnych wzorów. Pierwszy: $AI=(AG/PP)\times 100\%$, gdzie AG jest ciśnieniem wzmocnienia wyliczanym z różnicy P_2 i P_1 , natomiast PP to ciśnienie tętna (pulse pressure). Drugim sposobem obliczenia AI jest iloraz ciśnień tętna odniesionych do P_2 i P_1 : $AI=[(P_2 - P) / (P_1 - P)] \times 100\%$, gdzie P_1 i P_2 to pierwsza i druga wartość maksymalna ciśnienia, a P to ciśnienie rozkurczowe (rycina 1). Z badań ultrasonograficznych istnieje możliwość obliczenia m. in. podatności tętnic [zmiana objętości spowodowana przyrostem ciśnienia: $\Delta D/\Delta P$ (ml/mmHg)].

Wykorzystując czujniki piezoelektryczne umieszczone w różnych miejscach np. na tętnicy szyjnej i tętnicy udowej, można wyznaczyć średni czas opóźnienia fali tętna na tętnicy udowej w stosunku do tętnicy szyjnej [35]. Znając drogę, jaką musi przebyć fala tętna wylicza się prędkość jej rozchodzenia. Z faktu, że w naczyniach o większej sztywności fala tętna rozchodzi się szybciej, wynika różna prędkość rozchodzenia się fali tętna w poszczególnych odcinkach układu tętniczego. W dużych naczyniach o przewodze włókien elastycznych, a więc w aortie fala tętna rozchodzi się zdecydowanie wolniej (4-6 m/s), w małych tętniczkach o niewielkiej podatności szybciej (do 20 m/s).

Analiza fali tętna na tętnicy promieniowej za pomocą tonometru piezoelektrycznego z wykorzystaniem funkcji transferowych pozwala wyznaczyć centralną, czyli aortalną falę tętna. Różni się ona od fali tętna na tętnicy promieniowej. Pierwszą przyczyną różnicy są inne właściwości elastyczne ściany aorty. Drugą przyczyną jest fakt opóźnienia powrotu fali odbitej w związku z dłuższą drogą powrotu. To opóźnienie sprawia, iż fala odbita zniekształca falę pierwotną w innym punkcie w porównaniu z analizowaną falą tętna na tętnicy promieniowej [32, 34, 36]. Program komputerowy przeliczający i przekształcający dane z tętnicy promieniowej na aortę powstał na bazie inwazyjnych pomiarów ciśnienia tętniczego dokonanych wewnątrz tętnic. Przykładowe wykresy centralnej (aortalnej) fali tętna przedstawiono na ryc. 1. Pierwszy z nich dotyczy osoby zdrowej, drugi osoby z nadciśnieniem tętniczym. Na obu wykresach zaznaczono dwie wartości maksymalnych ciśnień. Pierwsza z nich odpowiada maksymalnemu

odkształceniu (rozciągnięciu) naczynia wynikającemu bezpośrednio z pracy mięśnia lewej komory (LK). Druga natomiast jest wynikiem nałożenia się fali powrotnej. Różnicę pomiędzy drugą i pierwszą wartością maksymalnego ciśnienia określa się jako ciśnienie wzmocnienia. U osoby zdrowej ciśnienie wzmocnienia może mieć wartość ujemną, w przypadku chorego z nadciśnieniem tętniczym drugie maksimum ma większą wartość niż pierwsze, czyli wzmocnienie ma wartość dodatnią. Wyliczając wskaźnik wzmocnienia ($AI = \Delta P/PP \times 100\%$) otrzymuje się wówczas również odpowiednio wynik ujemny lub dodatni. Wzmocnienie zależy od sztywności naczyń, dlatego również wskaźnik AI będzie odzwierciedlał stopień usztywnienia ściany naczyniowej: im bardziej sztywne będą naczynia krwionośne, tym wskaźnik będzie większy.

Ryc.1. Porównanie aortalnej fali tętna osoby zdrowej i osoby z nadciśnieniem tętniczym (P_1 - pierwsze maximum ciśnienia, P_2 -drugie maximum ciśnienia spowodowane falą powrotną, CT1R-czas powrotu fali odbitej, PP-ciśnienie tętna)



Mając do dyspozycji narzędzie pozwalające na ocenę sztywności naczyń w sposób nieinwazyjny można wykonać również szereg testów prowokacyjnych umożliwiających analizę zmiany sztywności układu tętniczego bezpośrednio po prowokacji. Taką prowokacją może być podanie leku bezpośrednio przed badaniem, lub też szeroko pojęta interwencja terapeutyczna (farmakologiczna lub behawioralna) [46, 48]. Nieinwazyjne techniki oceny sztywności naczyń pozwalają również na wykrycie patologii naczyniowej już we wczesnych etapach jej rozwoju [32]. Sztywność naczyń zależy w znacznym stopniu od funkcji śródbłonna naczyniowego. Zatem próba oceny sztywności naczyń w

sposób pośredni dostarcza informacji na temat sprawności śródbłonka, szczególnie po zastosowaniu czynnościowych testów farmakologicznych [39].

1.4 Agoniści receptora beta-2 adrenergicznego a synteza tlenu azotu

Tlenek azotu (NO) jest substancją o działaniu wazodylatacyjnym. Jego odkrycie uznano za jedno z największych w XX wieku, a jego odkrywcy: F. Murad, R.F. Furchgott, L. J. Ignarro zostali uhonorowani w 1998 roku Nagrodą Nobla w dziedzinie medycyny. Początkowo nazywany był czynnikiem rozszerzającym naczynia (EDRF – endothelium-derived relaxing factor). Produkowany jest m. in. przez śródbłonek naczyniowy. NO powstaje na drodze przemian L-argininy pod wpływem syntazy tlenu azotu. Enzym ten posiada kilka izoform. Syntazę NO zlokalizowano w śródbłonku, w tkance mózgowej, w makrofagach, hepatocytach i kardiomiocytach. Wiadomo też, że NO jest syntetyzowany w mitochondriach komórek wszystkich tkanek. W śródbłonku naczyniowym syntaza tlenu azotu jest aktywowana przez kompleks kalmodulina-Ca²⁺. Wzrost stężenia wapnia może być z kolei efektem aktywacji cyklu fosfoinozytowego, związanej z działaniem acetylocholinę poprzez receptor muskarynowy. Obok acetylocholinę aktywatorami śródbłonkowej syntazy tlenu azotu są również m. in. trombina, ADP, serotonina, bradykinina, histamina, norepinefryna, wazopresyna, substancja P oraz agoniści adrenergicznego receptora β_2 . Do aktywacji syntazy NO prowadzi również zadziałanie sił ścinających, określane jako „sheer stress”. Gen kodujący śródbłonkową NO syntazę zlokalizowany jest na chromosomie 7. Wszystkie izoformy syntazy tlenu azotu hamowane są przez analogi L-argininy, m.in. przez N-monometylo-L-argininę. Zastosowanie N-monometylo-L-argininy, blokującej śródbłonkową drogę powstawania NO, znosi efekt wazodylatacyjny acetylocholinę. Jest to pośredni dowód na to, iż efekt wazodylatacyjny acetylocholinę zależy od sprawności śródbłonka.

Podobne zjawisko ma miejsce w przypadku zastosowania agonistów receptora beta-2 adrenergicznego, do których należy salbutamol [37, 38]. Salbutamol nasila uwalnianie przez komórki śródbłonka NO. Fakt ten

umożliwia wykorzystanie testów z zastosowaniem salbutamolu do oceny rozkurczu naczynia zależnego od sprawności śródbłonna [39, 40, 41, 47].

1.5 Etiopatogeneza przewlekłych powikłań cukrzycy

Badania epidemiologiczne, kliniczne i eksperymentalne wskazują na kluczową rolę hiperglikemii w rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy.

Badanie DCCT (Diabetes Control and Complications Trials) i będące jego kontynuacją badanie EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) jednoznacznie wskazują, że utrzymywanie glikemii w wartościach bliskich fizjologii zmniejsza ryzyko rozwoju i progresji powikłań naczyniowych [44, 33].

Hiperglikemia indukuje cały szereg biochemicznych i metabolicznych zaburzeń, szczególnie w komórkach, w których przezbłonowy transport glukozy odbywa się w sposób niezależny od insuliny. W warunkach ponadfizjologicznej glikemii nasileniu ulega przemiana glukozy zarówno podstawowym torem glikolizy jak i szlakami alternatywnymi. Należy do nich szlak polioliowy (reduktazy aldozowej), którego jednym z produktów jest sorbitol. Zwiększa on znacznie ciśnienie osmotyczne płynu wewnątrzkomórkowego. Z aktywacją szlaku polioliowego związany jest wzrost stosunku NADH/NAD⁺, zwiększenie produkcji zaawansowanych końcowych produktów glikacji białek (AGE), aktywacja diacyloglicerolu i kinazy białkowej C (PKC). Ponieważ podobną sytuację zaburzeń równowagi NADH/NAD⁺ obserwujemy w warunkach niedotlenienia, zjawisko to nazywamy pseudohipoksją lub hipoksją metaboliczną. Równocześnie dochodzi do zaburzenia procesów oksydoredukcyjnych określanego mianem stresu oksydacyjnego. Jest on następstwem z jednej strony zwiększonej produkcji reaktywnych form tlenu, z drugiej upośledzonej funkcji przeciwutleniaczy. Ostatecznie procesy te przyczyniają się do zmiany środowiska wewnątrzkomórkowego jak i zewnątrzkomórkowego przyczyniając się do uszkodzenia naczyń.

Istotną rolę w patogenezie przewlekłych powikłań cukrzycy odgrywa aktywacja kinazy białkowej C. PKC jest rodziną 12 izoenzymów pośredniczącą w przekazywaniu sygnałów wewnątrzkomórkowych. Do jej wzmożonej aktywacji spowodowanej hiperglikemią dochodzi na drodze nasilenia kilku szlaków metabolicznych. Podstawowym ich produktem jest diacyloglicerol będący jednym z głównych aktywatorów PKC. W badaniach doświadczalnych u zwierząt z cukrzycą obserwowano aktywację izoformy beta i delta w hodowlach komórek naczyniowych siatkówki i kłębków nerkowych [42]. Nie zaobserwowano podobnych zmian w neuronach, co może sugerować inny mechanizm patogenetyczny neuropatii cukrzycowej. Uważa się, że aktywacja PKC przyczynia się do redukcji syntezy tlenku azotu, zwiększenia produkcji endoteliny 1, aktywacji kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (MAP-kinazy), wzrostu ekspresji VEGF i PAI-1 oraz zwiększonej aktywności NF- κ B. Spośród wymienionych substancji szczególną rolę odgrywa MAP-kinaza, która wspólnie z PKC warunkuje wzrost syntezy transformującego czynnika wzrostu beta (TGF- β), kolagenu, lamininy i fibronektyny. Wszystkie wymienione substancje działają na różnych drogach naczynioskurczowo, prozakrzepowo oraz prozapalnie i przyczyniają się do patologii zarówno małych jak i dużych naczyń

W etiopatogenezie przewlekłych powikłań cukrzycy istotną rolę odgrywają również procesy nieenzymatycznej glikozylacji białek prowadzące do wzmożonego tworzenia zaawansowanych końcowych produktów glikacji (AGE). AGE mają zdolność modyfikowania funkcji komórek poprzez zmianę struktury białek wewnątrzkomórkowych i zmianę funkcji molekuł macierzy pozakomórkowej. Łącząc się ze swoistym receptorem (RAGE) wpływają na produkcję cytokin i wielu czynników wzrostowych. Zmiany w macierzy pozakomórkowej modyfikują właściwości lamininy i kolagenu, co wpływa na strukturę ściany naczyniowej doprowadzając do jej usztywnienia.

Ostatnio w rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy podkreśla się rolę aktywacji szlaku heksozaminowego prowadzącego, w warunkach hiperglikemii, do wzrostu transkrypcji TGF- α i TGF- β 1 oraz modyfikacji ekspresji genów i zmian funkcji białek. Według hipotezy Brownleego wszystkie opisane mechanizmy patogenetyczne są pochodną, związanej z

hiperglikemią, nadprodukcji anionu ponadtlenkowego przez mitochondrialny łańcuch transportu elektronów [43].

Działanie toksyczne hiperglikemii utrwalone zostaje poprzez mechanizmy epigenetyczne warunkujące zjawisko „pamięci hiperglikemii”. Wykazano bowiem, że w warunkach ponadfizjologicznych stężeń glukozy dochodzi do przetrwałej aktywacji NF- κ B. Warunkuje to niekorzystne następstwa hiperglikemii nawet do 5 lat utrzymywania się normoglikemii. NF- κ B reguluje funkcję wielu genów kodujących czynniki reakcji zapalnej, odpowiedzi immunologicznej, oraz zjawiska apoptozy i proliferacji komórek. Zaburzeniom funkcjonalnym towarzyszą postępujące zmiany strukturalne naczyń. Polegają one m.in. na uszkodzeniu pericytów i podocytów a także pogrubieniu błony podstawnej. Błona podstawna zbudowana jest z kolagenu (przede wszystkim typu IV), chondroityny, proteoglikanów siarczanu heparanu, lamininy. W cukrzycy dochodzi do zmniejszenia zawartości siarczanu heparanu w stosunku do ilości kolagenu, a w konsekwencji redukcji liczby miejsc anionowych wpływających na przepuszczalność naczyń. Zwiększeniu ilości kolagenu, a także fibronektyny towarzyszy zmniejszenie procesów ich degradacji. Upośledzona degradacja białek macierzy pozakomórkowej jest natomiast wynikiem zmiany aktywności metaloproteinaz.

Swoiste, indukowane hiperglikemią zmiany dotyczą głównie drobnych naczyń. Ich patologia warunkuje również odrębności morfologiczne miażdżycy u osób z cukrzycą.

Budowa i funkcja *vasa vasorum* odpowiada tętniczkom przedwłosowatym mikrokrążenia. Dlatego też, w warunkach hiperglikemii rozwijają się w nich zmiany typowe dla mikroangiopatii cukrzycowej. *Vasa vasorum* stanowią system przenoszenia do głębszych warstw ściany naczynia materiałów odżywczych, progenitorów komórek śródbłonna, komórek zapalnych, składowych układu RAA (renina-angiotensyna-aldosteron), cytokin i czynników wzrostu, a także natywnych i zmodyfikowanych w procesie oksydacji i/lub glikacji cząsteczek LDL. Zwiększona tą drogą podaż lipidów sprzyja tworzeniu nacieków tłuszczowych w obrębie ściany naczyniowej, stanowiących pierwszy etap rozwoju procesu miażdżycowego. Towarzyszący tym zmianom proces

zapalny jest najprawdopodobniej inicjowany w przydance (hipoteza „*out-side*”). Również w przydance, w warunkach stresu oksydacyjnego, dochodzi do przekształcania fibroblastów w miofibroblasty. Dopiero w kolejnym etapie komórki te migrują do wnętrza ściany naczyniowej pod wpływem TGF- β , produkowanego przez zmodyfikowane fibroblasty (miofibroblasty). Miofibroblastom przypisuje się ostatnio kluczową rolę w tworzeniu blaszki miażdżycowej. Komórki te są bowiem zasadniczym źródłem kolagenu wpływającego m.in. na miejscową przebudowę ściany naczynia. Sugeruje się również, że w procesie rozwoju zmian zapalnych od strony przydanki istotną rolę odgrywa okołonaczyniowa tkanka tłuszczowa, będąca bogatym źródłem cytokin prozapalnych i czynników wzrostu. Niektóre z biologicznie aktywnych czynników m.in. TGF- β i peptyd chemotaktyczny dla monocytów/makrofagów (MCP-1, monocyte chemotactic protein 1), uwalnianych z tkanki tłuszczowej okołonaczyniowej, pełnią rolę czynników chemotaktycznych dla komórek nagromadzonych w przydance. Pod ich wpływem migrują one do błony środkowej naczynia przyczyniając się do powstania ogniska zapalnego, tworzenia nowej błony (neointima) i blaszki miażdżycowej. Proces zapalny inicjowany w przydance i przesuwany się w głąb ściany naczyniowej najprawdopodobniej dopiero w końcowym etapie prowadzi do przerwania w tętnicach bariery krew-ściana naczyniowa [59].

Dotychczas obowiązująca teoria rozwoju zmian miażdżycowych zakładała, że hiperglikemia indukuje bezpośrednio dysfunkcję śródbłonna dużych naczyń krwionośnych, a rozwijający się w tych warunkach stres oksydacyjny inicjuje rozwój dalszych zmian w obrębie ściany naczynia (teoria „*in-side*”). Jednakże konstelacja dalszych zjawisk prowadzących do powstania ogniska zapalnego była podobna, jak w teorii rozwoju zmian miażdżycowych od strony przydanki. Niezależnie więc, czy pojawiające się wówczas zaburzenia funkcji komórek ściany naczyniowej są następstwem oddziaływania czynników prozapalnych od światła czy od przydanki naczynia, to zawsze końcowym etapem jest rozwój ogniska zapalnego odpowiadającego swoją budową blaszce miażdżycowej.

1.6 Śródbłonek naczyniowy w cukrzycy typu 1

U osób z cukrzycą typu 1 obserwowano zaburzenia funkcji i struktury śródbłónka. Wykazano m.in. zaburzenia równowagi pomiędzy czynnikami naczynioskurczowymi i naczyniorozszerzającymi, czynnikami przeciw- i prozakrzepowymi, a także wzrost produkcji prozapalnych cytokin i molekuł adhezyjnych [60]. U osób z cukrzycą wykazano zmniejszoną ekspresję konstytutywnej syntazy tlenu azotu i wzrost stężenia we krwi jej endogennego inhibitora – dimetyloargininy. Wykazano ponadto zmniejszone stężenie tetrahydrobiopteryny będącej naturalnym kofaktorem dla działania syntazy tlenu azotu [19, 20, 21]. Inną substancją naczynioskurczową i prozakrzepową, której podwyższone stężenie stwierdzono u osób z cukrzycą typu 1 jest TXA₂. W warunkach hiperglikemii gotowość prozakrzepowa związana jest również ze zwiększoną aktywnością PAI-1 oraz vWF, a także zmniejszeniem produkcji PGI₂. O patologii śródbłónka w warunkach hiperglikemii u osób z cukrzycą typu 1 świadczą także podwyższone stężenia: TNF- α , IL-8, VCAM-1, ICAM-1, selektyn: L, P i E, a także czynników wzrostowych: VEGF, PDGF, TGF- β [52, 53, 54, 55, 56]

W ostatnim czasie ukazały się również badania dotyczące zaburzeń mikrokrażenia jako wykładnika dysfunkcji śródbłónka u chorych na cukrzycę typu 1. W obserwacji Cheunga i wsp. zmiany w mikrokrażeniu w ocenie kapilaroskopowej u chorych z cukrzycą typu 1 korelowały z wysokimi wartościami stężeń markerów biochemicznych dysfunkcji śródbłónka [61]. Abi-Chahin i wsp. wykorzystując ocenę mikrokrażenia za pomocą wideo kapilaroskopii wykazali zaburzenia funkcji śródbłónka u chorych z cukrzycą typu 1 bez powikłań w porównaniu z osobami zdrowymi [62]. Z kolei Asicioglu i wsp. wykazali istotnie gorszą wazodylatację indukowaną przepływem i wzrost ilości krążących komórek śródbłónkowych u osób z typem 1 cukrzycy w porównaniu z osobami zdrowymi [23]. Publikacje oceniające sztywność naczyń u chorych z typem 1 cukrzycy są nieliczne i przedstawiają niejednoznaczne wyniki. Ponadto dotyczą one głównie pomiaru sztywności chwilowej naczyń dając informacje statyczne. Ocena zmiany parametrów sztywności naczyń pod wpływem bodźców wpływających na funkcję

śródbłonka, a więc ocena dynamiczna, może dostarczyć więcej informacji o jego sprawności.

2. Cel pracy

Celem pracy była nieinwazyjna ocena funkcji śródbłonka u osób z cukrzycą typu 1 oparta na wybranych parametrach analizy fali tętna dokonanej w spoczynku oraz po zastosowaniu agonisty receptora beta-2 adrenergicznego.

Cele szczegółowe:

- Porównanie ocenianych parametrów u chorych na cukrzycę typu 1 i osób zdrowych
- Porównanie ocenianych parametrów u chorych na cukrzycę typu 1 w podgrupach w zależności od wieku, płci, czasu trwania cukrzycy, kontroli glikemii oraz obecności mikroangiopatii.

3. Grupy badane i metody

3.1 Charakterystyka grup badanych

Badaniem objęto 46 osób z typem 1 cukrzycy, będących pod opieką Kliniki Chorób Wewnętrznych i Diabetologii UM w Poznaniu, w średnim wieku $30,7 \pm 7,9$ lat, w tym 23 kobiety i 23 mężczyzn. Warunkiem rekrutacji było spełnienie kryteriów włączenia tj.:

- zgoda na udział w badaniu
- wiek od 18 do 40 lat
- czas trwania cukrzycy powyżej 5 lat
- minimum 2-letni czas leczenia metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii.

Do badania nie kwalifikowano pacjentów spełniających kryteria wyłączenia tj.:

- nie spełnienie kryteriów włączenia
- retinopatia przedproliferacyjna i proliferacyjna
- cukrzycowa choroba nerek w stadium niewydolności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$)
- ciąża
- astma oskrzelowa i przewlekła obturacyjna choroba płuc
- stosowanie blokerów receptorów beta-adrenergicznych
- palenie papierosów.

Grupę kontrolną stanowiło 44 zdrowych ochotników, w tym 25 kobiet i 19 mężczyzn dobranych pod względem wieku w stosunku do grupy z cukrzycą

typu 1. Żadna z osób grupy kontrolnej nie zgłaszała w wywiadzie chorób przewlekłych i nie przyjmowała żadnych leków.

Wszystkie osoby biorące udział w badaniu zostały poinformowane o jego celu i wyraziły na nie zgodę. Program pracy przedstawiono Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu i uzyskano zgodę na jej przeprowadzenie (uchwała nr 297/11).

Szczegółową charakterystykę uczestników badania przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej (wartości przedstawiono jako średnia i odchylenie standardowe lub mediana i rozstęp międzykwartylowy lub liczba i odsetek):

	Chorzy z cukrzycą	Zdrowi	p
N	46	44	
Mężczyźni / kobiety	23 / 23	19 / 25	0,53
Wiek [lata]	30,7 ± 8,0	30,8 ± 8,9	0,9
Masa ciała [kg]	71,1 ± 14,1	69,0 ± 12,9	0,5
BMI [kg/m²]	23,8 ± 3,7	23,2 ± 3,0	0,2
Wzrost [cm]	172,0 ± 9,9	172,0 ± 8,7	0,9
Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	119,8 ± 12,4	114,0 ± 14,8	0,02
Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	69,5 ± 9,9	66,9 ± 9,4	0,04
Czas trwania cukrzycy [lata]	9,0 (7,0 – 18,0)	-	-
Czas leczenia met. IFI [lat]	4,0 (2,0 – 6,0)	-	-
Glikemia przed badaniem [mg/dl] [mmol/l]	180,3 ± 60,6 10,0 ± 3,4	-	-
HbA1c [%]	8,3 ± 1,3	-	-
Cholesterol całkow. [mg/dl] [mmol/l]	202,0 ± 41,0 5,2 ± 1,1	195,0 ± 15,0 5,0 ± 0,4	0,5
Cholesterol HDL [mg/dl] [mmol/l]	65,0 ± 18,0 1,7 ± 0,5	60,0 ± 7,0 1,5 ± 0,2	0,6
Cholesterol LDL [mg/dl] [mmol/l]	113,0 ± 35,0 2,9 ± 0,9	115,0 ± 13,0 2,9 ± 0,3	0,3
Trójglicerydy [mg/dl] [mmol/l]	123,0 ± 72,0 1,4 ± 0,8	126,0 ± 14,0 1,4 ± 0,2	0,02
Retinopatia nieproliferacyjna [n] (%)	16 (34,8)	-	-
Patologiczna albuminuria [n] (%)	12 (26,0)	-	-
Neuropatia obwodowa [n] (%)	8 (17,4)	-	-
Mikroangiopatia (retinopatia nieproliferacyjna i/lub patologiczna albuminuria) [n] (%)	21 (45,7)	-	-
Nadciśnienie tętnicze [n] (%)	8 (17,4)	-	-

Badanie przeprowadzono w Klinice Chorób Wewnętrznych i Diabetologii we współpracy z Kliniką Intensywnej Terapii Kardiologicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

3.2 Metodyka badania

Analiza fali tętna tętnicy promieniowej i aorty w stanie spoczynku i po stymulacji agonistą receptora beta2-adrenergicznego (salbutamolem):

Badanie przeprowadzono w pozycji leżącej, po 10 minutowym okresie odpoczynku przeznaczonym na adaptację i stabilizację układu krążenia, w warunkach ciszy i spokoju, w lekko przyciemnionym pomieszczeniu o temperaturze ok. 23°C. U wszystkich badanych wykonano ciągłą nieinwazyjną rejestrację fali tętna na poziomie tętnicy promieniowej.

W celu oceny parametrów sztywności naczyń tętniczych wykorzystano metodę analizy fali tętna (PWA – Pulse Wave Analysis). Ciągłą rejestrację fali tętna dokonano za pomocą tonometru piezoelektrycznego (Colin BMP 7000, Colin Japonia) umieszczonego nad tętnicą promieniową na nadgarstku pacjenta. Równocześnie na podstawie obrazu fali tętna na tętnicy promieniowej (obwodowa fala tętna) dokonywano rekonstrukcji aortalnej (centralnej) fali tętna w czasie rzeczywistym wykorzystując funkcje transferowe aparatu SphygmocorMx (AtCor Medical Australia).

Zapisu fali tętna dokonano 10-krotnie tj. po 2 zapisy w spoczynku oraz w 5, 10, 15 i 20 minucie po inhalacji salbutamolu w dawce 200µg. Celem dwukrotnego zapisu w każdej z badanych minut było wyeliminowanie ewentualnych artefaktów.

Salbutamol podawano wziewnie przez tubę do inhalacji (spejser) w dawce 200µg (2 wziewy po 100µg).

Z uzyskanych wyników analizy fali tętna w badaniach własnych uwzględniono parametry wykorzystywane do oceny sztywności naczyń:

- obwodowy i centralny wskaźnik wzmocnienia (P_AI i C_AI)
- centralny czas powrotu fali odbitej (C_T1R).

P_AI i C_AI wyliczono odpowiednio ze wzorów:

$[(P_{P2} - P_{DP}) / (P_{P1} - P_{DP})] \times 100\%$ oraz

$[(C_{P2} - C_{DP}) / (C_{P1} - C_{DP})] \times 100\%$, (gdzie P_P1 i C_P1 to pierwsze wartości maksymalne ciśnienia odpowiednio: obwodowe i centralne, P_P2 i C_P2 drugie wartości maksymalne ciśnienia obwodowe i centralne, P_DP i C_DP to obwodowe i centralne ciśnienie rozkurczowe).

Każdy z tych parametrów charakteryzuje sztywność ściany naczyniowej. Zmiana ocenianych parametrów po zastosowaniu beta2-agonisty receptora adrenergicznego jest miarą funkcji śródbłonna naczyniowego

W związku z powyższym dla każdego z ocenianych parametrów obliczono jego zmianę w trakcie badania w stosunku do wartości początkowej zarejestrowanej przed podaniem salbutamolu, a więc np. w przypadku P_AI: ΔP_{AI_5} , ΔP_{AI_10} , ΔP_{AI_15} , ΔP_{AI_20} oznaczające odpowiednio różnice pomiędzy wartościami w 5 min, 10 min, 15 min oraz 20 min względem oznaczenia w spoczynku (0 min).

Funkcję śródbłonna oceniono na podstawie wielkości zmian (Δ) wymienionych wyżej wskaźników w poszczególnych minutach po zastosowaniu salbutamolu, a także na podstawie maksymalnych zmian (Δ_{max}) niezależnie od czasu badania.

Badania laboratoryjne

Badania laboratoryjne wykonano w laboratorium Szpitala im. F. Raszei w Poznaniu. Oceniono:

- wartość glikowanej hemoglobiny (HbA1c) metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC); (norma: 4.1-6.5%)
- parametry gospodarki lipidowej (stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji HDL, LDL i trójglicerydów w surowicy) metodą enzymatyczną firmy BioMérieux [normy laboratoryjne: cholesterol całkowity: 3.3-5.2 mmol/l (125-200 mg/dl), HDL: 0.9-1.8 mmol/l (35-70 mg/dl), LDL: 1.5-3.4 mmol/l (60-130 mg/dl), trójglicerydy: 0.3-1.7 mmol/l (27-150 mg/dl)],
- wydalanie albumin z moczem metodą immunoturbidymetryczną (norma < 30 mg/dobę)

Glikemię przed badaniem oceniono za pomocą glukometru AccuCheck Active

Ocena rozwoju i klasyfikacja przewlekłych powikłań cukrzycy

Ocena retinopatii cukrzycowej

Ocena oftalmoskopowa dna oka przeprowadzona była po rozszerzeniu źrenicy. Retinopatię cukrzycową rozpoznawano przy stwierdzeniu co najmniej jednego mikroaneuryzmatu w obu oczach. Zastosowano klasyfikację retinopatii cukrzycowej z podziałem na: retinopatię nieproliferacyjną, przedproliferacyjną, proliferacyjną i makulopatię cukrzycową (wg Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego) [86]. Do badania nie kwalifikowano osób z retinopatią o cięższym stopniu niż nieproliferacyjna.

Ocena cukrzycowej choroby nerek

Oceny wydalania albumin z moczem dokonywano na podstawie 12-godzinnej nocnej zbiórki moczu. Za patologiczną albuminurię uznano

wydalanie albumin z moczem powyżej 30 mg na dobę w dwóch z trzech zbiórek, po wykluczeniu innych znanych przyczyn zwiększonego wydalania albumin z moczem tj. infekcji w drogach moczowych (badanie ogólne moczu oraz posiew moczu), wzmożonej aktywności fizycznej, diety bogatobiałkowej poprzedzającej badanie.

Do badania nie kwalifikowano osób w stadium cięższym niż II stadium cukrzycowej choroby nerek (nie kwalifikowano osób z $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$).

Ocena neuropatii cukrzycowej obwodowej

Oceny neuropatii cukrzycowej dokonywano badając czucie dotyku za pomocą monofilamentu Semmes-Weinsteina o ucisku 10g, czucie wibracji za pomocą kamertonu (128 MHz) oraz czucie temperatury za pomocą walca z metalową i plastikową końcówką. Badania dokonano w 7 standardowych punktach na stopie. Neuropatię rozpoznawano przy stwierdzeniu zaburzeń czucia w minimum 3 badanych punktach w którymkolwiek badaniu.

3.3 Analiza statystyczna

Oceny statystycznej wyników dokonano za pomocą programu Statistica PL wersja 8.0 (StatSoft, Kraków).

Zgodność rozkładu danych interwałowych z rozkładem normalnym oceniono przy pomocy testu Shapiro i Wilka. Ponieważ rozkłady wielu z analizowanych zmiennych nie spełniały warunku zgodności z rozkładem normalnym, w dalszej analizie wykorzystano metody nieparametryczne.

Grupę osób z cukrzycą typu 1 podzielono na podgrupy na podstawie czasu trwania cukrzycy, wyrównania metabolicznego cukrzycy, przyjmując jako kryterium podziału proponowane wartości docelowe HbA1c według Zaleceń Klinicznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2011 [86], na podstawie występowania wykładników przewlekłych powikłań cukrzycy, w zależności od płci oraz w zależności od wieku. W przypadku czasu trwania cukrzycy za kryterium podziału przyjęto medianę, natomiast w przypadku wieku za kryterium podziału przyjęto 30 r.ż., po którym wg badań

epidemiologicznych wyraźnie wzrasta ryzyko choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę typu 1 [76].

Różnice w zakresie badanych parametrów pomiędzy grupą badaną i kontrolną oraz pomiędzy podgrupami chorych z cukrzycą typu 1 oceniono za pomocą testu U Manna-Whitney'a (dane w skali interwałowej i porządkowej) oraz dokładnego testu Fishera (dane kategoryczne).

Dokonano również porównania za pomocą testu U Manna-Whitney'a wartości parametrów analizy fali tętna i czynności śródbłonka w podgrupach osób z cukrzycą typu 1 nieprzyjmujących i przyjmujących ACEI, nie stwierdzając istotnych statystycznie różnic. Pozwala to zakładać, że stosowanie leków z tej grupy w istotny sposób nie wpłynęło na wyniki porównań wymienionych parametrów pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną.

Wyniki przedstawiono jako średnia i odchylenie standardowe w przypadku rozkładu normalnego, mediany i rozstępy międzykwartylowe w przypadku zmiennych interwałowych i porządkowych oraz jako liczebności i procenty z analizowanych podgrup w przypadku zmiennych kategorycznych. Różnice uznano za istotne statystycznie, gdy wartość $p < 0,05$.

4. Wyniki:

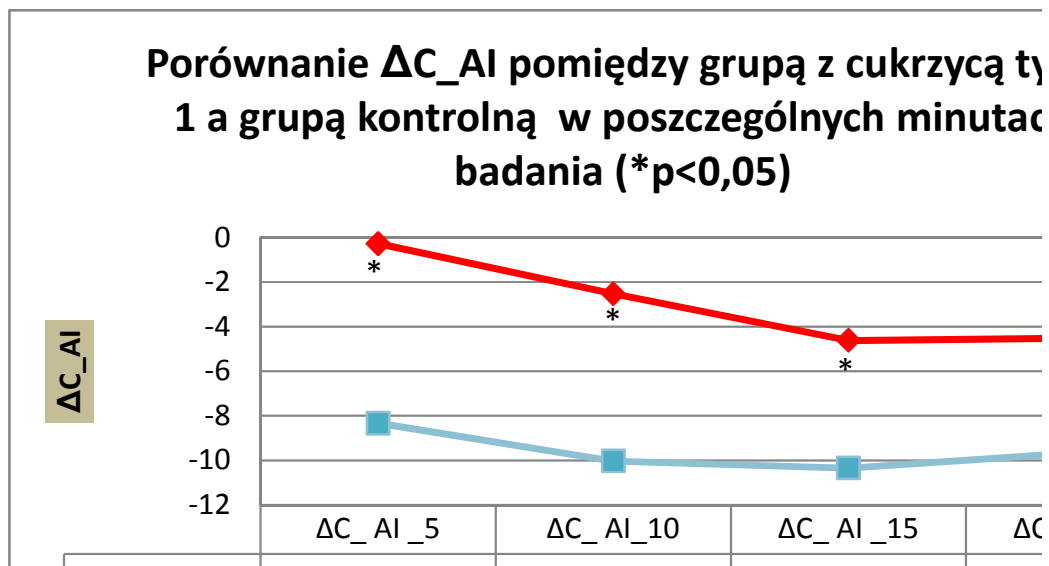
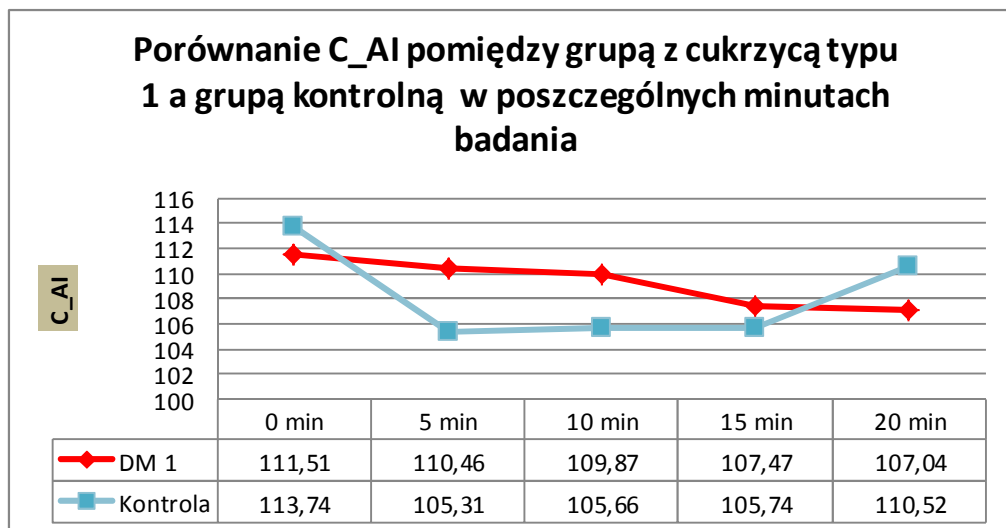
4.1 Porównanie grupy badanej z grupą kontrolną

Centralne i obwodowe wskaźniki wzmocnienia (C_ AI i P_ AI) nie różniły się istotnie pomiędzy obu badanymi grupami. W trakcie badania uległy one zmniejszeniu w obu grupach. Wielkość zmian wartości centralnego i obwodowego wskaźnika wzmocnienia (ΔC_{AI} i ΔP_{AI}) była istotnie statystycznie większa w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą chorych na cukrzycę (Tab.2, Rys.2-3):

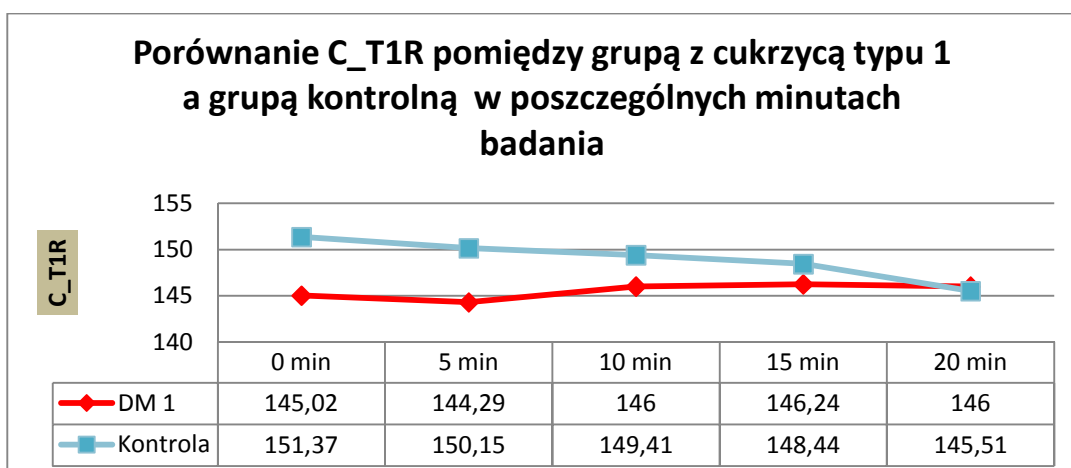
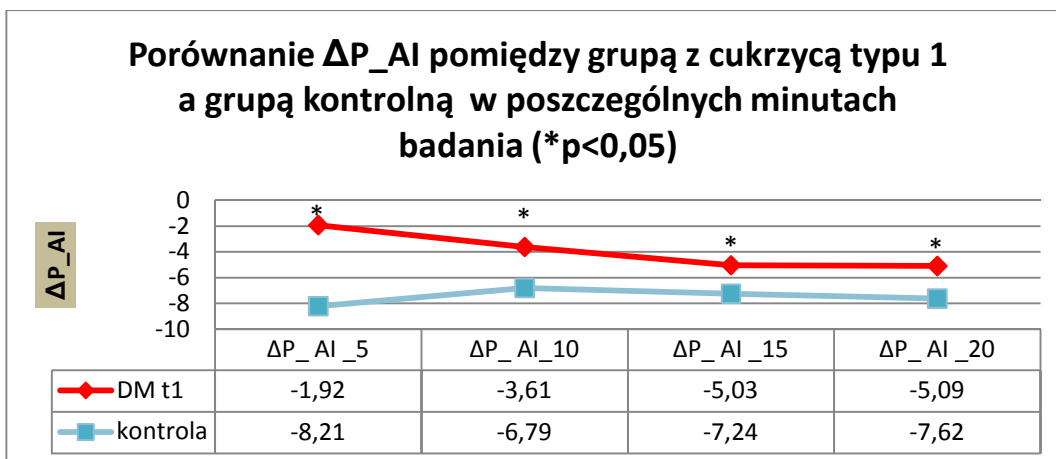
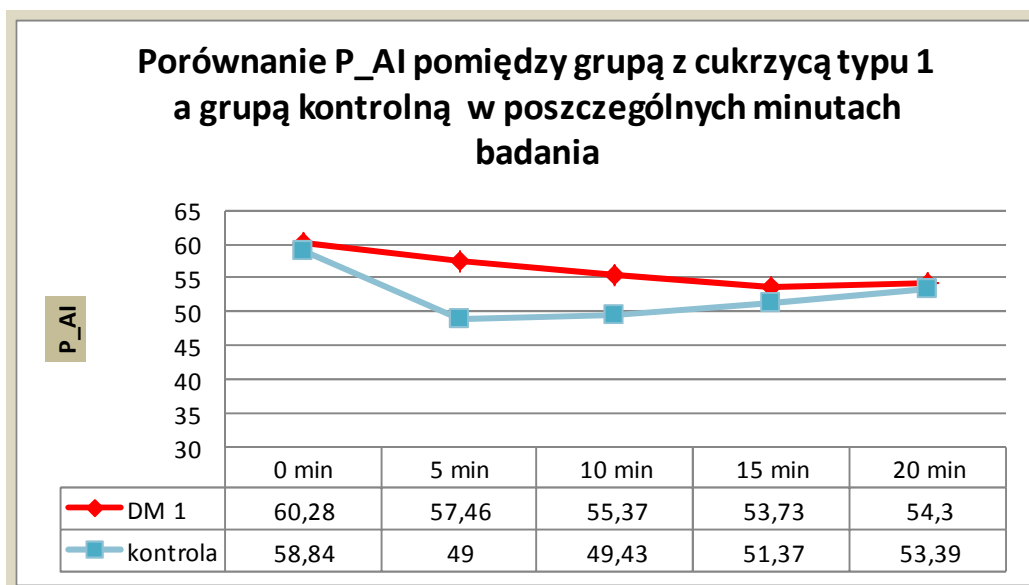
Tabela. 2. Centralne (C_AI) i obwodowe (P_AI) wskaźniki wzmocnienia oraz czasy powrotu fali odbitej (CT1R) u osób z cukrzycą typu 1 (DM t.1) i osób zdrowych (grupa kontrolna). Test Manna-Whitneya. Wyniki przedstawiono jako mediany i rozstępy międzykwartylowe. Różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką:

Parametr:	DM t.1		Grupa kontrolna		p
C_AI_0 [%]	111,51	(104,93 – 123,08)	113,74	(103,99 – 129,87)	0,4
C_AI_5 [%]	110,46	(104,05 – 122,71)	105,31	(95,87 – 120,87)	0,1
C_AI_10 [%]	109,87	(101,57 – 118,68)	105,66	(96,19 – 119	0,2
C_AI_15 [%]	107,47	(99,29 – 118,66)	105,74	(93,48 – 119,25)	0,4
C_AI_20 [%]	107,04	(101,17 – 117,46)	110,52	(96,21 – 129,82)	0,6
ΔC_{AI}_5 [%]	-0,28	(-4,40 – 1,42)	-8,34	(-15,25 – -2,46)	<0,00001
ΔC_{AI}_{10} [%]	-2,52	(-6,01 – 1,25)	-10,03	(-13,72 – -3,68)	0,00004
ΔC_{AI}_{15} [%]	-4,62	(-9,05 – 2,01)	-10,35	(-14,80 – -3,41)	0,001
ΔC_{AI}_{20} [%]	-4,50	(-9,54 – -0,18)	-9,64	(-14,57 – -5,07)	0,003
P_AI_0 [%]	60,28	(49,52– 68,21)	58,84	(47,88 – 76,43)	0,8
P_AI_5 [%]	57,46	(47,31 – 65,08)	49,00	(40,21 – 64,67)	0,054
P_AI_10 [%]	55,37	(46,57– 62,41)	49,43	(41,24 – 60,94)	0,2
P_AI_15 [%]	53,73	(45,55 – 62,83)	51,37	(40,60 – 64,51)	0,4
P_AI_20 [%]	54,30	(47,39 – 62,99)	53,39	(42,94 – 72,83)	1,0
ΔP_{AI}_5 [%]	-1,92	(-3,72 – 1,19)	-8,21	(-12,26 – -3,32)	<0,00001
ΔP_{AI}_{10} [%]	-3,61	(-6,41 – -0,17)	-6,79	(-14,16 – -4,10)	0,0006
ΔP_{AI}_{15} [%]	-5,03	(-7,75 – -0,08)	-7,24	(-13,94 – -4,00)	0,02
ΔP_{AI}_{20} [%]	-5,09	(-7,47 – -0,58)	-7,62	(-14,68 – -2,42)	0,03
C_T1R_0 [ms]	145,02	(137,21 – 154,79)	151,37	(144,29 – 165,04)	0,057
C_T1R_5 [ms]	144,29	(139,65 – 155,27)	150,15	(142,09 – 161,13)	0,061
C_T1R_10 [ms]	146,00	(139,65 – 153,81)	149,41	(140,14 – 156,74)	0,3
C_T1R_15 [ms]	146,24	(140,14 – 154,30)	148,44	(141,60 – 156,25)	0,4
C_T1R_20 [ms]	146,00	(140,14 – 159,67)	145,51	(139,16 – 152,34)	0,5
ΔC_{T1R}_5 [ms]	0,73	(-4,39 – 3,42)	0,49	(-4,39 – 4,88)	0,8
ΔC_{T1R}_{10} [ms]	1,95	(-2,93 – 4,88)	0,49	(-7,08 – 4,88)	0,4
ΔC_{T1R}_{15} [ms]	1,46	(-4,88 – 5,86)	-1,46	(-9,28 – 6,10)	0,4
ΔC_{T1R}_{20} [ms]	-0,24	(-4,88 – 4,88)	-0,98	(-9,77 – 6,35)	0,8

Rys.2. Porównanie C_AI oraz ΔC_AI pomiędzy grupą badaną i kontrolną:



Rys.3. Porównanie P_AI, ΔP_AI oraz C_T1R pomiędzy grupą badaną i kontrolną:

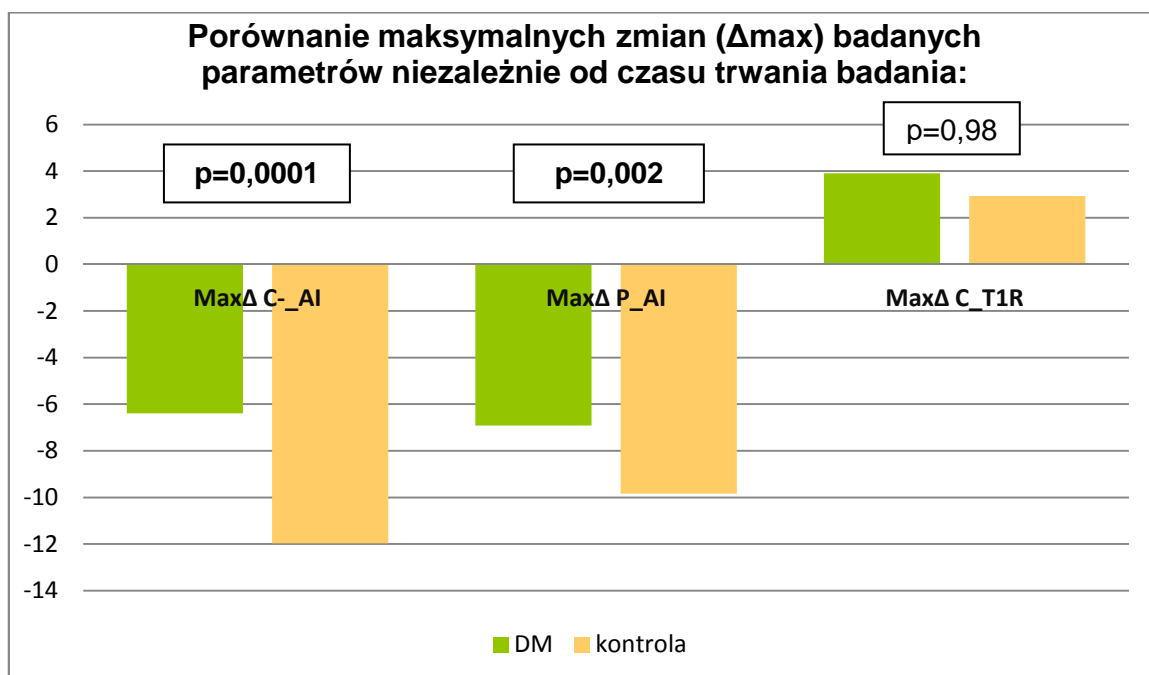


Maksymalne zmiany C_AI i P_AI ($\max\Delta$ C_AI i $\max\Delta$ P_AI) były istotnie statystycznie mniejsze w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną niezależnie od czasu trwania badania (tabela 3 i rys. 4).

Tabela. 3 i Rys. 4: Porównanie maksymalnych zmian (Δ_{\max}) badanych parametrów niezależnie od czasu trwania badania:

parametr	DM t.1				Grupa kontrolna				p
	mediana	rozstęp iqr			mediana	rozstęp iqr			
MaxΔ C_AI	-6,395	-11,07	-	-1,27	-11,965	-16,895	-	-8,615	0,0001
MaxΔ P_AI	-6,910	-8,71	-	2,70	-9,835	-15,585	-	-6,350	0,002
MaxΔ C_T1R	3,906	-5,371	-	9,277	2,929	-11,718	-	13,672	0,98

Rys. 4:



4.2 Porównania podgrup wewnątrz grupy z cukrzycą typu 1

a) Porównanie wybranych parametrów pomiędzy podgrupą osób w wieku poniżej 30 r. ż. a podgrupą osób w wieku 30 i więcej lat

Obie podgrupy nie różniły się istotnie w zakresie parametrów biochemicznych, antropometrycznych, czasu trwania cukrzycy, czasu leczenia metodą IFI (tabela 4):

Tabela 4. Charakterystyka podgrup osób z DM t.1 w wieku poniżej 30 lat oraz w wieku 30 i więcej lat. Wyniki przedstawiono jako średnie \pm odchylenie standardowe:

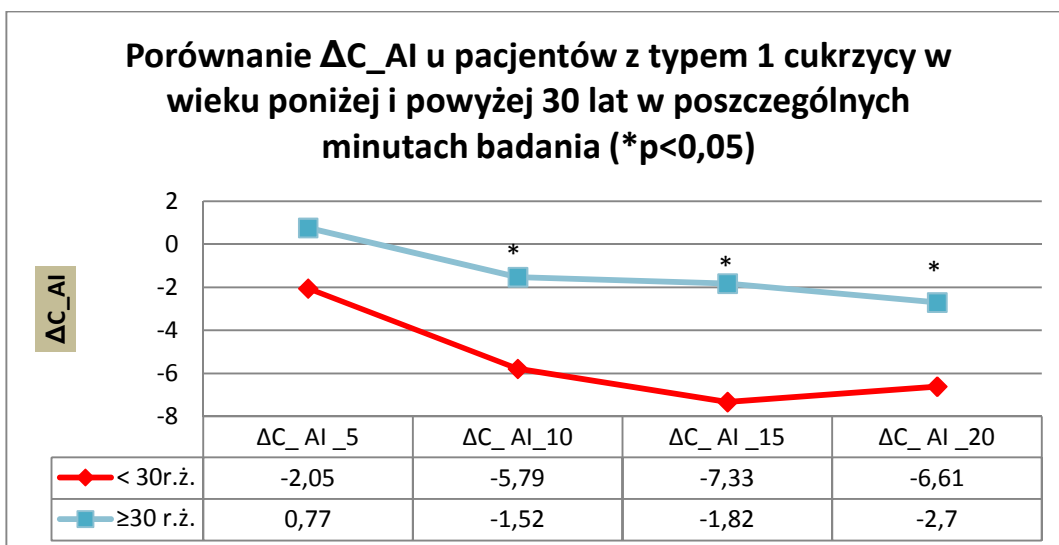
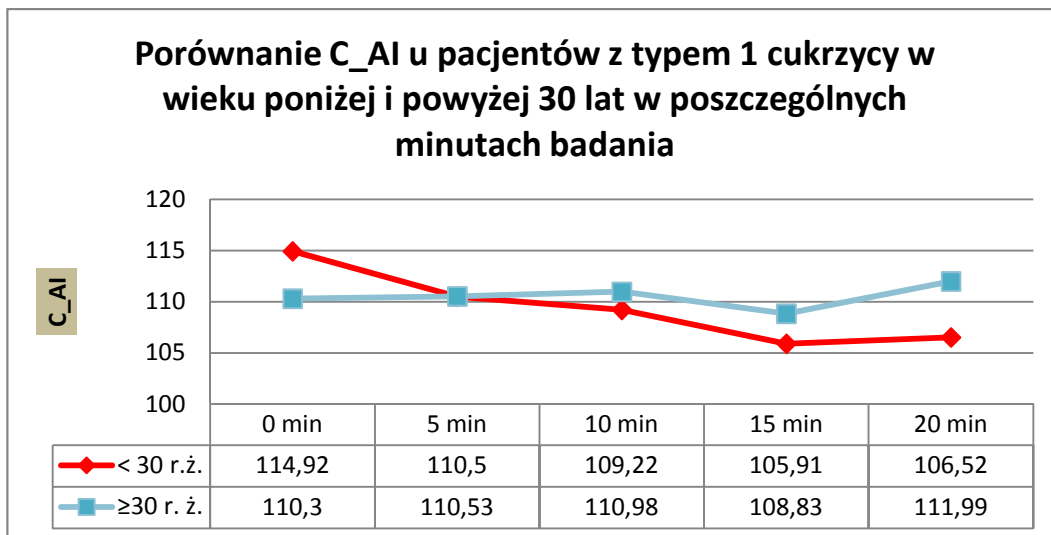
wiek	< 30 r. ż.	\geq 30 r. ż.	p
Wiek [lata]	24,3 \pm 2,98	37,76 \pm 5,22	
Masa ciała [kg]	68 \pm 13,8	73,8 \pm 13,7	0,1
BMI [kg/m ²]	23,5 \pm 4,0	24,3 \pm 3,4	0,3
Czas trwania cukrzycy [lata]	10,9 \pm 5,4	13,7 \pm 10,1	0,8
Czas leczenia met. IFI [lata]	3,4 \pm 2,3	4,4 \pm 2,5	0,2
HbA1c [%]	8,4 \pm 1,4	8,3 \pm 1,3	0,6
Glikemia przed badaniem [mg/dl] [mmol/l]	192,4 \pm 58,1 3,2 10,7	157,1 \pm 52,3 8,7 2,9	0,1
Cholesterol całk. [mg/dl] [mmol/l]	197,4 \pm 36,2 5,1 0,9	211,1 \pm 44,3 5,4 1,1	0,4
Cholesterol HDL [mg/dl] [mmol/l]	68,28 \pm 18,24 1,8 0,5	62,00 \pm 16,42 1,6 0,4	0,3
Cholesterol LDL [mg/dl] [mmol/l]	107,56 \pm 29,63 2,8 0,8	121,20 \pm 39,68 3,1 1,0	0,4
Trójglicerydy [mg/dl] [mmol/l]	117,2 \pm 45,2 1,3 0,5	133,4 \pm 97,5 1,5 1,1	0,8

U osób z cukrzycą typu 1 poniżej 30 roku życia stwierdzono istotnie statystycznie większe zmiany ΔC_AI_10 , ΔC_AI_15 , ΔC_AI_20 , ΔP_AI_10 , ΔP_AI_15 , ΔP_AI_20 w porównaniu z chorymi w wieku 30 i więcej lat (tabela 5., Rys.5-6)

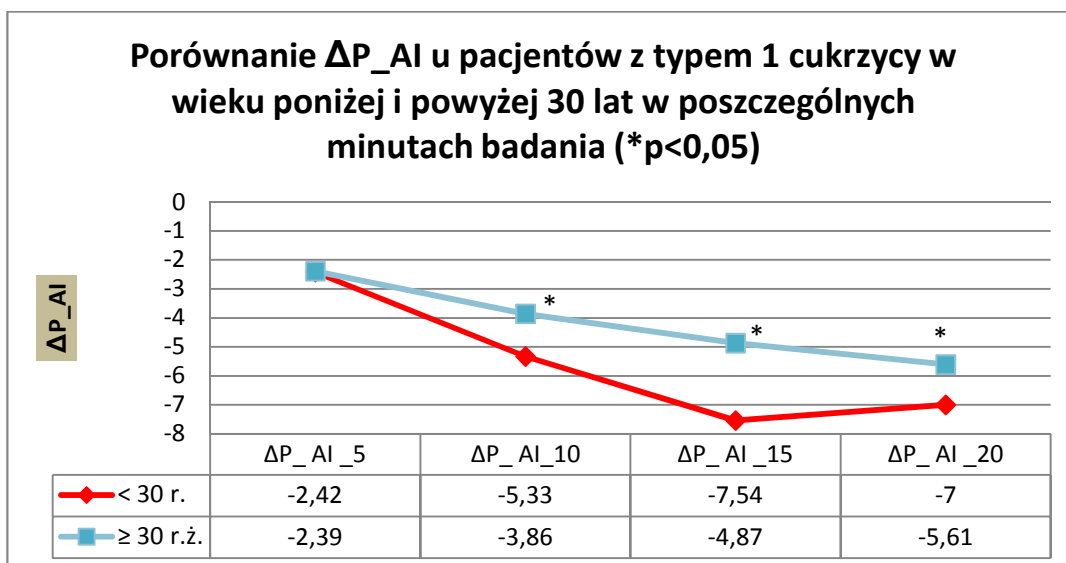
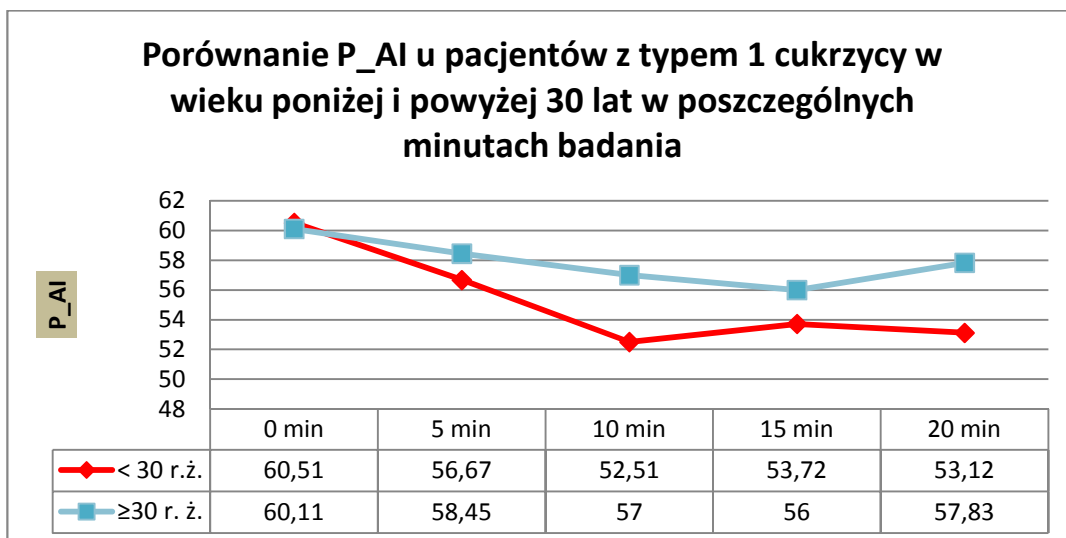
Tabela 5. Centralne (C_AI) i obwodowe (P_AI) wskaźniki wzmocnienia oraz czasy powrotu fali odbitej (CT1R) u osób z cukrzycą typu 1 w wieku poniżej 30 lat oraz 30 bądź więcej lat. Wyniki przedstawiono jako mediany i rozstępy międzykwartylowe. Różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką:

parametr	< 30 r.ż.		≥30 r.ż.		p
	mediana	(kw1 - kw3)	mediana	(kw1 - kw3)	
C_AI_0 [%]	114,92	(105,16 - 119,98)	110,30	(104,93 - 127,20)	0,9
C_AI_5 [%]	110,50	(103,69 - 120,10)	110,53	(105,33 - 123,91)	0,8
C_AI_10 [%]	109,22	(100,60 - 113,88)	110,98	(105,28 - 126,10)	0,3
C_AI_15 [%]	105,91	(97,15 - 111,79)	108,83	(99,61 - 129,41)	0,2
C_AI_20 [%]	106,52	(101,15 - 113,73)	111,99	(103,25 - 121,69)	0,2
ΔC_AI_5 [%]	-2,05	(-4,72 - 0,83)	0,77	(-3,29 - 1,44)	0,2
ΔC_AI_10 [%]	-5,79	(-9,18 - -0,71)	-1,52	(-4,09 - 1,62)	0,03
ΔC_AI_15 [%]	-7,33	(-10,43 - -2,70)	-1,82	(-5,55 - 3,46)	0,01
ΔC_AI_20 [%]	-6,61	(-11,01 - -0,34)	-2,70	(-4,83 - -0,15)	0,04
P_AI_0 [%]	60,51	(50,29 - 64,74)	60,11	(49,52 - 69,57)	0,8
P_AI_5 [%]	56,67	(47,01 - 65,08)	58,45	(51,23 - 70,31)	0,5
P_AI_10 [%]	52,51	(45,73 - 59,85)	57,00	(50,56 - 70,52)	0,1
P_AI_15 [%]	53,72	(43,27 - 57,45)	56,00	(48,73 - 69,00)	0,1
P_AI_20 [%]	53,12	(47,17 - 58,97)	57,83	(47,56 - 68,57)	0,2
ΔP_AI_5 [%]	-2,42	(-3,82 - -0,48)	0,46	(-2,39 - 1,97)	0,1
ΔP_AI_10 [%]	-5,33	(-10,80 - -3,21)	-1,99	(-3,86 - 0,50)	0,004
ΔP_AI_15 [%]	-7,54	(-9,74 - -5,18)	-2,21	(-4,87 - 2,87)	0,001
ΔP_AI_20 [%]	-7,00	(-11,23 - -4,52)	-2,07	(-5,61 - -0,43)	0,01
C_T1R_0 [ms]	141,11	(136,23 - 154,79)	146,0	(140,14 - 149,90)	0,4
C_T1R_5 [ms]	142,09	(136,72 - 150,88)	146,97	(139,65 - 155,27)	0,3
C_T1R_10 [ms]	143,55	(140,63 - 148,93)	149,41	(139,65 - 157,71)	0,2
C_T1R_15 [ms]	144,04	(139,65 - 150,88)	148,44	(140,66 - 153,81)	0,6
C_T1R_20 [ms]	144,04	(137,7 - 153,32)	148,44	(141,11 - 154,79)	0,3
ΔC_T1R_5 [ms]	2,44	(-5,37 - 3,91)	0,49	(-2,44 - 3,42)	0,8
ΔC_T1R_10 [ms]	1,95	(-4,39 - 7,32)	1,95	(-0,49 - 4,88)	0,8
ΔC_T1R_15 [ms]	0,00	(-5,86 - 5,37)	2,44	(-1,95 - 5,86)	0,4
ΔC_T1R_20 [ms]	-1,46	(-6,35 - 5,86)	0,98	(-3,91 - 4,88)	0,6

Rys.5. Porównanie C_AI oraz ΔC_AI u osób z cukrzycą typu 1 w wieku poniżej 30 lat oraz 30 bądź więcej lat:



Rys.6. Porównanie P_AI oraz ΔP_{AI} u osób z cukrzycą typu 1 w wieku poniżej 30 lat oraz 30 bądź więcej lat:



b) Porównanie wybranych parametrów pomiędzy podgrupą kobiet i podgrupą mężczyzn z cukrzycą typu 1

Stwierdzono istotnie mniejszą masę ciała i wzrost u kobiet w porównaniu z mężczyznami, krótszy czas leczenia metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii oraz istotnie niższe wartości frakcji LDL cholesterolu (tabela 6).

Tabela 6. Charakterystyka podgrup osób z cukrzycą typu 1 w zależności od płci. Wyniki przedstawiono jako średnią \pm odchylenie standardowe:

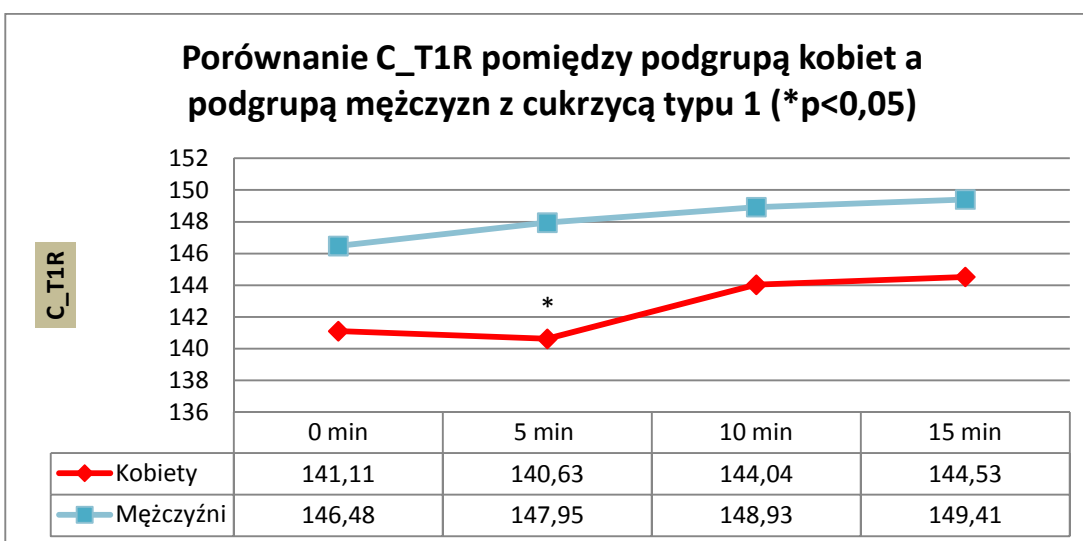
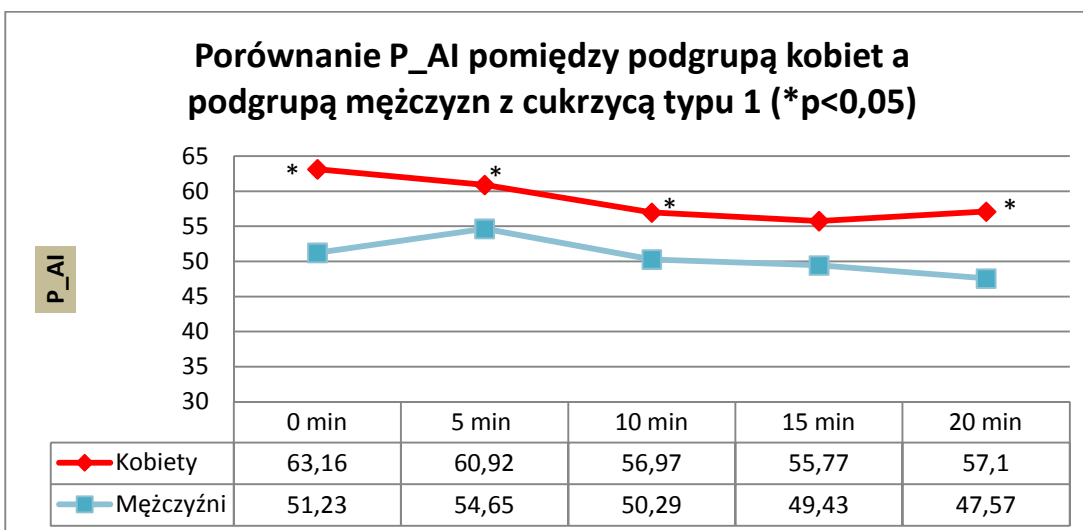
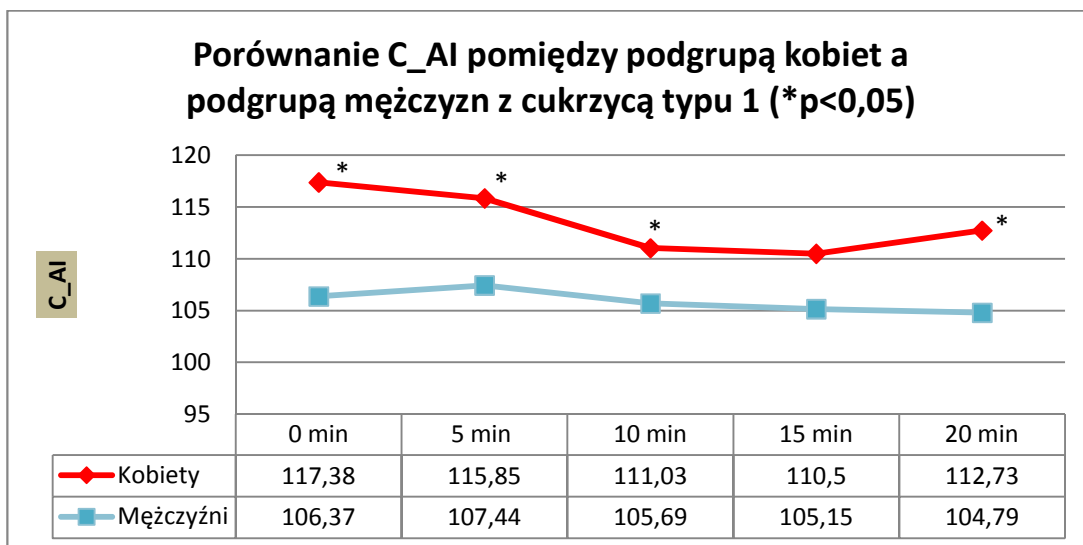
n	Kobiety 23	Mężczyźni 23	p
Wiek [lata]	29,4 \pm 8,3	32,2 \pm 7,5	0,2
Masa ciała [kg]	63,7 \pm 11,8	79,3 \pm 11,9	0,00007
Wzrost [cm]	165,7 \pm 6,3	178,9 \pm 8,3	<0,00001
BMI [kg/m ²]	23,2 \pm 4,2	24,5 \pm 2,8	0,2
Czas trwania cukrzycy [lata]	13,6 \pm 9,4	10,7 \pm 6,0	0,2
Czas leczenia met. IFI [lata]	3,1 \pm 2,2	4,5 \pm 2,4	0,07
HbA1c [%]	8,2 \pm 1,4	8,5 \pm 1,3	0,9
Glikemia przed badaniem [mg/dl] [mmol/l]	182,0 \pm 63,8 10,1 3,6	178,8 \pm 59,6 9,9 3,3	0,7
Cholesterol całk. [mg/dl] [mmol/l]	191,1 \pm 40,2 4,9 1,03	210,1 \pm 41,1 5,39 1,05	0,1
Cholesterol HDL [mg/dl] [mmol/l]	71,5 \pm 21,6 1,8 0,6	59,5 \pm 11,7 1,5 0,3	0,1
Cholesterol LDL [mg/dl] [mmol/l]	101,0 \pm 35,2 2,6 0,9	121,9 \pm 32,39 3,1 0,8	0,047
Trójglicerydy [mg/dl] [mmol/l]	104,1 \pm 44,8 1,2 0,5	137,8 \pm 86,7 1,6 1,0	0,3

Stwierdzono istotnie wyższe wartości C_AI i P_AI (z wyjątkiem oznaczenia w 15 min) w grupie kobiet w porównaniu z grupą mężczyzn, oraz istotnie niższe wartości C_T1R_5 w grupie kobiet w porównaniu z grupą mężczyzn (Tabela 7., Rys.7).

Tabela7. Centralne (C_AI) i obwodowe (P_AI) wskaźniki wzmocnienia oraz czasy powrotu fali odbitej (C_T1R) w podgrupie kobiet i mężczyzn z cukrzycą typu 1. Wyniki przedstawiono jako mediany i rozstępy międzykwartylowe. Różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką:

parametr	Kobiety		Mężczyźni		p
	mediana	(kw.1 - kw.3)	mediana	(kw.1 - kw.3)	
C_AI_0 [%]	117,38	(109,73 - 130,02)	106,37	(100,03 - 112,13)	0,005
C_AI_5 [%]	115,85	(108,70 - 129,09)	107,44	(97,95 - 110,53)	0,01
C_AI_10 [%]	111,03	(106,50 - 127,26)	105,69	(98,91 - 113,88)	0,01
C_AI_15 [%]	110,50	(105,33 - 123,67)	105,15	(97,15 - 115,93)	0,1
C_AI_20 [%]	112,73	(106,32 - 120,00)	104,79	(96,52 - 108,81)	0,007
ΔC_AI_5 [%]	-2,02	(-4,72 - 0,83)	0,77	(-4,04 - 2,63)	0,4
ΔC_AI_10 [%]	-4,18	(-6,35 - -1,21)	-1,27	(-6,01 - 2,91)	0,2
ΔC_AI_15 [%]	-6,00	(-10,43 - -1,98)	-1,89	(-9,05 - 3,46)	0,1
ΔC_AI_20 [%]	-6,44	(-11,07 - 0,06)	-3,44	(-5,87 - -0,21)	0,3
P_AI_0 [%]	63,16	(57,55 - 73,85)	51,23	(47,65 - 60,44)	0,006
P_AI_5 [%]	60,92	(53,84 - 71,77)	54,65	(45,85 - 58,45)	0,03
P_AI_10 [%]	56,97	(50,75 - 68,59)	50,29	(43,79 - 57,00)	0,02
P_AI_15 [%]	55,77	(50,00 - 68,10)	49,43	(43,87 - 62,77)	0,1
P_AI_20 [%]	57,10	(52,57 - 68,57)	47,57	(42,91 - 60,46)	0,02
ΔP_AI_5 [%]	-2,08	(-3,83 - 1,08)	-1,66	(-3,28 - 1,97)	0,3
ΔP_AI_10 [%]	-4,76	(-6,45 - -2,03)	-2,75	(-6,41 - 1,00)	0,3
ΔP_AI_15 [%]	-7,06	(-8,66 - -3,18)	-3,97	(-7,75 - 2,87)	0,1
ΔP_AI_20 [%]	-6,42	(-8,71 - 0,15)	-4,38	(-5,61 - -0,75)	0,2
C_T1R_0 [ms]	141,11	(135,74 - 149,90)	146,48	(140,14 - 172,36)	0,05
C_T1R_5 [ms]	140,63	(134,77 - 150,39)	147,95	(142,09 - 168,46)	0,01
C_T1R_10 [ms]	144,04	(137,21 - 152,34)	148,93	(140,63 - 160,16)	0,1
C_T1R_15 [ms]	144,53	(137,21 - 150,88)	149,41	(140,63 - 170,41)	0,1
C_T1R_20 [ms]	145,02	(135,25 - 149,41)	149,41	(142,09 - 170,41)	0,1
ΔC_T1R_5 [ms]	2,44	(-5,37 - 3,91)	-0,98	(-3,42 - 3,42)	0,6
ΔC_T1R_10 [ms]	1,95	(-1,46 - 8,30)	1,46	(-3,42 - 3,91)	0,3
ΔC_T1R_15 [ms]	1,95	(-5,86 - 6,35)	1,46	(-4,39 - 5,86)	0,8
ΔC_T1R_20 [ms]	0,98	(-5,37 - 5,86)	-0,98	(-4,39 - 4,88)	0,5

Rys. 7. Porównanie C_AI, P_AI oraz C_T1R u osób z cukrzycą typu 1 w zależności od płci:



c) Porównanie wybranych parametrów analizy fali tętna pomiędzy podgrupami z czasem trwania cukrzycy typu 1 powyżej 9 lat i do 9 lat włącznie

Mediany czasu trwania cukrzycy w podgrupie powyżej 9 lat vs grupa z czasem trwania cukrzycy 9 lub mniej lat wyniosły odpowiednio: 18 (12 – 21) vs 7 (5 – 7) lat, $p < 0,0001$. Obie podgrupy nie różniły się istotnie statystycznie w zakresie pozostałych parametrów antropometrycznych i biochemicznych (tabela 8.)

Tabela 8. Charakterystyka podgrup z czasem trwania cukrzycy powyżej 9 lat i do 9 lat włącznie. Wyniki przedstawiono jako średnie \pm odchylenia standardowe lub mediany i rozstępy międzykwartylowe.

	DM t.1 > 9 lat	DM t.1 \leq 9 lat	p
Czas trwania DM t. 1 (lata)	18 (12 – 21)	7 (5 – 7)	<0,0001
Wiek [lata]	30,7 \pm 9,2	30,8 \pm 6,8	0,8
Masa ciała [kg]	69,1 \pm 12,7	72,4 \pm 15,2	0,5
Wzrost [cm]	169,3 \pm 7,5	173,7 \pm 10,4	0,2
BMI [kg/m ²]	24,0 \pm 4,2	23,7 \pm 3,2	1,0
Czas leczenia IFI [lata]	3,4 \pm 2,5	4,2 \pm 2,3	0,3
HbA1c [%]	8,6 \pm 1,2	8,1 \pm 1,4	0,2
Glikemia przed badaniem [mg/dl]	167,4 \pm 61,3	193,2 \pm 59,1	0,2
[mmol/l]	9,3 \pm 3,4	10,7 \pm 3,3	
Cholesterol całk. [mg/dl]	210,8 \pm 43,2	190,1 \pm 36,6	0,2
[mmol/l]	5,4 \pm 1,1	4,9 \pm 0,9	
Cholesterol HDL [mg/dl]	64,4 \pm 17,3	65,4 \pm 18,5	0,9
[mmol/l]	1,7 \pm 0,4	1,7 \pm 0,5	
Cholesterol LDL [mg/dl]	119,4 \pm 37,8	103,1 \pm 28,3	0,3
[mmol/l]	3,1 \pm 1,0	2,6 \pm 0,7	
Trójglicerydy [mg/dl]	131,4 \pm 62,3	110,9 \pm 85,8	0,1
[mmol/l]	1,5 \pm 0,7	1,3 \pm 1,0	

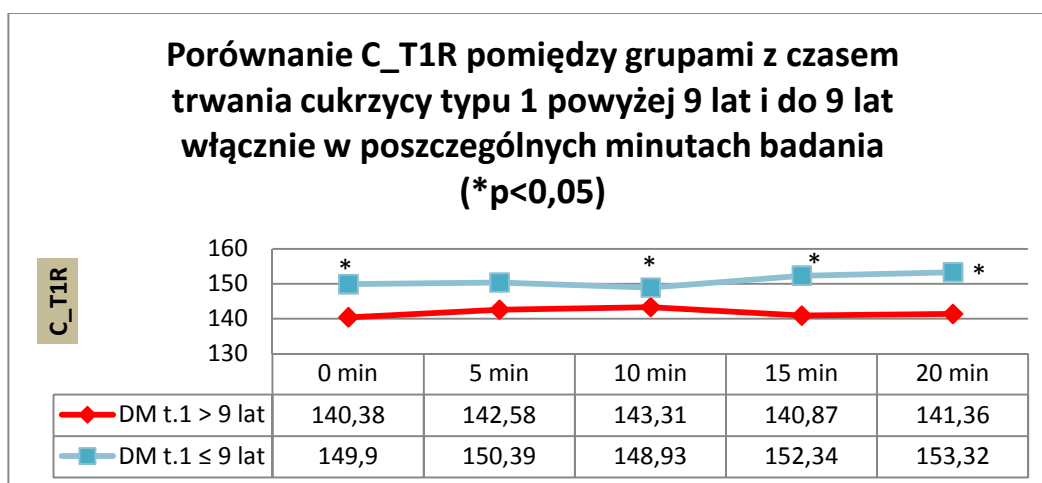
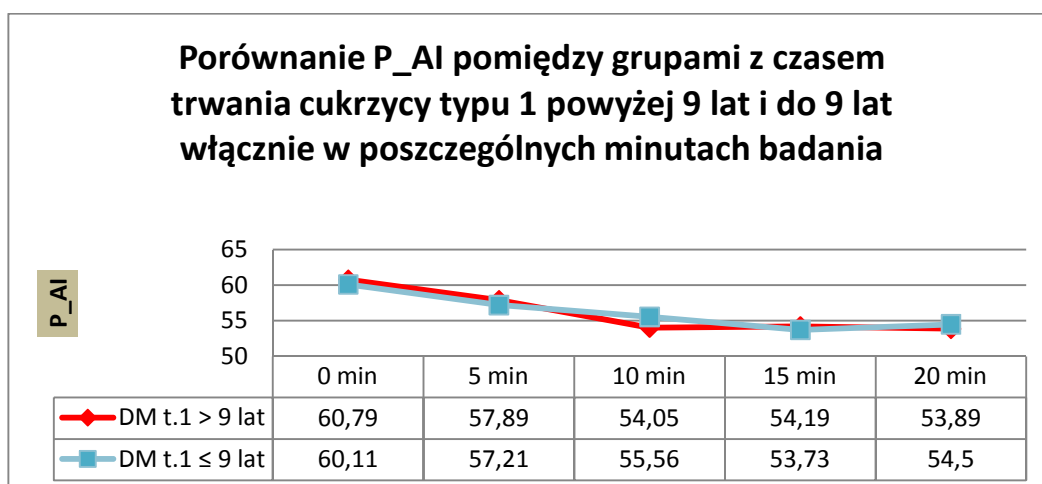
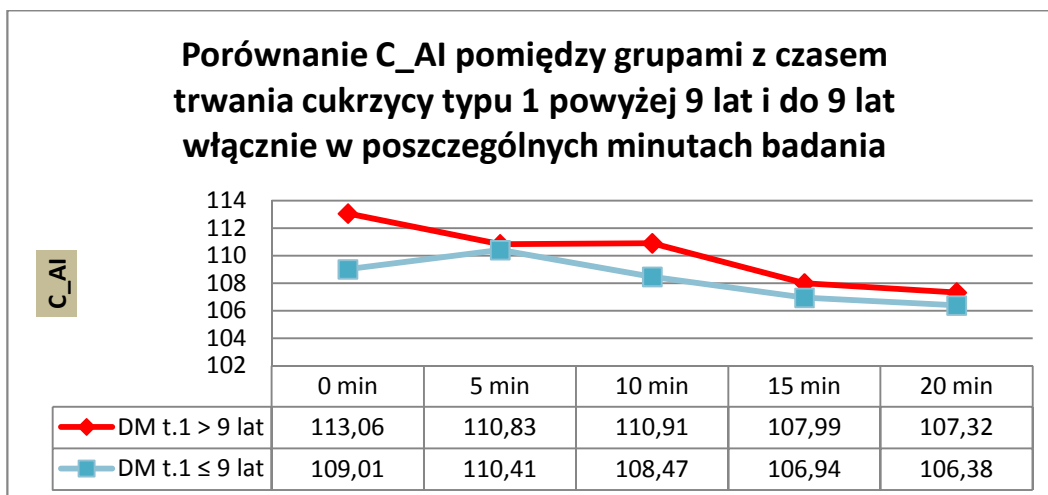
U osób z czasem trwania cukrzycy typu 1 powyżej 9 lat w porównaniu z krótszym czasem trwania schorzenia czas powrotu fali odbitej C_T1R w 0 oraz w 10, 15, 20 min po podaniu salbutamolu był istotnie statystycznie krótszy.

(Tabela 9., Rys.8):

Tabela 9. Centralne (C_AI) i obwodowe (P_AI) wskaźniki wzmocnienia oraz czasy powrotu fali odbitej (C_T1R) w podgrupach z czasem trwania cukrzycy typu 1 powyżej 9 lat i do 9 lat włącznie. Wyniki przedstawiono jako mediany i rozstępy międzykwartyłowe. Różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką:

parametr	DM t.1 > 9 lat			DM t.1 ≤ 9 lat			p
	mediana	Q1	Q3	mediana	Q1	Q3	
C_AI_0 [%]	113,06	(106,06	119,98)	109,01	(104,48	125,47)	0,9
C_AI_5 [%]	110,83	(105,93	115,85)	110,41	(103,69	123,67)	0,8
C_AI_10 [%]	110,91	(100,74	114,14)	108,47	(102,75	122,06)	0,8
C_AI_15 [%]	107,99	(99,61	118,63)	106,94	(99,16	118,96)	0,7
C_AI_20 [%]	107,32	(104,83	115,18)	106,38	(98,72	118,03)	0,5
ΔC_AI_5 [%]	-2,04	(-4,13	1,19)	0,41	(-4,72	2,74)	0,3
ΔC_AI_10 [%]	-3,66	(-5,98	0,50)	-1,52	(-7,96	1,62)	0,8
ΔC_AI_15 [%]	-2,50	(-7,71	3,46)	-5,55	(-10,19	0,64)	0,3
ΔC_AI_20 [%]	-2,10	(-5,62	-0,11)	-5,87	(-11,01	-0,21)	0,1
P_AI_0 [%]	60,79	(50,29	64,74)	60,11	(49,52	69,08)	0,9
P_AI_5 [%]	57,89	(51,23	61,55)	57,21	(47,31	69,07)	0,8
P_AI_10 [%]	54,05	(47,46	62,38)	55,56	(46,57	66,55)	0,9
P_AI_15 [%]	54,19	(47,91	62,83)	53,73	(43,46	67,08)	1,0
P_AI_20 [%]	53,89	(48,35	64,79)	54,50	(45,37	62,99)	0,8
ΔP_AI_5 [%]	-2,39	(-3,82	1,97)	-0,96	(-3,15	1,19)	0,4
ΔP_AI_10 [%]	-4,52	(-7,04	0,34)	-3,32	(-5,93	-0,17)	0,6
ΔP_AI_15 [%]	-4,89	(-7,55	2,87)	-6,34	(-8,66	-1,80)	0,6
ΔP_AI_20 [%]	-3,23	(-6,48	0,09)	-5,84	(-8,82	-3,38)	0,1
C_T1R_0 [ms]	140,38	(137,21	146,00)	149,90	(140,63	169,92)	0,02
C_T1R_5 [ms]	142,58	(138,18	145,51)	150,39	(139,65	162,60)	0,05
C_T1R_10 [ms]	143,31	(138,18	148,44)	148,93	(143,55	160,16)	0,02
C_T1R_15 [ms]	140,87	(136,23	145,51)	152,34	(146,00	170,41)	0,0002
C_T1R_20 [ms]	141,36	(135,25	146,00)	153,32	(144,04	167,97)	0,001
ΔC_T1R_5 [ms]	2,69	(-0,98	3,91)	-1,46	(-6,35	3,42)	0,1
ΔC_T1R_10 [ms]	2,69	(0,00	5,37)	0,00	(-7,81	4,88)	0,2
ΔC_T1R_15 [ms]	0,73	(-4,39	4,39)	1,46	(-6,84	10,25)	0,8
ΔC_T1R_20 [ms]	-0,24	(-3,91	4,88)	0,49	(-6,35	4,88)	0,9

Rys.8. Porównanie C_AI, P_AI oraz C_T1R u osób z cukrzycą t.1 trwającą powyżej 9 lat i do 9 lat włącznie:



d) Porównanie wybranych parametrów analizy fali tętna w zależności od wartości HbA1c

Stwierdzono istotnie wyższe stężenia frakcji HDL cholesterolu u osób z cukrzycą typu 1 z HbA1c>7% w porównaniu z pacjentami z HbA1c≤7% (Tabela 10).

Tabela 10. Charakterystyka osób z cukrzycą typu 1 z wartościami HbA1c większymi od 7% i mniejszymi bądź równymi 7%. Wyniki przedstawiono jako średnie ± odchylenie standardowe:

	HbA1c > 7%	HbA1c ≤ 7%	p
HbA1c [%]	8,8 ± 1,1	6,5 ± 0,7	<0,0001
Wiek [lata]	30,1 ± 7,6	35,7 ± 8,7	0,1
Masa ciała [kg]	71,8 ± 13,7	74,8 ± 16,3	0,5
Wzrost [cm]	172,1 ± 9,2	173,0 ± 11,3	0,7
BMI [kg/m ²]	24,1 ± 4,0	24,5 ± 2,8	0,7
Czas trwania cukrzycy [lata]	10,0 ± 5,1	17,9 ± 14,6	0,3
Czas leczenia met. IFI [lata]	3,7 ± 2,3	4,5 ± 1,9	0,6
Glikemia przed badaniem [mg/dl]	168,1 ± 59,0	154,8 ± 48,5	1,0
[mmol/l]	9,3 3,3	8,6 2,7	
Cholesterol całkow. [mg/dl]	203,4 ± 33,5	175,5 ± 75,2	0,8
[mmol/l]	5,2 0,9	4,5 1,9	
Cholesterol HDL [mg/dl]	65,5 ± 14,2	52,3 ± 5,4	0,04
[mmol/l]	1,7 0,4	1,3 0,1	
Cholesterol LDL [mg/dl]	113,7 ± 31,1	91,5 ± 43,9	0,2
[mmol/l]	2,9 0,8	2,4 1,1	
Trójglicerydy [mg/dl]	118,0 ± 70,3	144,8 ± 99,3	0,7
[mmol/l]	1,3 0,8	1,6 1,1	

Obie podgrupy nie różniły się istotnie w zakresie badanych parametrów hemodynamicznych (Tabela 11.).

Tabela 11. Centralne (C_AI) i obwodowe (P_AI) wskaźniki wzmocnienia oraz czasy powrotu fali odbitej (C_T1R) u osób z cukrzycą typu 1 z wartościami HbA1c powyżej 7% i równymi bądź mniejszymi 7%. Wyniki przedstawiono jako mediany i rozstępy międzykwartylowe:

parametr	HbA1c > 7%			HbA1c ≤ 7%			p
	mediana	Q1	Q3	mediana	Q1	Q3	
C_AI_0 [%]	110,59	(103,89	– 123,08)	119,39	(104,93	– 128,72)	0,5
C_AI_5 [%]	110,46	(104,05	– 120,10)	122,71	(106,21	– 125,43)	0,4
C_AI_10 [%]	108,46	(100,60	– 120,48)	110,98	(105,28	– 126,10)	0,6
C_AI_15 [%]	106,86	(98,72	– 118,66)	118,63	(102,82	– 131,82)	0,3
C_AI_20 [%]	107,84	(101,15	– 117,71)	113,73	(103,73	– 128,54)	0,6
ΔC_AI_5 [%]	-0,91	(-4,40	– 1,44)	0,77	(-2,02	– 1,42)	0,4
ΔC_AI_10 [%]	-2,13	(-6,68	– 1,62)	-1,27	(-2,62	– 0,35)	1,0
ΔC_AI_15 [%]	-5,24	(-9,54	– -1,89)	1,05	(-1,98	– 5,01)	0,1
ΔC_AI_20 [%]	-4,65	(-9,54	– -1,49)	-0,18	(-5,66	– 0,01)	0,2
P_AI_0 [%]	60,28	(49,46	– 69,08)	63,74	(51,23	– 73,15)	0,4
P_AI_5 [%]	57,89	(47,01	– 63,61)	65,08	(51,82	– 71,77)	0,2
P_AI_10 [%]	55,37	(45,73	– 62,38)	62,41	(50,56	– 70,52)	0,2
P_AI_15 [%]	53,73	(43,87	– 62,83)	61,46	(49,43	– 71,64)	0,2
P_AI_20 [%]	54,58	(47,17	– 62,99)	59,50	(49,54	– 72,72)	0,3
ΔP_AI_5 [%]	-2,39	(-3,72	– 1,08)	0,50	(-1,80	– 2,02)	0,1
ΔP_AI_10 [%]	-4,11	(-7,04	– -0,17)	-2,63	(-3,86	– -0,67)	0,4
ΔP_AI_15 [%]	-6,35	(-8,66	– -0,73)	-2,21	(-6,75	– 3,95)	0,1
ΔP_AI_20 [%]	-5,37	(-7,47	– -2,07)	-1,69	(-8,53	– -0,43)	0,4
C_T1R_0 [ms]	146,00	(140,14	– 154,30)	140,63	(115,23	– 156,25)	0,6
C_T1R_5 [ms]	144,53	(139,65	– 156,25)	146,97	(114,26	– 150,88)	0,7
C_T1R_10 [ms]	145,26	(139,65	– 151,86)	152,83	(137,21	– 160,16)	0,3
C_T1R_15 [ms]	146,48	(140,63	– 154,30)	149,90	(141,11	– 179,20)	0,6
C_T1R_20 [ms]	146,73	(140,63	– 154,79)	148,44	(132,32	– 167,97)	0,7
ΔC_T1R_5 [ms]	0,24	(-5,37	– 3,42)	-0,98	(-5,37	– 3,91)	1,0
ΔC_T1R_10 [ms]	1,22	(-4,39	– 3,91)	2,93	(-0,98	– 19,53)	0,3
ΔC_T1R_15 [ms]	0,24	(-4,88	– 5,37)	-0,98	(-6,35	– 12,70)	1,0
ΔC_T1R_20 [ms]	-0,24	(-4,39	– 4,88)	-0,98	(-4,88	– 8,79)	0,7

e) Porównanie wybranych parametrów analizy fali tętna pomiędzy osobami z i bez obecności nieproliferacyjnej retinopatii cukrzycowej

Stwierdzono istotnie dłuższy czas trwania cukrzycy w grupie z nieproliferacyjną retinopatią cukrzycową w porównaniu z grupą bez retinopatii. Pozostałe parametry antropometryczne i biochemiczne nie różniły się istotnie pomiędzy grupami (Tabela 12.).

Tabela.12. Charakterystyka podgrup z obecnością nieproliferacyjnej retinopatii cukrzycowej i bez retinopatii cukrzycowej. Wyniki przedstawiono jako średnie \pm odchylenia standardowe:

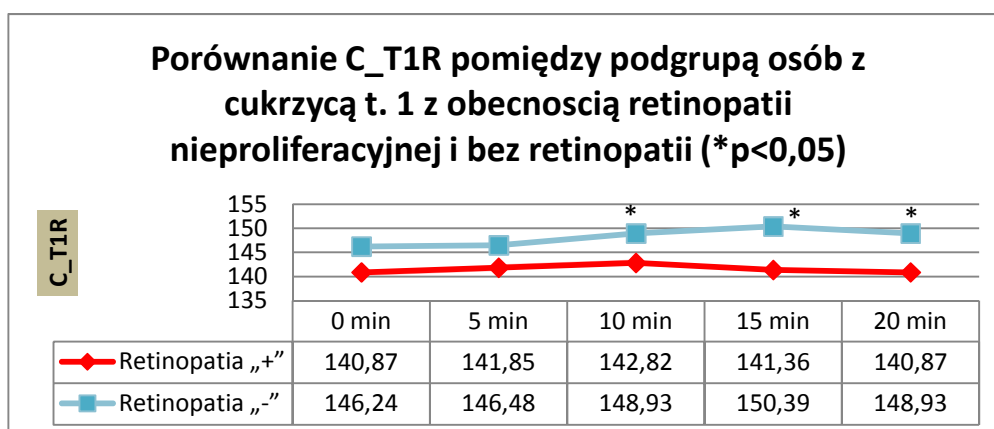
n	Retinopatia 16	Bez retinopatii 30	p
Wiek [lata]	32,4 \pm 8,9	30,1 \pm 7,3	0,5
Masa ciała [kg]	71,1 \pm 12,4	70,2 \pm 15,2	0,7
Wzrost [cm]	169,1 \pm 7,2	172,6 \pm 10,1	0,3
BMI [kg/m ²]	24,8 \pm 4,3	23,3 \pm 3,3	0,3
Czas trwania cukrzycy [lata]	18,3 \pm 9,2	8,4 \pm 4,2	0,00001
Czas leczenia met. IFI [lata]	4,3 \pm 2,5	3,7 \pm 2,3	0,5
HbA1c [%]	8,4 \pm 1,1	8,3 \pm 1,5	0,6
Glikemia przed badaniem [mg/dl]	158,9 \pm 69,7	188,7 \pm 56,2	0,2
[mmol/l]	8,8 \pm 3,9	10,5 \pm 3,1	
Cholesterol całk. [mg/dl]	210,2 \pm 44,2	195,4 \pm 39,8	0,5
[mmol/l]	5,4 \pm 1,1	5,0 \pm 1,0	
Cholesterol HDL [mg/dl]	63,2 \pm 12,7	66,4 \pm 20,6	1,0
[mmol/l]	1,6 \pm 0,3	1,7 \pm 0,5	
Cholesterol LDL [mg/dl]	118,7 \pm 37,8	107,1 \pm 32,8	0,4
[mmol/l]	3,0 \pm 1,0	2,7 \pm 0,8	
Trójglicerydy [mg/dl]	128,0 \pm 70,5	116,7 \pm 75,6	0,8
[mmol/l]	1,5 \pm 0,8	1,3 \pm 0,9	

Stwierdzono istotnie niższe wartości C_T1R w 10, 15 i 20 min po podaniu salbutamolu w grupie z retinopatią cukrzycową w porównaniu z grupą bez retinopatii. Obie podgrupy nie różniły się istotnie w zakresie pozostałych parametrów hemodynamicznych (Tabela 13, Rys.9).

Tabela 13. Centralne (C_AI) i obwodowe (P_AI) wskaźniki wzmocnienia oraz czasy powrotu fali odbitej (C_T1R) u osób z cukrzycą typu 1 z retinopatią cukrzycową nieproliferacyjną i bez retinopatii cukrzycowej. Wyniki przedstawiono jako mediany i rozstępy międzykwartylowe. Różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką:

parametr	Retinopatia		Bez retinopatii		p
	mediana	(I kw. - III kw.)	mediana	(I kw. - III kw.)	
C_AI_0 [%]	112,31	(100,01 - 116,62)	113,32	(105,53 - 124,37)	0,4
C_AI_5 [%]	109,56	(100,85 - 112,10)	112,24	(105,36 - 123,66)	0,2
C_AI_10 [%]	106,54	(98,63 - 111,56)	112,37	(104,62 - 121,27)	0,1
C_AI_15 [%]	105,70	(96,35 - 114,57)	107,99	(102,87 - 119,70)	0,3
C_AI_20 [%]	107,04	(100,38 - 115,18)	108,33	(102,65 - 117,87)	0,7
Δ C_AI_5 [%]	-2,18	(-4,38 - 1,11)	0,30	(-4,27 - 2,01)	0,4
Δ C_AI_10 [%]	-2,98	(-5,99 - 0,88)	-2,13	(-6,37 - 0,83)	1,0
Δ C_AI_15 [%]	-3,36	(-7,52 - 2,83)	-5,24	(-10,31 - -0,59)	0,5
Δ C_AI_20 [%]	-3,30	(-6,98 - -0,11)	-5,14	(-10,24 - -0,81)	0,4
P_AI_0 [%]	60,48	(48,75 - 64,07)	60,82	(50,76 - 69,33)	0,4
P_AI_5 [%]	55,62	(45,21 - 62,22)	58,63	(51,00 - 68,89)	0,3
P_AI_10 [%]	50,89	(45,58 - 60,31)	56,69	(47,12 - 64,48)	0,3
P_AI_15 [%]	51,86	(43,41 - 61,86)	55,89	(46,81 - 64,96)	0,4
P_AI_20 [%]	52,68	(47,28 - 62,70)	55,82	(47,57 - 63,38)	0,5
Δ P_AI_5 [%]	-2,80	(-3,93 - -0,22)	-1,31	(-3,22 - 1,21)	0,2
Δ P_AI_10 [%]	-4,01	(-5,89 - -0,84)	-3,79	(-6,73 - -0,42)	1,0
Δ P_AI_15 [%]	-6,35	(-7,48 - 1,07)	-5,03	(-9,06 - -0,94)	0,5
Δ P_AI_20 [%]	-3,52	(-6,98 - -0,04)	-5,48	(-8,62 - -2,67)	0,5
C_T1R_0 [ms]	140,87	(136,96 - 148,44)	146,24	(138,67 - 155,52)	0,2
C_T1R_5 [ms]	141,85	(135,99 - 147,22)	146,48	(140,38 - 156,25)	0,2
C_T1R_10 [ms]	142,82	(135,74 - 147,71)	148,93	(143,55 - 158,45)	0,04
C_T1R_15 [ms]	141,36	(135,74 - 145,51)	150,39	(143,80 - 159,67)	0,02
C_T1R_20 [ms]	140,87	(133,79 - 147,22)	148,93	(143,55 - 164,06)	0,006
Δ C_T1R_5 [ms]	2,44	(-2,20 - 3,42)	0,24	(-4,88 - 3,66)	0,9
Δ C_T1R_10 [ms]	0,49	(-2,44 - 3,42)	1,95	(-4,15 - 7,57)	0,4
Δ C_T1R_15 [ms]	-0,49	(-4,64 - 3,91)	2,20	(-6,59 - 6,35)	0,5
Δ C_T1R_20 [ms]	-1,46	(-5,13 - 2,20)	2,20	(-3,42 - 7,32)	0,1

Rys. 9. Porównanie C_T1R u osób z obecnością retinopatii nieproliferacyjnej i bez retinopatii:



f) Porównanie wybranych parametrów pomiędzy podgrupą osób z cukrzycą typu 1 z normoalbuminurią i patologiczną albuminurią

Stwierdzono istotnie dłuższy czas trwania cukrzycy oraz niższy wzrost w grupie z patologiczną albuminurią w porównaniu z grupą z normoalbuminurią (Tabela 14.)

Tabela 14. Charakterystyka podgrup z patologiczną albuminurią i normoalbuminurią. Wyniki przedstawiono jako średnie \pm odchylenie standardowe:

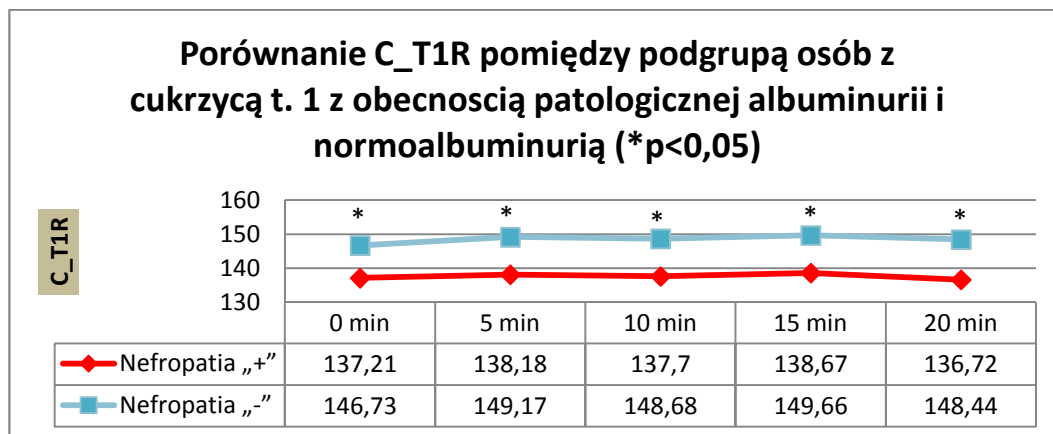
n	Patologiczna albuminuria 12	Normoalbuminuria 34	p
Wiek [lata]	31,2 \pm 9,2	30,9 \pm 7,5	0,8
Masa ciała [kg]	63,8 \pm 13,3	73,2 \pm 13,7	0,1
Wzrost [cm]	167,5 \pm 5,9	172,7 \pm 9,9	0,04
BMI [kg/m ²]	22,5 \pm 3,9	24,4 \pm 3,6	0,2
Czas trwania cukrzycy [lata]	19,8 \pm 9,8	9,1 \pm 4,7	0,0001
Czas leczenia met. IFI [lata]	3,9 \pm 2,7	3,9 \pm 2,3	1,0
HbA1c [%]	7,6 \pm 1,4	8,6 \pm 1,2	0,1
Glikemia przed badaniem [mg/dl] [mmol/l]	198,0 \pm 54,5 11,0 \pm 3,0	173,4 \pm 62,6 9,6 \pm 3,5	0,3
Cholesterol całk. [mg/dl] [mmol/l]	204,9 \pm 56,4 5,3 \pm 1,5	199,6 \pm 36,0 5,1 \pm 0,9	0,7
Cholesterol HDL [mg/dl] [mmol/l]	69,2 \pm 23,9 1,8 \pm 0,6	63,5 \pm 15,2 1,6 \pm 0,4	0,9
Cholesterol LDL [mg/dl] [mmol/l]	109,0 \pm 44,2 2,8 \pm 1,1	112,6 \pm 31,6 2,9 \pm 0,8	0,6
Trójglicerydy [mg/dl] [mmol/l]	126,9 \pm 81,8 1,4 \pm 0,9	119,0 \pm 70,8 1,3 \pm 0,8	0,9

Stwierdzono istotnie niższe wartości C_T1R nefropatii osób ze zwiększonym wydalaniem albumin z moczem. Obie podgrupy nie różniły się istotnie w zakresie pozostałych parametrów hemodynamicznych (Tabela 15. Rys.10).

Tabela 15. Centralne (C_AI) i obwodowe (P_AI) wskaźniki wzmocnienia oraz czasy powrotu fali odbitej (C_T1R) u osób z cukrzycą typu 1 z obecnością i bez patologicznej albuminurii. Wyniki przedstawiono jako mediany i rozstępy międzykwartylowe. Różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką:

parametr	Patologiczna albuminuria		Normoalbuminuria		p
	mediana	(I kw. - III kw.)	mediana	(I kw. - III kw.)	
C_AI_0 [%]	115,45	(110,93 - 120,69)	109,66	(104,19 - 124,28)	0,5
C_AI_5 [%]	110,83	(107,32 - 119,98)	110,46	(103,87 - 123,18)	0,8
C_AI_10 [%]	110,06	(103,55 - 111,58)	109,70	(101,75 - 121,27)	0,7
C_AI_15 [%]	106,65	(99,99 - 115,69)	107,04	(99,23 - 119,70)	0,9
C_AI_20 [%]	107,18	(102,44 - 113,96)	107,84	(101,17 - 118,03)	0,8
Δ C_AI_5 [%]	-2,19	(-4,56 - 0,47)	0,10	(-4,09 - 2,04)	0,2
Δ C_AI_10 [%]	-5,43	(-6,51 - -2,52)	-1,50	(-5,82 - 1,46)	0,09
Δ C_AI_15 [%]	-7,12	(-9,72 - 1,51)	-4,52	(-9,30 - 0,85)	0,5
Δ C_AI_20 [%]	-4,91	(-10,96 - -0,15)	-4,32	(-9,22 - -0,21)	0,7
P_AI_0 [%]	61,57	(56,65 - 64,07)	59,35	(49,49 - 69,33)	0,9
P_AI_5 [%]	57,22	(52,54 - 64,66)	58,08	(47,16 - 68,89)	0,99
P_AI_10 [%]	53,85	(49,11 - 62,05)	55,97	(46,15 - 64,48)	1,0
P_AI_15 [%]	54,19	(45,89 - 62,78)	53,34	(45,63 - 64,96)	0,9
P_AI_20 [%]	53,44	(48,55 - 62,84)	54,58	(46,65 - 63,38)	1,0
Δ P_AI_5 [%]	-2,23	(-3,99 - 1,24)	-1,73	(-3,29 - 1,14)	0,4
Δ P_AI_10 [%]	-4,75	(-6,75 - -2,33)	-3,61	(-6,17 - 0,09)	0,5
Δ P_AI_15 [%]	-6,92	(-7,69 - 0,56)	-4,73	(-8,21 - -0,41)	0,9
Δ P_AI_20 [%]	-5,83	(-7,77 - -0,30)	-5,09	(-8,09 - -1,83)	0,9
C_T1R_0 [ms]	137,21	(126,95 - 140,87)	146,73	(140,63 - 160,89)	0,002
C_T1R_5 [ms]	138,18	(129,88 - 144,29)	149,17	(140,38 - 156,98)	0,002
C_T1R_10 [ms]	137,70	(132,57 - 146,48)	148,68	(143,31 - 159,42)	0,006
C_T1R_15 [ms]	138,67	(133,30 - 145,51)	149,66	(142,09 - 159,67)	0,01
C_T1R_20 [ms]	136,72	(132,57 - 146,73)	148,44	(142,58 - 161,62)	0,003
Δ C_T1R_5 [ms]	2,44	(-0,98 - 3,66)	-0,49	(-5,37 - 3,42)	0,3
Δ C_T1R_10 [ms]	2,20	(-1,22 - 5,13)	1,95	(-4,88 - 6,10)	0,7
Δ C_T1R_15 [ms]	1,22	(-2,69 - 5,62)	0,98	(-6,10 - 5,62)	0,6
Δ C_T1R_20 [ms]	-0,98	(-1,95 - 6,35)	0,73	(-4,88 - 4,88)	0,7

Rys.10. Porównanie C_T1R u osób z obecnością patologicznej albuminurii i normoalbuminurią:



g) Porównanie wybranych parametrów pomiędzy podgrupą osób z obecnością mikroangiopatii cukrzycowej (retinopatia cukrzycowa nieproliferacyjna i/lub patologiczna albuminuria) z podgrupą bez zmian na dnie oka i prawidłowym wydalaniem albumin z moczem

Stwierdzono istotnie dłuższy czas trwania cukrzycy w grupie z obecnością mikroangiopatii cukrzycowej w porównaniu z grupą bez mikroangiopatii (Tabela 16.).

Tabela 16. Charakterystyka podgrup z obecnością i bez mikroangiopatii cukrzycowej. Wyniki przedstawiono jako średnie \pm odchylenie standardowe:

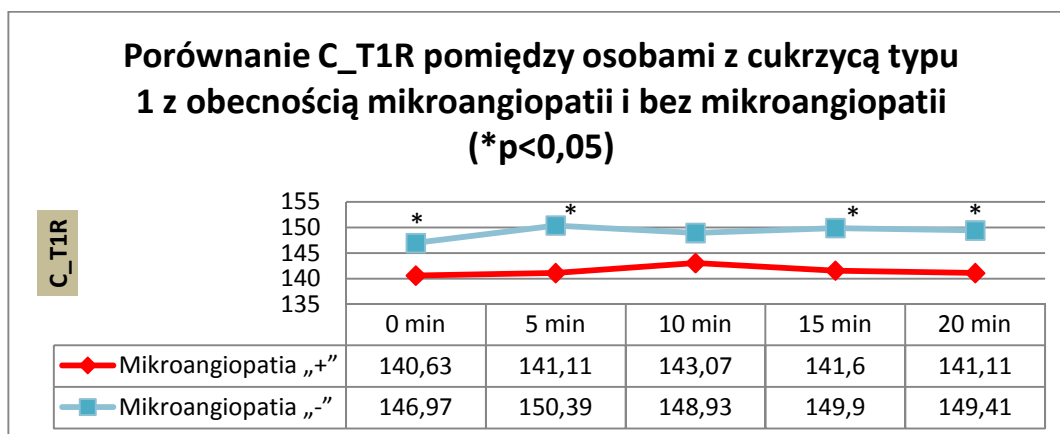
n	Mikroangiopatia	Bez	p
	21	mikroangiopatii 25	
Wiek [lata]	31,9 \pm 8,3	30,1 \pm 7,6	0,6
Masa ciała [kg]	68,7 \pm 12,9	72,4 \pm 15,2	0,5
Wzrost [cm]	168,8 \pm 7,2	173,7 \pm 10,5	0,1
BMI [kg/m ²]	24,1 \pm 4,4	23,6 \pm 3,0	0,8
Czas trwania cukrzycy [lata]	17,1 \pm 8,9	7,4 \pm 2,3	0,000003
Czas leczenia met. IFI [lata]	3,8 \pm 2,5	4,1 \pm 2,2	0,8
HbA1c [%]	8,2 \pm 1,3	8,4 \pm 1,4	0,8
Glikemia przed badaniem [mg/dl] [mmol/l]	173,8 \pm 61,3 9,7 \pm 3,4	185,4 \pm 61,4 10,3 \pm 3,4	0,6
Cholesterol całk. [mg/dl] [mmol/l]	207,8 \pm 46,9 5,3 \pm 1,2	193,5 \pm 34,5 5,0 \pm 0,9	0,4
Cholesterol HDL [mg/dl] [mmol/l]	65,9 \pm 18,3 1,7 \pm 0,5	64,1 \pm 17,6 1,6 \pm 0,5	0,8
Cholesterol LDL [mg/dl] [mmol/l]	116,1 \pm 40,4 3,0 \pm 1,0	106,3 \pm 26,9 2,7 \pm 0,7	0,7
Trójglicerydy [mg/dl] [mmol/l]	120,0 \pm 66,5 1,4 \pm 0,8	122,5 \pm 82,0 1,4 \pm 0,9	0,9

Stwierdzono istotnie niższe wartości C_T1R (z wyjątkiem wartości z 10 min badania) w grupie z obecnością mikroangiopatii cukrzycowej w porównaniu z grupą bez mikroangiopatii (Tabela.17, Rys. 11):

Tabela 17. Centralne (C_AI) i obwodowe (P_AI) wskaźniki wzmocnienia oraz czasy powrotu fali odbitej (C_T1R) u osób z cukrzycą typu 1 z obecnością i bez mikroangiopatii cukrzycowej. Wyniki przedstawiono jako mediany i rozstępy międzykwartylowe. Różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką:

parametr	Mikroangiopatia		Bez mikroangiopatii		p
	mediana	rozstęp	mediana	rozstęp	
C_AI_0 [%]	113,62	(103,89 - 118,11)	110,30	(104,93 - 125,47)	1,0
C_AI_5 [%]	110,50	(105,33 - 116,29)	110,53	(103,69 - 123,64)	0,7
C_AI_10 [%]	108,45	(100,74 - 111,03)	113,88	(102,75 - 122,06)	0,3
C_AI_15 [%]	105,49	(98,72 - 112,75)	108,83	(99,29 - 120,44)	0,4
C_AI_20 [%]	107,03	(102,44 - 114,88)	108,81	(101,17 - 118,03)	0,8
Δ C_AI_5 [%]	-2,02	(-4,04 - 0,53)	0,77	(-5,37 - 2,74)	0,4
Δ C_AI_10 [%]	-3,99	(-5,99 - -1,47)	-1,27	(-6,40 - 1,62)	0,4
Δ C_AI_15 [%]	-4,61	(-7,71 - -0,42)	-5,37	(-10,19 - 1,05)	0,9
Δ C_AI_20 [%]	-3,56	(-8,31 - -0,15)	-5,62	(-9,54 - -0,21)	0,6
P_AI_0 [%]	60,51	(49,46 - 63,74)	60,11	(49,87 - 69,57)	0,8
P_AI_5 [%]	57,21	(51,23 - 64,24)	58,45	(47,31 - 69,07)	0,7
P_AI_10 [%]	52,51	(49,28 - 59,85)	56,97	(45,73 - 66,55)	0,7
P_AI_15 [%]	53,72	(47,91 - 57,45)	56,00	(45,55 - 67,08)	0,7
P_AI_20 [%]	53,37	(48,35 - 58,19)	57,83	(45,91 - 63,77)	0,8
Δ P_AI_5 [%]	-2,38	(-3,72 - 0,50)	-1,66	(-3,28 - 1,19)	0,5
Δ P_AI_10 [%]	-3,50	(-5,33 - -1,19)	-3,86	(-7,09 - -0,17)	0,9
Δ P_AI_15 [%]	-6,34	(-7,41 - -0,73)	-4,87	(-9,53 - -0,08)	0,5
Δ P_AI_20 [%]	-4,97	(-7,00 - -0,17)	-5,43	(-8,82 - -1,96)	0,4
C_T1R_0 [ms]	140,63	(136,72 - 147,46)	146,97	(140,63 - 168,95)	0,035
C_T1R_5 [ms]	141,11	(135,25 - 146,97)	150,39	(140,63 - 162,60)	0,026
C_T1R_10 [ms]	143,07	(137,21 - 152,34)	148,93	(143,55 - 160,16)	0,06
C_T1R_15 [ms]	141,60	(136,23 - 147,95)	149,90	(144,04 - 159,67)	0,04
C_T1R_20 [ms]	141,11	(135,25 - 148,44)	149,41	(144,04 - 165,04)	0,008
Δ C_T1R_5 [ms]	2,44	(-0,98 - 3,42)	-1,46	(-5,37 - 3,42)	0,4
Δ C_T1R_10 [ms]	1,95	(-0,98 - 4,88)	1,95	(-7,32 - 7,32)	0,6
Δ C_T1R_15 [ms]	0,49	(-4,39 - 5,86)	1,46	(-8,79 - 5,37)	0,5
Δ C_T1R_20 [ms]	-0,98	(-3,91 - 3,91)	1,95	(-4,39 - 4,88)	0,7

Rys.11. Porównanie C_T1R u osób z obecnością mikroangiopatii i bez mikroangiopatii:



h) Porównanie wybranych parametrów analizy fali tętna pomiędzy podgrupą osób z obecnością neuropatii cukrzycowej a podgrupą bez obecności neuropatii cukrzycowej

Stwierdzono istotnie dłuższy czas trwania cukrzycy w grupie z neuropatią cukrzycową w porównaniu z grupą bez neuropatii (Tabela 18.)

Tabela 18. Charakterystyka podgrup z obecnością i bez neuropatii cukrzycowej. Wyniki przedstawiono jako średnie \pm odchylenie standardowe:

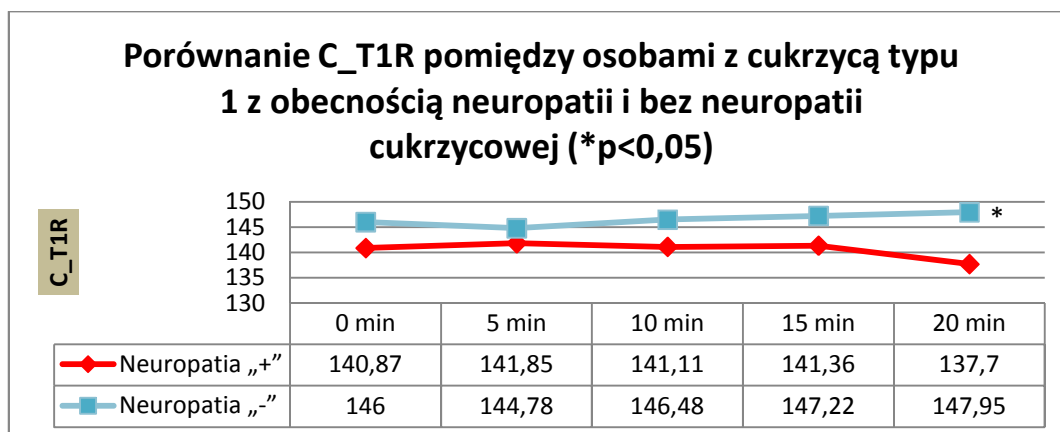
n	Neuropatia 8	Bez neuropatii 38	p
Wiek [lata]	36,9 \pm 10,3	29,6 \pm 6,8	0,053
Masa ciała [kg]	67,8 \pm 15,4	71,2 \pm 13,9	0,6
Wzrost [cm]	167,8 \pm 8,4	172,1 \pm 9,3	0,2
BMI [kg/m ²]	24,1 \pm 6,0	23,8 \pm 3,1	0,9
Czas trwania cukrzycy [lata]	20,5 \pm 12,4	10,1 \pm 5,2	0,02
Czas leczenia met. IFI [lata]	3,0 \pm 2,8	4,2 \pm 2,2	0,3
HbA1c [%]	8,1 \pm 1,3	8,4 \pm 1,3	0,7
Glikemia przed badaniem [mg/dl]	178,8 \pm 53,9	180,6 \pm 62,8	0,8
[mmol/l]	9,9 \pm 3,0	10,0 \pm 3,5	
Cholesterol całk. [mg/dl]	208,0 \pm 54,3	199,5 \pm 39,3	0,8
[mmol/l]	5,3 \pm 1,4	5,1 \pm 1,0	
Cholesterol HDL [mg/dl]	65,7 \pm 20,0	65,0 \pm 17,6	0,9
[mmol/l]	1,68 \pm 0,51	1,67 \pm 0,45	
Cholesterol LDL [mg/dl]	117,7 \pm 52,9	110,3 \pm 30,6	1,0
[mmol/l]	3,0 \pm 1,4	2,8 \pm 0,8	
Trójglicerydy [mg/dl]	100,0 \pm 62,3	125,9 \pm 75,1	0,4
[mmol/l]	1,1 \pm 0,7	1,4 \pm 0,9	

Stwierdzono jedynie istotnie niższe wartości C_T1R w 20 minucie po podaniu salbutamolu w grupie z neuropatią cukrzycową w porównaniu z grupą bez neuropatii (Tabela 19.; Rys.12).

Tabela 19. Centralne (C_AI) i obwodowe (P_AI) wskaźniki wzmocnienia oraz czasy powrotu fali odbitej (C_T1R) u osób z cukrzycą typu 1 z obecnością i bez neuropatii cukrzycowej. Wyniki przedstawiono jako mediany i rozstępy międzykwartylowe. Różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką:

parametr	Neuropatia		Bez neuropatii		p
	mediana	(I kw. - III kw.)	mediana	(I kw. - III kw.)	
C_AI_0 [%]	113,81	(108,63 - 130,50)	111,51	(104,19 - 122,18)	0,4
C_AI_5 [%]	110,78	(106,74 - 129,89)	110,52	(103,87 - 121,41)	0,6
C_AI_10 [%]	109,72	(106,10 - 129,55)	110,06	(100,71 - 118,62)	0,4
C_AI_15 [%]	113,22	(104,21 - 130,62)	106,43	(98,94 - 118,55)	0,3
C_AI_20 [%]	111,67	(106,82 - 128,54)	107,01	(100,38 - 117,46)	0,07
Δ C_AI_5 [%]	-1,00	(-5,08 - 0,49)	-0,28	(-4,09 - 2,04)	0,4
Δ C_AI_10 [%]	-2,13	(-5,09 - -0,49)	-2,98	(-6,37 - 1,46)	1,0
Δ C_AI_15 [%]	-2,14	(-5,81 - 0,20)	-5,46	(-10,31 - 0,85)	0,2
Δ C_AI_20 [%]	-1,06	(-4,50 - 2,76)	-5,62	(-10,93 - -0,34)	0,06
P_AI_0 [%]	62,13	(57,15 - 74,27)	60,28	(49,49 - 67,77)	0,3
P_AI_5 [%]	60,73	(53,80 - 72,03)	57,89	(47,16 - 64,35)	0,4
P_AI_10 [%]	59,90	(53,14 - 71,50)	51,63	(46,15 - 61,90)	0,1
P_AI_15 [%]	60,92	(51,33 - 69,98)	53,34	(44,71 - 62,62)	0,2
P_AI_20 [%]	60,65	(52,97 - 70,92)	53,81	(46,54 - 60,62)	0,08
Δ P_AI_5 [%]	-2,24	(-3,72 - 0,48)	-1,85	(-3,54 - 1,21)	0,6
Δ P_AI_10 [%]	-2,24	(-4,42 - -0,42)	-4,52	(-7,07 - -0,42)	0,3
Δ P_AI_15 [%]	-3,64	(-6,57 - -0,41)	-6,55	(-9,06 - -0,41)	0,2
Δ P_AI_20 [%]	-1,98	(-6,28 - 3,69)	-5,48	(-8,77 - -1,83)	0,1
C_T1R_0 [ms]	140,87	(135,01 - 147,22)	146,00	(137,45 - 156,25)	0,3
C_T1R_5 [ms]	141,85	(136,72 - 150,63)	144,78	(139,65 - 156,01)	0,4
C_T1R_10 [ms]	141,11	(135,50 - 153,32)	146,48	(142,82 - 156,49)	0,3
C_T1R_15 [ms]	141,36	(135,74 - 147,95)	147,22	(140,63 - 156,98)	0,2
C_T1R_20 [ms]	137,70	(132,57 - 147,22)	147,95	(141,85 - 159,91)	0,044
Δ C_T1R_5 [ms]	1,46	(-1,46 - 2,93)	0,49	(-5,37 - 3,42)	0,6
Δ C_T1R_10 [ms]	2,20	(-0,24 - 4,39)	1,95	(-4,88 - 6,35)	0,6
Δ C_T1R_15 [ms]	2,20	(-0,98 - 4,88)	0,98	(-6,10 - 5,86)	0,6
Δ C_T1R_20 [ms]	-0,24	(-3,17 - 2,44)	0,98	(-4,39 - 5,13)	0,8

Rys.12. Porównanie C_T1R u osób z obecnością neuropatii cukrzycowej i bez neuropatii:



5. Omówienie wyników

5.1 Analiza fali tętna i funkcja śródbłonka a cukrzyca typu 1

W rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego dużą rolę przypisuje się zaburzeniom funkcji śródbłonka naczyniowego. Produkowane przez niego substancje mające wpływ na napięcie ściany naczyń, na krzepliwość oraz stopień aktywności procesów zapalnych pozostają ze sobą w swoistej równowadze. Jej zachwianie sprzyja przedwczesnemu rozwojowi miażdżycy, poprzedzonemu zwiększeniem sztywności naczyń tętniczych. Zarówno zaburzenie funkcji śródbłonka naczyniowego jak i zwiększona sztywność naczyń uznane są aktualnie za czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Nie jest do końca jasne, czy rozwijają się one niezależnie, czy też jeden z tych elementów wyprzedza i ma wpływ na rozwój drugiego.

W ostatnich kilkunastu latach wykazano związek zaburzeń czynności śródbłonka naczyniowego u osób z cukrzycą typu 1 ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań naczyniowych. Większość przeprowadzanych badań funkcji śródbłonka ma jednak charakter statyczny i oparta jest na biochemicznej analizie stężeń markerów dysfunkcji śródbłonka. Z kolei początkowo wykonywane prowokacyjne badania czynnościowe, oceniające m.in. sztywność naczyń i ich reaktywność miały głównie charakter inwazyjny [28, 29, 30]. Rozwój techniki pozwolił na zmniejszenie inwazyjności badań oceniających sztywność naczyń.

Większość nieinwazyjnych badań czynnościowych oceniających funkcję śródbłonka opiera się na analizie rozkurczu indukowanego przepływem (FMD) [63, 64, 65]. U osób z typem 1 cukrzycy wskazują one na upośledzenie funkcji śródbłonka w porównaniu z osobami bez cukrzycy. W niektórych badaniach osoby z typem 1 cukrzycy miały już rozwinięte przewlekłe powikłania, bądź, tak jak w przypadku badań Sibala i wsp. wykluczono chorych z chorobami dużych naczyń i mikroalbuminurią, przy niesprecyzowanej obecności retinopatii. Również Bellien i wsp. wykazali upośledzenie funkcji śródbłonka w grupie osób z cukrzycą typu 1. Jednak, analiza grupy bez powikłań cukrzycy, nie wykazała istotnych różnic w ocenie rozkurczu zależnego od przepływu na

poziomie tętnicy ramiennej po niedokrwieniu. Dopiero po ogrzaniu ramienia w ocenie FMD stwierdzono zaburzenia funkcji śródbłonna u osób bez przewlekłych powikłań cukrzycy w porównaniu ze zdrowymi [65].

Analiza fali tętna wykorzystywana jest m.in. do oceny sztywności naczyń. W dotychczas wykonywanych badaniach u pacjentów z typem 1 cukrzycy nie uzyskano jednoznacznych wyników. W badaniach przeprowadzonych przez Wilkinsona i wsp. wykazano wzrost wartości wskaźnika wzmocnienia (AI) u pacjentów z cukrzycą typu 1 [66]. Jednak była to grupa o stosunkowo długim, bo średnio 18-letnim czasie trwania cukrzycy. Natomiast badania Brooksa i wsp. wykazały wzrost AI jedynie u mężczyzn [67]. Z kolei we wcześniej wykonanych badaniach sztywności naczyń Ryden zaobserwował wzrost parametrów sztywności tylko u kobiet z cukrzycą typu 1 [68]. W późniejszym badaniu ponownie Wilkinson wraz Sommerfieldem i wsp. wykazali zwiększony AI w grupie chorych z ponad 15-letnim wywiadem cukrzycy typu 1 w porównaniu z grupą osób zdrowych i grupą osób z maksymalnie 5-letnim czasem trwania schorzenia [69]. W badaniu The Finnish Diabetic Nephropathy Study stwierdzono większą sztywność tętnic mierzoną wskaźnikiem wzmocnienia u osób z cukrzycą typu 1, niezależnie od obecności cukrzycowej choroby nerek, w porównaniu z osobami zdrowymi [88].

W badaniach własnych spoczynkowe obwodowe i centralne wskaźniki wzmocnienia, a także czas powrotu fali odbitej nie różniły się u chorych na cukrzycę typu 1 i osób zdrowych. Uzyskane wyniki są zaskakujące, gdyż w badaniu uczestniczyły osoby z obecnością wczesnych stadiów mikroangiopatii. W porównaniu jednak z wyżej zaprezentowanymi badaniami grupa chorych na cukrzycę typu 1 charakteryzowała się krótszym czasem trwania choroby.

Analizę fali tętna jak do tej pory wykorzystywano w niewielu próbach prowokacyjnych. U pacjentów z typem 1 cukrzycy oceniano wpływ hipoglikemii prowokowanej dożylnym wlewem insuliny na zmiany wskaźnika wzmocnienia, wykazując jego zmniejszenie się zarówno w grupach osób z cukrzycą jak i w grupie kontrolnej [69]. Zmniejszenie wykładników sztywności naczyń spowodowane było najprawdopodobniej bezpośrednim działaniem insuliny na

śródbłonek naczyniowy. Insulina bowiem aktywuje syntazę tlenu azotu w komórkach śródbłonka czego następstwem jest rozkurcz naczyń [70]. W innym badaniu zaobserwowano wzrost wskaźnika wzmocnienia u 22 mężczyzn z typem 1 cukrzycy po zastosowaniu dożylnego wlewu glukozy i uzyskaniu hiperglikemii na poziomie 15 mmol/l (270 mg/dl) [71]. Jak do tej pory nie opublikowano badań prowokacyjnych z zastosowaniem salbutamolu u chorych z typem 1 cukrzycy. Wykonano je jedynie w kilku badaniach oceniających czynność śródbłonka u osób z innymi schorzeniami, m.in. nadciśnieniem tętniczym, zespołem bezdechu sennego, czy niewydolnością nerek [72 – 75]. Podobne badanie prowokacyjne wśród chorych leczonych na oddziale intensywnej opieki medycznej wskazało upośledzoną wazodylatację zależną od czynności śródbłonka jako niezależny czynnik ryzyka śmiertelności. [89] U kobiet z zespołem policystycznych jajników, bez cukrzycy wykazano na podstawie analizy fali tętna po inhalacji salbutamolu poprawę funkcji śródbłonka po zastosowaniu w terapii metforminy [87].

W badaniach własnych uzyskano istotne statystycznie różnice pomiędzy badanymi grupami w wielkości zmian ocenianych wskaźników po zastosowaniu salbutamolu. Parametry te uległy w trakcie badania zdecydowanemu zmniejszeniu w grupie kontrolnej, co świadczy o równoczesnym zmniejszeniu sztywności naczyń w trakcie prowokacji. Z analizy uzyskanych wartości wynika, że szczególnie wyraźny efekt następuje już w pierwszych 5 minutach testu. Wskazuje to na szybszą odpowiedź śródbłonka na zastosowany lek beta adrenergiczny. W spoczynku nie odnotowano istotnych różnic w zakresie centralnych i obwodowych wskaźników wzmocnienia oraz czasów powrotu fali odbitej. Można więc wnioskować, że spoczynkowy stopień sztywności tętnic był w obu grupach podobny. Natomiast istotnie większe wielkości zmian w teście prowokacyjnym, świadczy o większej sprawności śródbłonka u osób bez cukrzycy. Rodzi się zatem pytanie, czy w związku z tym zaburzenie czynności śródbłonka pojawia się szybciej niż proces usztywnienia naczyń tętniczych u chorych z typem 1 cukrzycy? Trudno na to pytanie jednoznacznie odpowiedzieć opierając się na dostępnych wynikach badań. Nie można też wykluczyć przynajmniej częściowego związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zaburzeniem

czynności śródbłonka a zwiększeniem sztywności naczyń. Pamiętać jednak należy, że za zwiększenie sztywności naczyń tętniczych odpowiadać może szereg procesów, w tym także przebudowa ściany naczynia, będąca efektem naturalnych i przyspieszonych w warunkach hiperglikemii procesów starzenia.

W badaniu własnym przeanalizowano wielkości zmian ocenianych parametrów i porównano je pomiędzy grupami badanymi w tych samych przedziałach czasowych po podaniu salbutamolu. Część jednak badaczy uważa, że z punktu widzenia rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych istotniejsze znaczenie ma maksymalna zmiana, jaka następuje w prowokacji, niezależnie od czasu, w jakim ona nastąpiła. Analizując wówczas zmiany może zaistnieć hipotetycznie sytuacja, w której pomimo istotnych różnic w poszczególnych minutach badania zmiany maksymalne będą porównywalne. Stąd dokonano również porównania maksymalnych Δ dla 3 badanych parametrów ($\max\Delta C_{AI}$, $\max\Delta P_{AI}$ oraz $\max\Delta C_{T1R}$). Uzyskano istotne statystycznie różnice w zakresie maksymalnych Δ dla centralnego i obwodowego wskaźnika wzmocnienia. Wielkości maksymalnych zmian były większe w grupie kontrolnej, co również może dowodzić lepszej sprawności śródbłonka grupy osób zdrowych. Wydaje się jednak, że nie tylko sama wielkość, ale także dynamika procesu biochemiczno-fizycznego, którego efektem będzie zmiana kształtu fali tętna po dokonanej prowokacji, ma znaczenie i jest odzwierciedleniem stopnia sprawności śródbłonka.

5.2 Wiek i czas trwania cukrzycy

W populacji rasy białej ryzyko choroby wieńcowej u osób z cukrzycą wzrasta wraz z czasem trwania cukrzycy. Jednak efekt ten zależy także od wieku. W grupie chorych na cukrzycę typu 1 śmiertelność spowodowana chorobą wieńcową pomiędzy 30 a 55 rokiem życia wynosi 35% niezależnie od płci, podczas, gdy w grupie osób bez cukrzycy 8% u mężczyzn i 4% u kobiet. Ryzyko choroby wieńcowej u osób z cukrzycą typu 1 wyraźnie wzrasta po 30 r. ż. niezależnie od tego, czy cukrzyca wystąpiła w wieku 0-9, 10-14 czy 15-20 lat. W związku z tym Krolewski postuluje, że dopiero ekspozycja na cukrzycę po 20 roku życia przyspiesza rozwój miażdżycy naczyń wieńcowych [76].

W badaniach własnych chorzy z czasem trwania cukrzycy przekraczającym 9 lat cechowali się krótszym czasem powrotu fali odbitej w stosunku do pacjentów chorujących mniej niż 9 lat. Obie podgrupy nie różniły się pomiędzy sobą wiekiem ani pozostałymi parametrami biochemicznymi. Niższa wartość czasu powrotu fali odbitej (C_T1R) świadczy o większej sztywności naczyń w podgrupie z dłuższym wywiadem choroby. Nie stwierdzono jednak różnic w zakresie zmian ocenianych parametrów po podaniu salbutamolu, co mogłoby świadczyć o podobnym stopniu dysfunkcji śródbłonna. Różnice w sztywności naczyń mogą mieć w tej sytuacji dodatkowe podłoże, niekoniecznie związane ze sprawnością śródbłonna.

Natomiast porównanie grup chorych na cukrzycę typu 1 w wieku poniżej 30 r.ż. z chorymi w wieku lat 30 i więcej wykazało istotne statystycznie różnice w zmniejszeniu zarówno obwodowego jak i centralnego wskaźnika wzmocnienia w kolejnych minutach badania po zastosowaniu salbutamolu. Wielkość zmian była istotnie większa w grupie chorych poniżej 30 roku życia. Świadczy to o lepszej sprawności śródbłonna w tej podgrupie, (pomimo, że obie podgrupy nie różniły się istotnie w zakresie: czasu trwania cukrzycy, HbA1c, czasu leczenia metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii i masy ciała). Wyniki te korespondują z postulatami Krolewskiego dotyczącymi wpływu cukrzycy na progresję zmian miażdżycowych u chorych z typem 1 schorzenia. Zwraca uwagę również fakt, że różnice istotne statystycznie pojawiają się dopiero w 10 minucie po podaniu salbutamolu. Mamy więc w tym przypadku do czynienia nie tylko ze słabszą odpowiedzią śródbłonna na zastosowany salbutamol u osób z cukrzycą typu 1, ale także różną dynamiką reakcji w podgrupach w zależności od wieku chorych.

5.3 Glikowana hemoglobina (HbA1c):

W licznych badaniach epidemiologicznych potwierdzono, iż cukrzyca, szczególnie źle kontrolowana metabolicznie jest istotnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Obserwowano podobne ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego u chorych na cukrzycę jak u chorych po zawale mięśnia sercowego, ale bez cukrzycy. Stąd cukrzycę uznano za równoważnik

choroby naczyniowej [2]. Wykazano, że każdemu wzrostowi HbA1c o 1 % towarzyszy kilkunastoprocentowy wzrost prawdopodobieństwa zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu lub niewydolności serca [78]. Udowodniony związek HbA1c z rozwojem mikro- i makroangiopatii cukrzycowej stał się podstawą dla towarzystw naukowych do wyznaczenia referencyjnych wartości HbA1c dla osób z cukrzycą. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne formułując cele leczenia cukrzycy na rok 2011 zaleca jako kryterium ogólne HbA1c poniżej 7% [86]. Stąd w badaniu własnym wartość HbA1c 7% przyjęto jako punkt odcięcia w ocenie funkcji śródbłonka.

Pomimo istotnej różnicy w wartościach średnich HbA1c w obu grupach nie wykazano żadnych znamienych różnic pomiędzy ocenianymi parametrami hemodynamicznymi zarówno w spoczynku, jak i po podaniu salbutamolu. Uzyskany wynik nie jest zaskoczeniem. Powodem tego jest najprawdopodobniej niedoskonałość HbA1c jako parametru długoterminowej kontroli glikemii. HbA1c odzwierciedla bowiem zaledwie średnie wartości glikemii w 3 miesiącach poprzedzających jej ocenę. Standl i Ceriello wykazali, że szczególnie toksyczne dla śródbłonka są gwałtowne zmiany glikemii, a zwłaszcza znaczne jej przyrosty poposiłkowe. Wartość HbA1c nie odzwierciedla wahań glikemii i jej spadków poniżej normy fizjologicznej, co jak wiadomo również modyfikuje czynność śródbłonka [45].

5.4 Retinopatia cukrzycowa

W rozwoju i progresji retinopatii cukrzycowej istotną rolę odgrywa zaburzenie funkcji śródbłonka naczyniowego. Retinopatia nieproliferacyjna stanowi odwracalne stadium patologii mikronaczyniowej na dnie oka. Obecność retinopatii cukrzycowej wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych [79]. U osób z cukrzycą typu 1 powikłaną retinopatią opisywano podwyższone stężenia markerów dysfunkcji śródbłonka takich jak: ICAM-1, VCAM-1, E-selektyna, vWF względem chorych bez zmian na dnie oka [90]. Nguyen i wsp. zbadali u ponad 220 chorych z cukrzycą (typu 1 lub typu 2), odpowiedź mikrokrążenia skóry na zastosowanie acetylocholino (beta-2 agonista) oraz nitroprusydku sodu. Zmiany mikrokrążenia po podaniu

acetylocholino związane są z czynnością śródbłonna. Natomiast zastosowanie nitroprusydku sodu powoduje reakcję niezależną od funkcji śródbłonna. Uzyskano istotnie mniejsze reakcje na zastosowane substancje w grupach z retinopatią cukrzycową w porównaniu z osobami z cukrzycą bez powikłań. Gorsza odpowiedź na obydwie preparaty świadczy zarówno o upośledzonej funkcji śródbłonna, jak i zaburzonej odpowiedzi naczyniowej niezależnej od funkcji śródbłonna u osób z retinopatią cukrzycową [91].

W badaniach własnych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie funkcji śródbłonna pomiędzy osobami z i bez retinopatii cukrzycowej. Wykazano jedynie istotnie mniejsze wartości czasu powrotu fali odbitej w podgrupie pacjentów z retinopatią cukrzycową nieproliferacyjną w porównaniu do chorych bez tego powikłania, które mogą świadczyć o zwiększonej sztywności naczyń chorych z retinopatią cukrzycową. Te dyskretne różnice spowodowane mogły być faktem, że do badania celowo zakwalifikowano pacjentów z retinopatią nieproliferacyjną. Natomiast w badaniu Nguyena i wsp. osoby z retinopatią miały znacznie bardziej zaawansowane jej stadia.

W dużych fińskich badaniach (622 pacjentów z typem 1 cukrzycy) oceniających wskaźniki sztywności naczyń z wykorzystaniem analizy fali tętna wykazano większy AI u pacjentów z retinopatią cukrzycową po laseroterapii i z normoalbuminurią [88]. W badaniu własnym nie wykazano różnic spoczynkowych C_AI jak i P_AI pomiędzy osobami z cukrzycą typu 1 z retinopatią nieproliferacyjną a chorymi bez retinopatii. Również w tej sytuacji brak różnic możemy tłumaczyć wyraźnie mniejszym stopniem zaawansowania zmian naczyniowych w siatkówce oka.

5.5 Cukrzycowa choroba nerek

Cukrzycowa choroba nerek zwiększa istotnie ryzyko choroby niedokrwiennej serca. W jednym z dużych badań epidemiologicznych u chorych z cukrzycą typu 1 współczynnik śmiertelności sercowo-naczyniowej u chorych z białkomoczem, bez białkomoczu i u osób bez cukrzycy wynosił, odpowiednio

22.1, 2.5 i 0.6 [80]. Równocześnie u pacjentów z cukrzycą typu 1 powikłaną cukrzycową chorobą nerek stwierdza się podwyższone stężenia markerów dysfunkcji śródbłonna (s-VCAM-1, PAI-1, s-ICAM-1). W badaniach Astrup i współpracowników w grupie ponad 390 chorych ze średnio 27-letnim czasem trwania cukrzycy podwyższone stężenia w surowicy molekuł adhezyjnych korelowały ze spadkiem współczynnika przesączania kłębkowego [92]. Związek pomiędzy stężeniem w surowicy markerów dysfunkcji śródbłonna a stopniem uszkodzenia nerek potwierdzają także badania Jenkinsa i wsp., którzy wykazali, że wraz ze wzrostem stężenia PEDF (pigment epithelium derived factor) spada funkcja nerek [93].

W badaniach własnych u chorych na cukrzycę z albuminurią w porównaniu z chorymi z normoalbuminurią stwierdzono jedynie niższe wartości czasu powrotu fali odbitej. Zastanawia fakt obecności tylko niektórych wykładników zwiększonej sztywności naczyń a także fakt braku istotnej różnicy w zakresie funkcji śródbłonna u chorych z retinopatią i cukrzycową chorobą nerek w porównaniu z chorymi bez tych powikłań. Podobne wyniki uzyskano przy łącznej analizie osób z jakimkolwiek klinicznym wykładnikiem uszkodzenia drobnych naczyń w porównaniu z osobami bez powikłań mikronaczyniowych. Brak różnic w teście prowokacyjnym z salbutamolem świadczy o podobnej sprawności funkcji śródbłonna w podgrupach niezależnie od obecności powikłań mikronaczyniowych. Ocena czynnościowa funkcji śródbłonna dokonana w badaniach własnych potwierdza wcześniejsze obserwacje, które wskazują, że nie tyle obecność mikroangiopatii, ile sama cukrzyca przyczynia się do patologii endotelium. Wykazano mianowicie, że biochemiczne wykładniki dysfunkcji śródbłonna m.in. stężenie w surowicy endoteliny-1, ICAM-1, fibronektyny, czynnika von Willebranda i VEGF są wyższe niż u osób zdrowych nawet w przypadkach z krótkim wywiadem cukrzycy typu 1 i że dłuższy czas trwania choroby oraz obecność mikroangiopatii nie wpływa istotnie na ich wartości [94].

Natomiast brak różnic wskaźników wzmocnienia pomiędzy grupą chorych na cukrzycę typu 1 z patologiczną albuminurią a grupą z normoalbuminurią w badaniu własnym potwierdzają wyniki uzyskane przez Prince'a i wsp. z

Pensylwanii. Badając grupę 130 chorych z cukrzycą typu 1 nie wykazali oni różnic w zakresie AI w grupach z normo- (albuminuria do 20 µg/min), mikro (albuminuria 20-200µg/min) oraz makroalbuminurią (albuminuria >200µg/min). Różnice istotne statystycznie pojawiły się dopiero w analizie podgrup w zależności od GFR: pomiędzy grupą z GFR>90 ml/min/1,73m² a grupą z GFR pomiędzy 15-59 ml/min/1,73m² [95]. Jednak grupa z tak niskim GFR nie była w badaniu własnym w ogóle oceniana. Można się zastanawiać, czy chorzy z cukrzycą typu 1 z rozwiniętymi powikłaniami mikronaczyniowymi rzeczywiście mają podobnie zachowaną sprawność śródłonka jak chorzy z cukrzycą typu 1 bez powikłań mikronaczyniowych. Z teoretycznego punktu widzenia sprawność śródłonka powinna się różnić. Wyjaśnieniem uzyskanych wyników mógłby być fakt stosowania przez większość chorych z powikłaniami mikronaczyniowymi ACEI, które, poprawiają sprawność działania śródłonka [81, 82, 83]. Jednakże przeprowadzona analiza wykluczyła wpływ stosowania ACEI na uzyskane wyniki. Ponieważ sam fakt posiadania cukrzycy zaburza homeostazę, w tym czynność śródłonka, stosowana metoda analizy fali tętna może być w tej sytuacji zbyt mało czuła dla gradacji progresji zmian czynnościowych śródłonka naczyniowego.

Z drugiej strony istnieją doniesienia, które wskazują, że już nawet na bardzo wczesnym etapie zmian mikronaczyniowych dochodzi do zwiększenia sztywności naczyń u chorych z typem 1 cukrzycy. Cherney i wsp. wykazali mniejszą sztywność naczyń (ocenianą za pomocą AI) u pacjentów z typem 1 cukrzycy bez powikłań przewlekłych z obecnością hiperfiltracji kłębuszkowej w porównaniu z podobną grupą pacjentów, ale bez hiperfiltracji. Pozornie tego typu wynik mógłby się wydawać paradoksalny. Jeśli jednak przyjrzymy się patogenezie cukrzycowej choroby nerek, to zauważymy, że praktycznie od początku pojawienia się hiperglikemii mamy do czynienia z hiperfiltracją. W trakcie trwania choroby dochodzi stopniowo do zmniejszenia filtracji kłębuszkowej, najpierw poprzez fazę normofiltracji aż do fazy hipofiltracji kłębuszkowej. W związku z tym pacjenci z grupy bez hiperfiltracji mogli mieć w rzeczywistości bardziej zaawansowane zmiany nerkowe. Nie zmienia to jednak faktu, że zaobserwowane zmiany sztywności naczyń dotyczyły bardzo

wczesnej fazy choroby, wyprzedzając kliniczne ujawnienie się przewlekłych powikłań cukrzycy.

5.6 Neuropatia cukrzycowa

Kolejnym przewlekłym powikłaniem cukrzycy typu 1 będącym jednocześnie czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych jest neuropatia cukrzycowa, w tym neuropatia autonomiczna [84]. Szczególną rolę odgrywa tu neuropatia autonomiczna układu sercowo-naczyniowego. W badaniach chorych na cukrzycę typu 1 z Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study wykazano związek autonomicznej neuropatii układu sercowo-naczyniowego ze zwiększoną sztywnością naczyń ocenianą miarą wielkości wskaźnika wzmocnienia wyliczonego na podstawie analizy fali tętna [96, 97]. Również u pacjentów z cukrzycą typu 2 powikłaną neuropatią wykazano jej związek z parametrami większej sztywności naczyń [49].

U pacjentów z cukrzycą typu 1 powikłaną neuropatią cukrzycową wykazano podwyższone stężenia we krwi markerów zapalenia i dysfunkcji śródbłonka [50].

W badaniu własnym nie wykazano różnic istotnych statystycznie zarówno w spoczynku jak i po podaniu salbutamolu pomiędzy grupami z i bez neuropatii cukrzycowej. Być może przyczyny tego faktu należy upatrywać w tym, iż w badanej grupie za kryterium neuropatii przyjęto polineuropatię czuciową, nie uwzględniając neuropatii autonomicznej. Jednakże, praktyka kliniczna wskazuje, że polineuropatia obwodowa wyprzedza w czasie rozwój neuropatii autonomicznej. Postęp w zakresie diagnostyki neuropatii autonomicznej być może w niedługiej przyszłości zweryfikuje to twierdzenie.

Brak istotnych różnic w zakresie wielkości zmian po zastosowaniu salbutamolu między chorymi z powikłaniami i bez powikłań być może jest spowodowany także zbyt małą dawką Salbutamolu. W badaniu zastosowano dawkę 200µg wziewnie, a więc standardową terapeutyczną dawkę wziewną dla osób dorosłych. W niektórych badaniach prowokacyjnych stosowano

dwukrotnie większą dawkę salbutamolu, co zwiększało szansę na uzyskanie różnic istotnych statystycznie [51].

5.7 Płeć

U kobiet z cukrzycą, szczególnie niewyrównaną metabolicznie, zniesiona zostaje ochronna rola swoistej równowagi hormonalnej zmniejszającej ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych w okresie przedmenopauzalnym. W badaniach epidemiologicznych wykazano, że skumulowane ryzyko choroby niedokrwiennej serca u chorych na cukrzycę typu 1 rozpoznanej w młodym wieku wynosi ok. 50% w wieku 55 lat. Było ono podobne u mężczyzn i kobiet [85].

Pośrednim potwierdzeniem tych obserwacji są wyniki badań własnych. W grupie chorych z cukrzycą typu 1 porównanie parametrów sztywności naczyń pomiędzy kobietami i mężczyznami wypada na niekorzyść kobiet. Większość tychże parametrów świadczy o zwiększonej sztywności naczyń tętniczych u kobiet, zarówno w spoczynku, jak i w kolejnych minutach po podaniu salbutamolu. Być może właśnie te zmiany naczyniowe na stosunkowo wczesnym etapie cukrzycy typu 1 u kobiet odpowiadają za późniejsze wyższe ryzyko sercowo-naczyniowe w stosunku do populacji kobiet bez cukrzycy, zbliżając je do ryzyka u mężczyzn z cukrzycą typu 1. Wyniki te są zbieżne z obserwacją Rydena i wsp., którzy wykazali w populacji osób z cukrzycą typu 1 zwiększoną sztywność naczyń u kobiet w porównaniu z mężczyznami.

W badaniu własnym nie stwierdzono różnic w zakresie wielkości zmian po zastosowaniu salbutamolu, a więc różnic dotyczących czynności śródbłonna naczyniowego. Pamiętając jednak, że omawiane podgrupy zostały wydzielone z grupy, która cechuje się już gorszymi parametrami funkcji śródbłonna w stosunku do osób zdrowych można domniemywać, że przekroczone w nich granice czułości wykorzystanego testu prowokacyjnego.

5.8 Ograniczenia pracy

Wyniki badań własnych mają pewne ograniczenia. Przede wszystkim stosunkowo mała liczebność grupy badanej zawężyła możliwości analizy statystycznej. Z tego powodu nie zastosowano w analizie regresji logistycznej. Heterogenność grupy badanej była podstawą przeprowadzonych analiz w obrębie chorych na cukrzycę typu 1. Porównania wewnątrz grupy z cukrzycą typu 1 pomnożyły znacznie ilość uzyskanych wyników, których mnogość nie ułatwia ich interpretacji. Kryteria kwalifikacji do badania nie wykluczały pacjentów z początkowymi stadiami mikroangiopatii. W ten sposób w grupie badanej znalazło się 8 osób z nadciśnieniem tętniczym i przyjmujących inhibitory enzymu konwertującego. Jednak, nie wykluczono ich z analizy statystycznej. Przeprowadzona analiza porównawcza pomiędzy grupą z nadciśnieniem tętniczym i z normotensją oraz stosującą i nie przyjmującą ACEI nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie ocenianych parametrów analizy fali tętna. Pomimo wymienionych czynników limitujących, uzyskane wyniki poszerzają naszą wiedzę na temat etiopatogenezy przewlekłych powikłań naczyniowych cukrzycy. Ponadto, badania własne potwierdzają przydatność diagnostyczną analizy fali tętna w rozpoznawaniu wczesnej patologii naczyniowej u chorych na cukrzycę typu 1. Według dostępnej wiedzy jest to pierwsze badanie, w którym do nieinwazyjnej oceny śródbłonna u osób z cukrzycą typu 1 wykorzystano test prowokacyjny i analizę fali tętna.

6. WNIOSKI

1. Zmiany wartości obwodowych i centralnych wskaźników wzmocnienia po salbutamolu wskazują na zaburzenia czynnościowe śródbłonka u osób z cukrzycą typu 1.
2. Wiek, a nie czas trwania cukrzycy typu 1, wydaje się być silniejszą determinantą sprawności śródbłonka.
3. Analiza fali tętna u osób z typem 1 cukrzycy w zależności od płci wskazuje na większą sztywność tętnic u kobiet.
4. U chorych z typem 1 cukrzycy stopień kontroli glikemii wyrażony odsetkiem HbA1c nie wpływał na oceniane parametry fali tętna i funkcję śródbłonka.
5. U chorych na cukrzycę typu 1 z obecnością wczesnych stadiów mikroangiopatii krótszy czas powrotu fali odbitej może świadczyć o większej sztywności tętnic.

7. Streszczenie/Abstract

Streszczenie

Cukrzyca typu 1 uznana jest za czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Wraz z jej czasem trwania dochodzi do rozwoju przewlekłych powikłań mikro- i makronaczyniowych. U ich podłoża leży zaburzenie funkcji śródbłónka naczyniowego, które w cukrzycy typu 1 powodowane jest m.in. wysokimi wartościami glikemii oraz ich dużymi dobowymi wahaniami. Wykorzystując i analizując fizyczne zjawisko rozprzestrzeniania się fali tętna wzdłuż naczyń tętniczych można określić parametry odzwierciedlające ich stopień sztywności. Stosując prowokację farmakologiczną z wykorzystaniem agonisty receptora beta2-adrenergicznego uzyskiwana jest zmiana parametrów sztywności, której wielkość zależna jest od czynności śródbłónka naczyniowego.

Celem pracy była nieinwazyjna ocena funkcji śródbłónka u osób z cukrzycą typu 1 oparta na wybranych parametrach analizy fali tętna, takich jak wskaźnik wzmocnienia (AI) oraz czas powrotu fali odbitej (CT1R), dokonanej w spoczynku oraz po zastosowaniu agonisty receptora beta-2 adrenergicznego (salbutamolu). Badaniem objęto 46 osób, w tym 23 kobiety i 23 mężczyzn, z co najmniej 5-letnim wywiadem cukrzycy typu 1, w wieku od 18 do 40 lat. Grupę kontrolną stanowiło 44 zdrowych ochotników dobranych pod względem wieku i płci do grupy z cukrzycą typu 1.

W celu analizy fali tętna wykonano ciągłą nieinwazyjną rejestrację fali na poziomie tętnicy promieniowej oraz rekonstrukcję kształtu centralnej fali tętna na poziomie aorty za pomocą urządzeń Colin BMP i SphygmocorMx. Pomiarów dokonano w spoczynku oraz w 5, 10, 15 i 20 min po podaniu salbutamolu. Funkcję śródbłónka oceniono na podstawie wielkości zmian (Δ) wymienionych wyżej wskaźników po zastosowaniu salbutamolu w poszczególnych minutach, a także na podstawie maksymalnych zmian (Δ_{max}) niezależnie od czasu badania.

Wielkość zmian wartości centralnego i obwodowego wskaźnika wzmocnienia (ΔC_{AI} i ΔP_{AI}) oraz maksymalna zmiana ($max\Delta C_{AI}$ i $max\Delta P_{AI}$) po podaniu salbutamolu była istotnie statystycznie większa w

grupie kontrolnej w porównaniu z grupą chorych na cukrzycę ($p < 0.05$ dla wszystkich wyników). U chorych na cukrzycę typu 1 w wieku poniżej 30 r. ż. w porównaniu z grupą osób w wieku 30 i więcej lat istotnie statystycznie większe zmiany ΔC_AI i ΔP_AI od 10 minuty pośrednio wskazują na lepszą funkcję śródbłonka u osób młodszych z cukrzycą typu 1. U osób z czasem trwania cukrzycy typu 1 powyżej 9 lat w porównaniu z pacjentami z krótszym czasem trwania schorzenia czas powrotu fali odbitej C_T1R w 0 oraz w 10, 15, 20 min po podaniu salbutamolu był istotnie statystycznie krótszy ($p < 0.05$ dla wszystkich wartości). Stwierdzono istotnie wyższe wartości C_AI i P_AI ($p < 0.05$) w spoczynku i po podaniu salbutamolu (z wyjątkiem 15 minuty), oraz istotnie niższe wartości C_T1R w 5 minucie w grupie kobiet w porównaniu z grupą mężczyzn chorujących na cukrzycę typu 1 ($p < 0.05$). Obecność wczesnych stadiów mikroangiopatii cukrzycowej wpływa jedynie na czas powrotu fali odbitej istotnie go skracając.

Na podstawie uzyskanych wyników sformułowano wnioski:

1. Zmiany wartości obwodowych i centralnych wskaźników wzmocnienia po salbutamolu wskazują na zaburzenia czynnościowe śródbłonka u osób z cukrzycą typu 1.
2. Wiek, a nie czas trwania cukrzycy typu 1, wydaje się być silniejszą determinantą sprawności śródbłonka.
3. Analiza fali tętna u osób z typem 1 cukrzycy w zależności od płci wskazuje na większą sztywność tętnic u kobiet.
4. U chorych z typem 1 cukrzycy stopień kontroli glikemii wyrażony odsetkiem HbA1c nie wpływał na oceniane parametry fali tętna i funkcję śródbłonka.
5. U chorych na cukrzycę typu 1 z obecnością wczesnych stadiów mikroangiopatii, krótszy czas powrotu fali odbitej może świadczyć o większej sztywności tętnic.

Abstract

Type 1 diabetes is considered a risk factor for cardiovascular disease. Along with its duration it comes to the development of chronic micro- and macrovascular complications. At their base lies vascular endothelial dysfunction, which in type 1 diabetes is caused, among others, by high blood glucose levels and their large circadian fluctuations.

Using and analyzing the physical phenomenon of wave propagation along the arterial pulse it is possible to specify the parameters reflecting the degree of stiffness. Using pharmacological challenge with agonist beta2-adrenergic receptor, stiffness change of parameters is obtained, the degree of which is dependent on vascular endothelial function.

The aim of this study was non-invasive assessment of endothelial function in patients with type 1 diabetes based on selected parameters of pulse wave analysis, such as Augmentation Index (AI) and reflected wave return time (CT1R), performed at rest and after the application of receptor agonist beta-2 adrenergic receptor (salbutamol). The study included 46 people, 23 women and 23 men, with at least 5-year history of type 1 diabetes, aged 18 to 40. The control group comprised of 44 healthy volunteers matched for age and gender with type 1 diabetes group.

In order to analyze the pulse wave, a continuous non-invasive wave recording was performed at the radial artery and a reconstruction of the central pulse wave shape of the aorta was conducted by means of SphygmocorMx and Colin BMP devices. Measurements were made at rest and at 5, 10, 15 and 20 minutes after administration of salbutamol. Endothelial function was assessed on the basis of volume changes (Δ) of the indices mentioned above after the application of salbutamol at different minutes, and on the basis of maximum change (Δ_{\max}) regardless of time of the study.

The degree of changes in the Central and Peripheral Augmentation Index (ΔC_AI and ΔP_AI) and maximum change ($\max\Delta C_AI$ and $\max\Delta P_AI$) after administration of salbutamol was significantly greater in the control group compared with patients with diabetes ($p < 0.05$ for all results). In patients with

type 1 diabetes aged under 30 years compared with those aged 30 and more years, statistically significantly greater changes ΔC_AI and ΔP_AI from the 10 minute indirectly indicate improved endothelial function in younger people with type 1 diabetes. In patients with over 9 years duration of type 1 diabetes, compared with patients with shorter duration of the disease, the reflected wave return time C_T1R at 0 and at 10, 15, 20 minutes after administration of salbutamol was significantly shorter ($p < 0.05$ for all values). Significantly higher values C_AI and P_AI ($p < 0.05$) were registered at rest and after administration of salbutamol (except 15 minutes), and significantly lower values C_T1R at 5 minute in women group compared with men with type 1 diabetes ($p < 0.05$). The presence of early stages of diabetic microangiopathy exclusively affects the reflected wave recovery time, significantly reducing it .

Based on the results, the following conclusions were formulated:

1. Changes in the peripheral and central Augmentation Indexes after salbutamol indicate endothelial dysfunction in patients with type 1 diabetes.
2. Age, not the duration of type 1 diabetes, seems to be a stronger determinant of endothelial performance.
3. Pulse wave analysis in patients with type 1 diabetes according to gender indicates a higher arterial stiffness in women.
4. In patients with type 1 diabetes, the degree of glycemic control expressed A1C did not affect the evaluated parameters of pulse wave and endothelial function.
5. In patients with type 1 diabetes with the presence of early stages of microvascular complications, shorter recovery time of reflected wave may suggest a greater arterial stiffness.

8. Piśmiennictwo

- [1] Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age At diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:520-6.
- [2] Hammes H.P., Kerner W., Hofer S., Kordonuri O., Raile K., Holl R.W. *Diabetologia* 2011;54:1977-84
- [3] de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, Sun W, Zinman B, Brunzell JD; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group, White NH, Danis RP, Davis MD, Hainsworth D, Hubbard LD, Nathan DM. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Arch Intern Med.* 2011;171(5):412-20
- [4] Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn LM, Wadén J, Tolonen N, Saraheimo M, Gordin D, Moran JL, Thomas MC, Groop PH; FinnDiane Study Group. Competing-risk analysis of ESRD and death among patients with type 1 diabetes and macroalbuminuria. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(3):537-44.
- [5] Pambianco G, Costacou T, Strotmeyer E, Orchard TJ. The assessment of clinical distal symmetric polyneuropathy in type 1 diabetes: a comparison of methodologies from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Cohort. *Diabetes Res Clin Pract.* 201;92(2):280-7.
- [6] Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, Stevens M, Kempler P, Hilsted J, Tesfaye S, Low P, Valensi P; on behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy*. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011 Jun 22 (online).

- [7] Strong J.P., Malcom G.T., McMahan C.A. Prevalance and extent of atherosclerosis In adolescent and young adults: implication for prevention from the Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. JAMA 1999; 281: 727-735.
- [8] Orchard TJ, Costacou T. When are type 1 diabetic patients At risk for cardiovascular disease? Curr Diab Rep 2010;10:48-54.
- [9] Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. Stroke. 1996; 27(1):63-8.
- [10] American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. Diabetes Care. 2003; 26(12):3333-41.
- [11] Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993; 328(23):1676-85.
- [12] Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes--a review. Diabet Med. 2011;27(1):4-14
- [13] Zozulińska D., Wierusz-Wysocka B. Ogólna patogeneza zmian tętnic w cukrzycy; w Cukrzyca tom 2 pod redakcją Jacka Sieradzkiego; ViaMedica Gdańsk 2006: str.884
- [14] Haller H. Endothelial function. General considerations. Drugs. 1997;53 Suppl 1:1-10.
- [15] Ley K. Molecular mechanisms of leukocyte recruitment in the inflammatory process. Cardiovasc Res. 1996; 32(4):733-42
- [16] Gryglewski RJ, Botting RM, Vane JR. Mediators produced by the endothelial cell. Hypertension. 1988; 12(6):530-48.
- [17] Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? J Am Coll Cardiol. 1997; 30(2):325-33.
- [18] Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. Circulation. 2005; 111(25):3481-8.
- [19] Guzik TJ, West NE, Black E, McDonald D, Ratnatunga C, Pillai R, Channon KM. Vascular superoxide production by NAD(P)H oxidase: association with endothelial dysfunction and clinical risk factors. Circ Res. 2000; 86(9):E85-90.

- [20] Janssens S, Flaherty D, Nong Z, Varenne O, van Pelt N, Hausermans C, Zoldhelyi P, Gerard R, Collen D. Human endothelial nitric oxide synthase gene transfer inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and neointima formation after balloon injury in rats. *Circulation*. 1998; 97(13):1274-81.
- [21] Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002; 420(6917):868-74.
- [22] Sibal L, Aldibbiat A, Agarwal SC, Mitchell G, Oates C, Razvi S, Weaver JU, Shaw JA, Home PD. Circulating endothelial progenitor cells, endothelial function, carotid intima-media thickness and circulating markers of endothelial dysfunction in people with type 1 diabetes without macrovascular disease or microalbuminuria. *Diabetologia*. 2009; 52(8):1464-73.
- [23] Ascioglu E, Gogas Yavuz D, Koc M, Ozben B, Yazici D, Deyneli O, Akalin S. Circulating endothelial cells are elevated in patients with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(4):711-7.
- [24] de Vriese A.S., Verbeuren T.J., Van der Voorde J., Lamiere N.H., Vanhoutte P.M: Endothelial dysfunction in diabetes. *Br. J. Pharmacol*. 2000; 130: 963-974
- [25] Karasu C., Soncul H., Altan V.M. Effects of non-insulin dependent diabetes mellitus on the reactivity of human internal mammary artery and human saphenous vein. *Lief Sci*. 1995; 57: 103-112.
- [26] McNally P.C., Watt P.A.C., Rimmer T., Burden A.C., Hearnshaw J.R., Thurston H. Impaired contraction and endothelium-dependent relaxation in isolated resistance vessels from patients with insulin-dependent diabetes. *Clin. Sci*. 1994; 87: 31-36.
- [27] Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, Muiesan ML, Piccoli A, Valentini U, Cimino A, Girelli A, Salvetti M, De Ciuceis C, Tiberio GA, Giulini SM, Sleiman I, Monteduro C, Rosei EA. Endothelial dysfunction in small resistance arteries of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Hypertens*. 200; 19(5):913-9.
- [28] Chowienczyk P.J., Cockcroft J.R., Ritter J.M. Differential inhibition by N-monometylo-L-arginine of vasodilator effects of acetylcholine and

- metacholine in human forearm vasculature. *Br. J. Pharmacol.* 1993; 110: 736-738.
- [29] Halkin A., Benjamin N., Doktor H.S., Todd S.D., Viberti G.C., Ritter J.M. Vascular responsiveness and ration exchange in insulin-dependent diabetes. *Clin. Sci.* 1991; 8: 223-232.
- [30] Calver A., Collier J., Vallance P. Inhibition and stimulation of nitric oxide in the human forearm bed of patients with insulin-dependent diabetes. *J. Clin. Invest.* 1992; 90: 2548-2554.
- [31] Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J.* 2003; 145(6):943-51.
- [32] Westerbacka J, Vehkavaara S, Bergholm R, Wilkinson I, Cockcroft J, Yki-Järvinen H. Marked resistance of the ability of insulin to decrease arterial stiffness characterizes human obesity. *Diabetes.* 1999; 48(4):821-7.
- [33] White NH, Sun W, Cleary PA, Tamborlane WV, Danis RP, Hainsworth DP, Davis MD; DCCT-EDIC Research Group. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents. *Diabetes.* 2010; 59(5):1244-53.
- [34] Woodman R.J., Watts G.F. Measurement and application of arterial stiffness in clinical research: focus on new methodologies and diabetes mellitus. *Med. Sci. Monit.* 2003; 9(5): RA81-89.
- [35] Gryglewska B., Grodzicki T., Gąsowski J., Piesko A., Kocemba J. Sztywność naczyń a wahania ciśnienia tętniczego u osób z nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśnienie tętnicze* 1999; 4: 221-226.
- [36] Hope S.A., Tay D.B., Meredith I.T., Cameron J.D. Use of arterial transfer functions for the derivation of central aortic waveform characteristics in subjects with type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2004; 27(3): 746-51.
- [37] Hayward CS, Kraidly M, Webb CM, Collins P. Assessment of endothelial function using peripheral waveform analysis: a clinical application. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40(3):521-8.

- [38] Xu B, Li J, Gao L, Ferro A. Nitric oxide-dependent vasodilatation of rabbit femoral artery by beta(2)-adrenergic stimulation or cyclic AMP elevation in vivo. *Br J Pharmacol.* 2000; 129(5):969-74.
- [39] Chowienczyk PJ, Kelly RP, MacCallum H, Millasseau SC, Andersson TL, Gosling RG, Ritter JM, Anggård EE. Photoplethysmographic assessment of pulse wave reflection: blunted response to endothelium-dependent beta2-adrenergic vasodilation in type II diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34(7):2007-14.
- [40] Rambaran C, Jiang B, Ritter JM, Shah A, Kalra L, Chowienczyk PJ. Assessment of endothelial function: comparison of the pulse wave response to beta 2-adrenoceptor stimulation with flow mediated dilatation. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 65(2):238-43
- [41] Donald AE, Charakida M, Cole TJ, Friberg P, Chowienczyk PJ, Millasseau SC, Deanfield JE, Halcox JP. Non-invasive assessment of endothelial function: which technique? *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48(9):1846-50.
- [42] Eichberg J. Protein kinase C changes in diabetes: is the concept relevant to neuropathy? *Int Rev Neurobiol.* 2002; 50:61-82. Review.
- [43] Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005; 54(6):1615-25.
- [44] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329(14):977-86
- [45] Standl E, Schnell O, Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and glycemic variability: should we care? *Diabetes Care.* 2011;34 Suppl 2:S120-7.
- [46] Wykrętowicz A, Guzik P, Krauze T, Adamska K, Milewska A, Wysocki H. Add-on therapy with doxazosin in patients with hypertension influences arterial stiffness and albuterol-mediated arterial vasodilation. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 64(6):792-5.
- [47] Wykrętowicz A, Guzik P, Bartkowiak G, Krauze T, Kasinowski R, Dziarmaga M, Wesseling KH, Wysocki H. Endothelial function and

- baroreflex sensitivity according to the oral glucose tolerance test in patients with coronary artery disease and normal fasting glucose levels. *Clin Sci (Lond)*. 2005;109(4):397-403.
- [48] Rybakowski JK, Wykrętownicz A, Heymann-Szlachcinska A, Wysocki H. Impairment of endothelial function in unipolar and bipolar depression. *Biol Psychiatry*. 2006; 15; 60(8): 889-91.
- [49] Yokoyama H, Yokota Y, Tada J, Kanno S. Diabetic neuropathy is closely associated with arterial stiffening and thickness in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2007; 24(12):1329-35.
- [50] González-Clemente JM, Mauricio D, Richart C, Broch M, Caixàs A, Megia A, Giménez-Palop O, Simón I, Martínez-Riquelme A, Giménez-Pérez G, Vendrell J. Diabetic neuropathy is associated with activation of the TNF-alpha system in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 63(5): 525-9.
- [51] Tahvanainen A, Leskinen M, Koskela J, Ilveskoski E, Alanko J, Kähönen M, Kööbi T, Lehtimäki L, Moilanen E, Mustonen J, Pörsti I. Non-invasive measurement of the haemodynamic effects of inhaled salbutamol, intravenous L-arginine and sublingual nitroglycerin. *Br J Clin Pharmacol*. 2009; 68(1): 23-33.
- [52] Feener EP, King GL. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: role in cardiovascular disease. *Heart Fail Monit*. 2001;1(3):74-82.
- [53] Wierusz-Wysocka B., Zozulińska D., Kempa M., Skowroński M., Murawska A. Ocena stężenia metabolitów tlenku azotu u chorych z typem 1 cukrzycy. *Pol.Arch.Med.Wewn*. 1998, 100: 139-144
- [54] Zozulińska D., Derc K., Majchrzak A., Szczepanik A., Wierusz-Wysocka B. Ocena stężenia fibronektyny w osoczu u chorych z typem 1 cukrzycy. *Pol.Arch.Med.Wewn*. 1999, 3 (9): 773-777.
- [55] Zozulińska D., Majchrzak A., Sobieska M., Wiktorowicz K., Wierusz-Wysocka B. Serum interleukin-8 is increased in diabetic patients. *Diabetologia* 1999, 42: 117-118
- [56] Araszkievicz A., Zozulińska D., Trepieńska M., Wierusz-Wysocka B. 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; 74S: S34-S40
- [57] Janghorbani M, Hu FB, Willett WC, Li TY, Manson JE, Logroscino G, Rexrode KM. Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes: the Nurses' Health Study. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1730-5.
- [58] Chłopicki S, Gryglewski R. Dysfunkcja śródbłonna w cukrzycy-przyczyna rozwoju atherothrombosis. W *Cukrzyca i serce* pod red. Tendera M., Kawecka-Jaszcz K., Czarnecka D. ViaMedica Gdańsk 2004:1-19
- [59] Simons M. Angiogenesis, Arteriogenesis, and Diabetes. Paradigm Reassessed? *JACC* 2005; 46: 835-7.
- [60] Hadi AR, Al. Suwidi J. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc Heath Risk Management* 2007;3:856-76.
- [61] Cheung AT, Tomic MM, Chen PC, Miguelino E, Li CS, Devaraj S. Correlation of microvascular abnormalities and endothelial dysfunction in Type-1 Diabetes Mellitus (T1DM): a real-time intravital microscopy study. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2009; 42(4):285-95.
- [62] Abi-Chahin TC, Hausen Mde A, Mansano-Marques CM, Halfoun VL. Microvascular reactivity in type 1 diabetics. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009; 53(6):741-6.
- [63] Hurks R, Eisinger MJ, Goovaerts I, van Gaal L, Vrints C, Weyler J, Hendriks J, van Schil P, Lauwers P. Early endothelial dysfunction in young type 1 diabetics. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009; 37(5):611-5.
- [64] Sibal L, Agarwal SC, Schwedhelm E, Lüneburg N, Böger RH, Home PD. A study of endothelial function and circulating asymmetric dimethylarginine levels in people with Type 1 diabetes without macrovascular disease or microalbuminuria. *Cardiovasc Diabetol*. 2009; 1:8-27.
- [65] Bellien J, Costentin A, Dutheil-Maillochaud B, Iacob M, Kuhn JM, Thuillez C, Joannides R. Early stage detection of conduit artery endothelial dysfunction in patients with type 1 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2010; 7(2):158-66.

- [66] Wilkinson I.B., MacCallum H., Rooijmans D.F., Murray G.D., Cockcroft J.R., McKnight J.A., Webb D.J. Increased augmentation index and systolic stress in type 1 diabetes mellitus. *Q J Med.* 2000; 93:441
- [67] Brooks B., Molyneaux L., Yue DK. Augmentation of central arterial pressure in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1722
- [68] Ryden AA., Lanne T., Wollmer P. Increased arterial stiffness in women, but not in men, with IDDM. *Diabetologia*, 1995; 38: 1082
- [69] Sommerfield AJ, Wilkinson IB, Webb DJ, Frier BM. Vessel wall stiffness in type 1 diabetes and the central hemodynamic effects of acute hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 293(5):E1274-9.
- [70] Yki-Järvinen H. Nonglycemic effects of insulin; *Clin Cornerstone.* 2003; Suppl 4:S6-12.
- [71] Gordin D, Rönnback M, Forsblom C, Heikkilä O, Saraheimo M, Groop PH. Acute hyperglycaemia rapidly increases arterial stiffness in young patients with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2007; 50(9):1808-14.
- [72] Jauhiainen T, Rönnback M, Vapaatalo H, Wuolle K, Kautiainen H, Groop PH, Korpela R. Long-term intervention with *Lactobacillus helveticus* fermented milk reduces augmentation index in hypertensive subjects. *Eur J Clin Nutr.* 2010; 64(4):424-31.
- [73] Kohler M, Craig S, Nicoll D, Leeson P, Davies RJ, Stradling JR. Endothelial function and arterial stiffness in minimally symptomatic obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178(9):984-8
- [74] Kalra L, Rambaran C, Chowienczyk P, Goss D, Hambleton I, Ritter J, Shah A, Wilks R, Forrester T. Ethnic differences in arterial responses and inflammatory markers in Afro-Caribbean and Caucasian subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25(11):2362-7.
- [75] Covic A, Goldsmith DJ, Gusbeth-Tatomir P, Buhaescu I, Covic M. Successful renal transplantation decreases aortic stiffness and increases vascular reactivity in dialysis patients. *Transplantation.* 2003; 76(11):1573-7.

- [76] Królewski A., Moczulski D. Epidemiologia i ogólna patogeneza przewlekłych powikłań cukrzycy w Cukrzyca tom 2 pod redakcją Jacka Sieradzkiego; ViaMedica Gdańsk 2006: 663
- [77] Anderson EA, Mark AL. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. *Circulation*. 1989; 79(1):93-100.
- [78] Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321(7258):405-12.
- [79] Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Germano G, Pfisterer ME, Berman DS. Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. *Eur Heart J*. 2004; 25(7):543-50
- [80] Borch-Johnsen K, Kreiner S. Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987; 294(6588):1651-4
- [81] Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Kovanen PT, Kaartinen M, Nussberger J, Harringer W, Drexler H. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation*. 2000; 101(12):1372-8.
- [82] Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35(1):60-6.
- [83] Antony I, Lerebours G, Nitenberg A. Angiotensin-converting enzyme inhibition restores flow-dependent and cold pressor test-induced dilations in coronary arteries of hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94(12):3115-22.
- [84] Janand-Delenne B, Savin B, Habib G, Bory M, Vague P, Lassmann-Vague V. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes: who to screen. *Diabetes Care*. 1999; 22(9):1396-400.

- [85] Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 1987; 59(8):750-5
- [86] Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2011; Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego; *Diabetologia Praktyczna* 2011; 12, supl. A
- [87] Agarwal N, Rice SP, Bolusani H, Luzio SD, Dunseath G, Ludgate M, Rees DA. Metformin reduces arterial stiffness and improves endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(2):722-30.
- [88] Gordin D, Wadén J, Forsblom C, Thorn LM, Rosengård-Bärlund M, Heikkilä O, Saraheimo M, Tolonen N, Hietala K, Soro-Paavonen A, Salovaara L, Mäkinen VP, Peltola T, Bernardi L, Groop PH; for the FinnDiane Study Group. Arterial stiffness and vascular complications in patients with type 1 diabetes: The Finnish Diabetic Nephropathy (FinnDiane) Study. *Ann Med.* 2010 Nov 3.
- [89] Duffy MJ, Mullan BA, Craig TR, Shyamsundar M, MacSweeney RE, Thompson G, Stevenson M, McAuley DF. Impaired endothelium-dependent vasodilatation is a novel predictor of mortality in intensive care. *Crit Care Med.* 2011; 39(4):629-35.
- [90] Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(9):3171-82.
- [91] Nguyen TT, Shaw JE, Robinson C, Kawasaki R, Wang JJ, Kreis AJ, Wong TY. Diabetic retinopathy is related to both endothelium-dependent and -independent responses of skin microvascular flow. *Diabetes Care.* 2011; 34(6): 1389-93
- [92] Astrup AS, Tarnow L, Pietraszek L, Schalkwijk CG, Stehouwer CD, Parving HH, Rossing P. Markers of endothelial dysfunction and inflammation in type 1 diabetic patients with or without diabetic

- nephropathy followed for 10 years: association with mortality and decline of glomerular filtration rate. *Diabetes Care*. 2008; 31(6): 1170-6.
- [93] Jenkins AJ, Zhang SX, Rowley KG, Karschimkus CS, Nelson CL, Chung JS, O'Neal DN, Januszewski AS, Croft KD, Mori TA, Dragicevic G, Harper CA, Best JD, Lyons TJ, Ma JX. Increased serum pigment epithelium-derived factor is associated with microvascular complications, vascular stiffness and inflammation in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2007; 24(12): 1345-51.
- [94] Zozulińska D. Rola procesu zapalnego ze szczególnym uwzględnieniem granulocytów obojętnochłonnych w rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy. Praca habilitacyjna Poznań 2001
- [95] Prince CT, Secrest AM, Mackey RH, Arena VC, Kingsley LA, Orchard TJ. Augmentation pressure and subendocardial viability ratio are associated with microalbuminuria and with poor renal function in type 1 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2010; 7(3): 216-24.
- [96] Prince CT, Secrest AM, Mackey RH, Arena VC, Kingsley LA, Orchard TJ. Cardiovascular autonomic neuropathy, HDL cholesterol, and smoking correlate with arterial stiffness markers determined 18 years later in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010; 33(3): 652-7.
- [97] Secrest AM, Marshall SL, Miller RG, Prince CT, Orchard TJ. Pulse Wave Analysis and Cardiac Autonomic Neuropathy in Type 1 Diabetes: A Report from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Technol Ther*. 2011 Aug 5 (online).