

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
Wydział Lekarski II
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Agata Grzelka-Woźniak

**Ocena związku stężenia w surowicy cholesterolu HDL
z występowaniem przewlekłych powikłań u osób z cukrzycą typu 1**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz

Promotor pomocniczy: Dr hab. n. med. Aleksandra Uruska

Poznań, 2019

*Pani Profesor Dorocie Zozulińskiej-Ziólkiewicz
dziękuję za poświęcony czas i celne rady
podczas powstawania rozprawy doktorskiej
oraz za ciągłą motywację naukową i sportową.*

*Oli Uruskiej dziękuję za wsparcie merytoryczne,
otwartość na dyskusję oraz za cenne życiowe wskazówki.*

Mojemu Mężowi dziękuję za wsparcie podczas powstawania tej pracy.

Spis treści

Spis tabel i rycin	5
Wykaz skrótów stosowanych w tekście	6
Wstęp	9
1. Wprowadzenie.....	9
2. Cukrzyca typu 1	10
2.1. Leczenie cukrzycy typu 1	10
2.2. Kryteria wyrównania metabolicznego cukrzycy.....	11
2.3. Wpływ wyrównania glikemii i zmienności glikemii na rozwój przewlekłych powikłań cukrzycy typu 1	11
2.4. Przewlekłe powikłania cukrzycy typu 1	12
2.5. Czynniki ryzyka i profilaktyka przewlekłych powikłań cukrzycy.....	15
3. Cholesterol HDL	18
3.1. Wpływ insulinoterapii na cholesterol HDL	19
3.2. Cholesterol HDL a płeć	20
3.3. Dysfunkcyjny cholesterol HDL	20
3.4. Związek cholesterolu HDL z występowaniem przewlekłych powikłań cukrzycy typu 1	22
Cel pracy	24
Material i metody	25
1. Projekt badania	25
2. Kwestionariusz	25
3. Pomiary antropometryczne.....	25
4. Badania laboratoryjne	26
5. Ocena występowania powikłań	26
6. Definicje powikłań	27
7. Analiza statystyczna wyników	28
Wyniki	30
1. Charakterystyka kliniczna badanej grupy	30
2. Porównanie grup pod względem występowania przewlekłych powikłań cukrzycy	32
3. Porównanie grup z uwzględnieniem występowania przewlekłych powikłań cukrzycy	34
4. Porównanie w obrębie płci z uwzględnieniem występowania przewlekłych powikłań cukrzycy....	41
5. Porównanie grup pod względem płci	44
6. Porównanie grup z powikłaniami i bez: stężenia cholesterolu HDL według płci	45
7. Funkcja gęstości rozkładu cholesterolu HDL dla płci.....	46
8. Związek cholesterolu HDL z występowaniem przewlekłych powikłań.....	47
9. Związek cholesterolu HDL z występowaniem cukrzycowej choroby nerek u kobiet.....	48
10. Związek cholesterolu HDL z występowaniem cukrzycowej choroby nerek u mężczyzn	52
Omówienie wyników i dyskusja	55
1. Przewlekłe powikłania cukrzycy.....	55
2. Stężenie w surowicy cholesterolu HDL	57
3. Związek stężenia w surowicy cholesterolu HDL z występowaniem przewlekłych powikłań.....	58
4. Optimum stężenia w surowicy cholesterolu HDL.....	60
5. Ograniczenia badania	61
6. Podsumowanie	61

Wnioski	62
Streszczenie w języku polskim.....	63
Streszczenie w języku angielskim.....	65
Literatura	67
Aneks.....	75
1. Zgoda Komisji Bioetycznej.....	75

Spis tabel i rycin

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy.....	30
Tabela 2. Częstość występowania przewlekłych powikłań.	31
Tabela 3. Charakterystyka kliniczna pacjentów bez i z obecnością przewlekłych powikłań cukrzycy	33
Tabela 4. Charakterystyka kliniczna pacjentów z i bez retinopatii cukrzycowej	35
Tabela 5. Charakterystyka kliniczna pacjentów z i bez cukrzycowej choroby nerek....	36
Tabela 6. Charakterystyka kliniczna pacjentów z i bez neuropatii obwodowej	37
Tabela 7. Charakterystyka kliniczna pacjentów z i bez neuropatii autonomicznej układu sercowo-naczyniowego.....	38
Tabela 8. Charakterystyka kliniczna pacjentów z i bez makroangiopatii.....	39
Tabela 9. Charakterystyka kliniczna pacjentów: porównanie kobiet i mężczyzn	44
Tabela 10. Porównanie grup z powikłaniami i bez: stężenia cholesterolu HDL	45
Tabela 11. Związek cholesterolu HDL z występowaniem przewlekłych powikłań.....	47
Tabela 12. Związek cholesterolu HDL z występowaniem cukrzycowej choroby nerek u kobiet	49
Tabela 13. Związek cholesterolu HDL z występowaniem cukrzycowej choroby nerek u mężczyzn	53
Rycina 1. Obecność i współwystępowanie przewlekłych powikłań neurowaskularnych	31
Rycina 2. Porównanie stężenia cholesterolu HDL z podziałem na grupy z powikłaniami i bez.....	40
Rycina 3. Porównanie stężenia cholesterolu HDL u kobiet z podziałem na grupy z powikłaniami i bez.....	42
Rycina 4. Porównanie stężenia cholesterolu HDL u mężczyzn z podziałem na grupy z powikłaniami i bez.....	43
Rycina 5. Funkcja gęstości rozkładu cholesterolu HDL dla kobiet	46
Rycina 6. Funkcja gęstości rozkładu cholesterolu HDL dla mężczyzn	46
Rycina 7. Częstość występowania cukrzycowej choroby nerek wśród kobiet w zależności od stężenia cholesterolu HDL	50
Rycina 8. Częstość występowania cukrzycowej choroby nerek wśród kobiet	51
Rycina 9. Częstość występowania cukrzycowej choroby nerek wśród mężczyzn	54

Wykaz skrótów stosowanych w tekście

ABCA1	białko ABCA1 (ang. <i>membrane-associated ATP-binding cassette transporter A1</i>)
ABCG1	białko ABCG1 (ang. <i>ATP-binding cassette sub-family G member 1</i>)
ACEI	inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitor</i>)
ACR	wskaźnik albumina/kreatynina (ang. <i>albumin/creatinine ratio</i>)
ADA	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. <i>American Diabetes Association</i>)
ADIPOQ	adiponektyna (ang. <i>adiponectin</i>)
AGEs	zaawansowane produkty glikacji (ang. <i>advanced glycation end-products</i>)
anty-GAD65	przeciwciała przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego (ang. <i>anti-glutamic acid decarboxylase</i>)
Apo B	apolipoproteina B
ATP	adenozyno-5'-trifosforan (ang. <i>adenosine triphosphate</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CD	ang. <i>cluster of differentiation</i>
CEPT	białko przenoszące estry cholesterolu (ang. <i>cholesteryl ester transfer protein</i>)
CGM	system ciągłego monitorowania glikemii (ang. <i>continuous glucose monitoring</i>)
DCCT	ang. <i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
EDC	ang. <i>Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications</i>
EDIC	ang. <i>Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications</i>
eGFR	współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
ELMO1	ang. <i>engulfment and cell motility protein</i>
EURODIAB IDDM	ang. <i>European Diabetes Centers Study of Complications in Patients with Insulin-dependent Diabetes Mellitus</i>
Finn Diane	ang. <i>Finnish Diabetic Nephropathy Study</i>
HbA1c	hemoglobina glikowana
HDL	lipoproteiny o wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoproteins</i>)

HDL-C	cholesterol HDL
HPLC	wysokosprawna chromatografia cieczowa (ang. <i>high liquid chromatography</i>)
HPS2-Thrive	ang. <i>Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events</i>
hsCRP	stężenie białka C-reaktywnego ocenianego wysoko czułą metodą (ang. <i>high sensitivity C-reactive protein</i>)
IAA	przeciwciała przeciwko endogennej insulinie (ang. <i>insulin autoantibodies</i>)
IA2	przeciwciała przeciwko fosfatazie tyrozyny (ang. <i>thyrosine phosphatase-related islet antigen-2</i>)
ICA	przeciwciała przeciw wyspce (ang. <i>islet cell antibodies</i>)
IDL	lipoproteiny o pośredniej gęstości (ang. <i>intermediate density lipoproteins</i>)
IFIT	intensywna funkcjonalna insulinoterapia (ang. <i>intensive functional insulin therapy</i>)
LCAT	enzym acylotransferaza lecytyno-cholesterolowa (ang. <i>lecithin-cholesterol acyltransferase</i>)
LDL	lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. <i>low density lipoproteins</i>)
LDL-C	cholesterol LDL
MDRD	ang. <i>Modification of Diet in Renal Disease Study Equation</i>
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
REVEAL	ang. <i>Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-modification</i>
ROS	reaktywne formy tlenu (ang. <i>reactive oxygen species</i>)
TCH	cholesterol całkowity (ang. <i>total cholesterol</i>)
TCR	ang. <i>t-cell receptor</i>
TG	trójglicerydy (ang. <i>triglycerides</i>)
VLDL	lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości (ang. <i>very low density lipoproteins</i>)
VEGF	naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WHR	wskaźnik talia/biodro (ang. <i>waist to hips ratio</i>)

ZnT8 przeciwciała przeciwko transporterowi cynku (ang. *zinc transporter 8 antibodies*)

Wstęp

1. Wprowadzenie

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzująca się hiperglikemią, czyli podwyższonym stężeniem glukozy we krwi, której przyczyną jest defekt wydzielania i/lub działania insuliny [1]. Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) uwzględniająca etiologię cukrzycy, wyróżnia cztery klasy: cukrzycę typu 1, cukrzycę typu 2, inne specyficzne typy cukrzycy oraz cukrzycę ciążową. Typ 1 stanowi około 10 % wszystkich przypadków cukrzycy [2]. Według danych epidemiologicznych, aktualnie w Polsce choruje na nią około 180 tysięcy osób dorosłych i 20 tysięcy dzieci i młodzieży [3].

Cukrzyca typu 1 jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym, która ujawnia się u osób genetycznie predysponowanych, pod wpływem czynników środowiskowych. Najwięcej zachorowań odnotowuje się w grupie dzieci, młodzieży i młodych dorosłych. Według danych epidemiologicznych, na całym świecie [4] jak i w Polsce, obserwuje się wzrost zachorowań na cukrzycę typu 1 [5–7]. Aktualnie w praktyce klinicznej nie istnieje żadna skuteczna metoda zapobiegania cukrzycy typu 1; ani w populacji ogólnej, ani u osób z grupy ryzyka. Obiecujące są doniesienia o możliwości opóźnienia zachorowania na cukrzycę typu 1 wśród krewnych pacjentów poprzez zastosowanie teplizumabu- przeciwciała anti-CD3 [8]. Białko CD3 jest głównym markerem limfocytów T i ważną składową znajdującego się na nich receptora TCR (ang. *t-cell receptor*). Limfocyty T są potencjalnym celem terapeutycznym, ponieważ odpowiadają za rozwój zapalenia w przebiegu procesu autoimmunologicznego. Mimo to, wzrost zachorowań i udoskonalone metody leczenia powodują, że w opiece diabetologicznej pozostaje coraz większa grupa pacjentów.

Cukrzyca ma charakter przewlekły i wymaga substytucji insuliny. Pomimo dużego postępu w zakresie metod insulinoterapii, udoskonalenia samych insulin jak i technologii ich podawania oraz kontrolowania stężeń glukozy, nadal wielu pacjentów nie uzyskuje dobrego, długotrwałego wyrównania glikemii. Przewlekła hiperglikemia i epizody hipoglikemii z wahaniami glikemii są jednymi z wielu przyczyn rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy. Stanowią one duży problem zarówno dla pacjentów – obniżają jakość życia, wymagają leczenia, są odpowiedzialne za przedwczesną śmiertelność; jak i dla systemu opieki zdrowotnej – opieka nad pacjentem

z powikłaniami wymaga częstszej kontroli diabetologicznej, leczenia wielospecjalistycznego, dodatkowej farmakoterapii, a w konsekwencji większego nakładu kosztów. Zatem prowadzenie badań ukierunkowanych na wyjaśnienie etiopatogenezy, zapobieganie i leczenie przewlekłych powikłań cukrzycy ma uzasadnienie w poprawie jakości życia pacjentów oraz w efektach ekonomicznych dla systemu opieki zdrowotnej.

2. Cukrzyca typu 1

Cukrzyca typu 1 jest chorobą przewlekłą, której istotą jest niszczenie komórek beta trzustki prowadzące do bezwzględnego niedoboru insuliny. Proces ten w większości przypadków ma charakter autoimmunologiczny (typ 1A), co można potwierdzić przez wykrycie obecności przeciwciał. Najczęściej stosowane w praktyce klinicznej są testy na obecność przeciwciał przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego (ang. *anti-glutamic acid decarboxylase*, anty-GAD65), przeciwwyspowe (ang. *islet cell antibodies*, ICA), przeciwko fosfatazie tyrozyny (ang. *tyrosine phosphatase-related islet antigen-2*, IA2), przeciwko endogennej insulinie (ang. *insulin autoantibodies*, IAA) oraz przeciwko transporterowi cynku (ang. *zinc transporter 8 antibodies*, ZnT8). Z drugiej strony, brak występowania przeciwciał nie wyklucza diagnozy cukrzycy typu 1 – są pacjenci charakteryzujący się całkowitym brakiem wydzielania insuliny i nieobecnością znanych przeciwciał. Takie przypadki cukrzycy traktowane są jako idiopatyczna forma schorzenia (typ 1B) [9].

2.1. Leczenie cukrzycy typu 1

Podstawą leczenia cukrzycy typu 1 jest całkowita substytucja insuliny. Od czasu opublikowania wyników badania DCCT (ang. *Diabetes Control and Complications Trial*) w 1993 roku metodą leczenia z wyboru jest intensywna insulinoterapia [10]. Główną przesłanką do uznania wyższości tej metody nad metodą konwencjonalną było udowodnienie, że znacząco opóźnia rozwój i zwalnia progresję powikłań mikronaczyniowych: retinopatii cukrzycowej, cukrzycowej choroby nerek i neuropatii oraz makronaczyniowych: choroby niedokrwiennej serca [10–18]. Metoda intensywnej czynnościowej insulinoterapii (ang. *intensive functional insulin therapy*, IFIT) naśladuje fizjologiczny rytm wydzielania insuliny. Dobowa dawka insuliny podzielona jest na podawaną regularnie „bazę”, która imituje podstawowe wydzielanie insuliny oraz podawaną doraźnie insulinę okołoposiłkową, która zastępuje dawki wydzielane przez

organizm w odpowiedzi na spożyte węglowodany. Stosowanie metody IFIT wymaga edukacji pacjenta i jego zaangażowania w systematyczny proces leczenia, ale daje szansę na dobrą kontrolę metaboliczną i zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań [19, 20].

2.2. Kryteria wyrównania metabolicznego cukrzycy

Cele leczenia cukrzycy to osiągnięcie optymalnych wartości glikemii, ciśnienia tętniczego, lipidogramu i masy ciała. Ogólny cel wyrównania glikemii to wartość HbA1c nie więcej niż 7%. Zaleca się, aby wartości ciśnienia tętniczego były niższe niż 130 mm Hg dla ciśnienia skurczowego i 80 mm Hg dla ciśnienia rozkurczowego. Zalecane stężenia LDL cholesterolu (ang. *low density lipoproteins cholesterol*, LDL-C), różnią się w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego:

- bardzo wysokie ryzyko sercowo naczyniowe: stężenie LDL-C poniżej 70 mg/dl lub redukcja stężenia o co najmniej 50% jeśli wyjściowe wartości LDL-C mieściły się w przedziale 70-135 mg/dl;
- wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe: stężenie LDL-C poniżej 100 mg/dl lub redukcja stężenia o co najmniej 50% jeśli wyjściowe wartości LDL-C mieściły się w przedziale 100-200 mg/dl;
- umiarkowane i małe ryzyko sercowo-naczyniowe: stężenie LDL-C poniżej 115 mg/dl.

Celem wyrównania gospodarki lipidowej jest również osiągnięcie stężenia trójglicerydów poniżej 150 mg/dl, a HDL cholesterolu (ang. *high density lipoproteins cholesterol*, HDL-C) powyżej 40 mg/dl u mężczyzn oraz powyżej 50 mg/dl u kobiet [1].

2.3. Wpływ wyrównania glikemii i zmienności glikemii na rozwój przewlekłych powikłań cukrzycy typu 1

Osiągnięcie normoglikemii u pacjentów leczonych insuliną ma na celu zapobieganie rozwojowi przewlekłych powikłań cukrzycy. Powszechnie stosowanym wskaźnikiem wyrównania glikemii jest stężenie HbA1c, jednak parametr ten posiada istotne ograniczenia. Przede wszystkim, HbA1c odzwierciedla tylko średnie stężenie glikemii w 3 ostatnich miesiącach; nie pokazuje zmienności glikemii ani nie informuje o czasie spędzonym w zakresie docelowym glikemii. Monitorowanie glikemii jest

częścią samokontroli cukrzycy. Dzięki wprowadzeniu nowych technologii w diabetologii dostępne stały się systemy ciągłego monitorowania glikemii (ang. *continuous glucose monitoring*, CGM). Interpretacja danych zebranych przez urządzenia CGM bazuje na ocenie czasu spędzanego poniżej, powyżej lub w zakresie docelowym glikemii [21].

Zależność ryzyka wystąpienia przewlekłych powikłań cukrzycy od wyrównania glikemii wyrażonych stężeniem HbA1c została dobrze udokumentowana. Wykorzystanie danych pochodzących z CGM pozwoliło udowodnić, że również zmienność glikemii ma znaczenie dla rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy i im mniejszy odsetek czasu spędzonego w docelowym zakresie glikemii, tym większe ryzyko rozwoju mikroangiopatii [22].

2.4. Przewlekłe powikłania cukrzycy typu 1

Epizody hiper- i hipoglikemii w przebiegu niewyrównanej metabolicznie cukrzycy powodują uszkodzenia śródbłonna, co wpływa na rozwój przewlekłych powikłań o charakterze neurowaskularnym. W zależności od tego czy uszkodzenie dotyczy małych czy dużych naczyń, powikłania dzielone są na mikro- i makronaczyniowe (mikro- i makroangiopatie).

Powikłania neurowaskularne charakteryzują się zmianami morfologicznymi i czynnościowymi naczyń krwionośnych o średnicy mniejszej niż 100 μm : tętniczek przedwłosowatych, sieci naczyń włosowatych i żyłek pozawłosowatych oraz komórek nerwowych [23–25]. W ich przebiegu najważniejsze klinicznie zmiany zachodzą w obrębie siatkówki, nerek i układu nerwowego – prowadząc odpowiednio do retinopatii cukrzycowej, cukrzycowej choroby nerek i neuropatii.

Retinopatia cukrzycowa to uszkodzenie naczyń i nerwów – jednostki neurowaskularnej siatkówki. Powoduje osłabienie jakości wzroku, a w najcięższych postaciach – makulopatii oraz retinopatii proliferacyjnej, prowadzi do całkowitej ślepoty [23, 26]. Wraz z czasem trwania cukrzycy typu 1, zwiększa się ryzyko wystąpienia zmian na dnie oka: zazwyczaj w ciągu pierwszych 5 lat nie znajduje się istotnych zmian, po 10-15 latach 25-50% pacjentów wykazuje zmiany, po 15 latach częstość występowania zmian na dnie oka wzrasta do 75-95%, a po 30 latach trwania cukrzycy zbliża się do 100%. Zmiany proliferacyjne są rzadko obserwowane w ciągu pierwszych 10 lat trwania cukrzycy, ale już po 15 latach szacuje się, że dotyczą 14-17% pacjentów i wraz upływem czasu ich częstość występowania rośnie [27, 28].

Początkowe stadia retinopatii cukrzycowej mają charakter bezobjawowy, dlatego ważne są badania przesiewowe. Wyjściowe badanie okulistyczne pacjentów z cukrzycą typu 1 powinno być przeprowadzone w ciągu pierwszych 5 lat od momentu zachorowania, a następnie co najmniej raz w roku lub, jeśli w kolejnych 2 latach nie stwierdzono zmian na dnie oka, częstość kontroli można zredukować do jednej na 2 lata [1]. Leczenie zmian na dnie oka, oprócz specjalistycznego leczenia okulistycznego, bazuje na poprawie wyrównania glikemii, leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz zaburzeń gospodarki lipidowej.

Cukrzycowa choroba nerek to strukturalne i czynnościowe uszkodzenie mięszu nerek w przebiegu hiperglikemii, charakteryzujące się zwiększonym wydalaniem albumin z moczem (nieodwracalną albuminurią), podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego oraz utrzymującym się spadkiem wartości współczynnika filtracji kłębuszkowej. Dane epidemiologiczne wskazują, że powikłania dotyczące nerek rozwijają się u około 30-40% pacjentów z cukrzycą [24, 29, 30]. Progresja może doprowadzić do schyłkowej niewydolności nerek i wymagać leczenia nerkozastępczego. Aktualnie cukrzycowa choroba nerek powoduje rosnącą ilość przypadków schyłkowej niewydolności nerek [31] i szacuje się, że będzie wkrótce przyczyną ponad połowy przypadków leczenia nerkozastępczego [32]. Pacjenci z cukrzycową chorobą nerek obciążeni są wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym i odnotowuje się wśród nich dziesięciokrotnie wyższą zapadalność na choroby sercowo-naczyniowe oraz występowanie udaru mózgu [33]. W celu wykrycia lub oceny zaawansowania powikłania oznacza się ilość wydalanej z moczem albuminy oraz stężenie kreatyniny w surowicy krwi i na tej podstawie szacuje się wartość przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR). U osób z cukrzycą typu 1 badania należy wykonywać co roku, począwszy od 5. roku trwania choroby [1]. W pierwszej kolejności, w wyniku uszkodzenia struktury kłębuszka nerkowego wzrasta przesączanie albumin, klinicznie objawiając się jako patologiczna albuminuria (30-300 mg/dobę). U pacjentów z cukrzycą typu 1 skumulowane ryzyko wystąpienia zwiększonej albuminurii w ciągu życia wynosi 50% [34]. Opóźnianie progresji do bardziej zaawansowanych stadiów choroby oraz zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego osiąga się w wyniku leczenia, które bazuje na wyrównaniu glikemii, leczeniu nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii.

Neuropatia cukrzycowa to uszkodzenie obwodowego układu nerwowego w przebiegu cukrzycy. Jest najczęstszym przewlekłym powikłaniem cukrzycy – szacuje

się, że dotyczy około połowy pacjentów [35]. Czynnikiem etiologicznym jest przewlekła hiperglikemia i związane z nią zaburzenia metaboliczne: akumulacja polioli, zaawansowanych produktów glikacji białek, stres oksydacyjny [36]. Stanowi heterogenną grupę zaburzeń lecz najczęściej manifestuje się jako uogólniona, symetryczna, czuciowo-ruchowa polineuropatia dystalna.

Neuropatia autonomiczna to uszkodzenie autonomicznego układu nerwowego w przebiegu cukrzycy. Objawy mogą pochodzić z układu sercowo-naczyniowego, moczowo-płciowego, przewodu pokarmowego lub manifestować się jako zaburzenia funkcji potowydzielniczej. Neuropatia autonomiczna układu sercowo-naczyniowego zwiększa śmiertelność oraz stanowi uznany czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego. Początkowo może przebiegać bezobjawowo. Wraz z postępem uszkodzenia układu nerwowego pojawiają się charakterystyczne dolegliwości: spoczynkowa tachykardia, nietolerancja wysiłku i hipotensja ortostatyczna. Najczęściej stosowane testy wykorzystywane w diagnostyce neuropatii autonomicznej układu sercowo-naczyniowego szybko ujawniają jej występowanie, ponieważ charakteryzują się dobrą czułością i swoistością, ponadto są nieinwazyjne, powtarzalne i łatwe do przeprowadzenia. Do oceny czynności układu przywspółczulnego należy obserwacja zmiany częstości akcji serca podczas głębokiego oddychania, w odpowiedzi na pionizację i manewr Valsalvy, a do oceny układu współczulnego – obserwacja zmiany wartości ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na pionizację oraz manewr Valsalvy. Ocena występowania neuropatii autonomicznej układu sercowo-naczyniowego jest istotna dla pacjenta w ustaleniu indywidualnego ryzyka oraz planowaniu intensywności leczenia [25, 36].

Powikłania makronaczyniowe dotyczą naczyń krwionośnych o średnicy 100 μm i większej i związane są przede wszystkim z procesem miażdżycowym, który prowadzi do zwężenia ich ścian. Istotną rolę w zapoczątkowywaniu i nasilaniu miażdżycy odgrywają dysfunkcyjne komórki śródbłonna i odkładanie się lipoprotein zawierających apolipoproteinę B (Apo B): lipoprotein o niskiej gęstości (ang. *low density lipoproteins*, LDL), lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (ang. *very low density lipoproteins*, VLDL), remnantów Apo B. Makroangiopatia może przebiegać w postaci choroby niedokrwiennej serca, choroby naczyń mózgowych lub choroby tętnic kończyn dolnych. U pacjentów z cukrzycą typu 1 zmiany miażdżycowe można uwidocznić już od okresu dziecięcego i młodzieńczego przy pomocy pomiarów kompleksu intima-media aorty i tętnic szyjnych [37]. Przy użyciu ultrasonografii wewnątrznaczyniowej

pokazano, że zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych obecne są zanim stanie się możliwe zobrazowanie ich w koronarografii [38]. Od lat wiadomo, że cukrzyca zwiększa ryzyko rozwoju chorób układu krążenia [39], zwiększając ryzyko śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych dziesięciokrotnie w porównaniu do populacji ogólnej [40]. Co więcej, śmiertelność z powodu choroby niedokrwiennej serca wśród osób z cukrzycą typu 1 jest większa niż u osób niechorujących na cukrzycę we wszystkich grupach wiekowych [41]. Zasady rozpoznawania i leczenia choroby niedokrwiennej serca nie różnią się od obowiązujących w populacji ogólnej, jednak różnice w przebiegu klinicznym choroby wymagają corocznej oceny istniejących czynników ryzyka [1].

2.5. Czynniki ryzyka i profilaktyka przewlekłych powikłań cukrzycy

Zidentyfikowanie czynników ryzyka pozwala na prewencję rozwoju i progresji przewlekłych powikłań cukrzycy oraz poprawia jakość życia pacjenta. Ich rozwój powodowany jest przez kombinację czynników genetycznych i środowiskowych. Wśród tych pierwszych, udowodniono istnienie genów odpowiedzialnych za zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań, np. gen czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) dla retinopatii cukrzycowej, gen białka ELMO1 (ang. *engulfment and cell motility protein*) dla nefropatii oraz gen adiponektyny (ang. *adiponectin*, ADIPOQ) dla choroby sercowo-naczyniowej. Ponadto, wykazano, że ryzyko występowania powikłań jest dziedziczne. Uzupełnieniem wiedzy o genetycznym tle rozwoju komplikacji cukrzycy będzie zbadanie wariantów genetycznych, które występują rzadko, ale w znacznym stopniu sprzyjają rozwojowi powikłań jak i poznanie wpływu aberracji strukturalnych typu insercje, delecje czy duplikacje. Ich dokładna znajomość pozwoli poznać architekturę genetyczną oraz określić mechanizmy zaangażowane w patogenezę powikłań neurowaskularnych [42, 43].

Przewlekłe powikłania cukrzycy są wynikiem długotrwałego uszkodzenia naczyń i nerwów. Najważniejszym czynnikiem ryzyka, który jest wspólny dla wszystkich powikłań neurowaskularnych jest hiperglikemia. Utrzymujące się wysokie stężenia glukozy prowadzą do zmian czynnościowych i strukturalnych w krążeniu. Dochodzi do nich w mechanizmie promowania ścieżek metabolicznych odpowiedzialnych za powstawanie niekorzystnych zmian w naczyniach [m.in. wzrost produkcji zaawansowanych produktów glikacji (ang. *advanced glycation end-products*, AGEs),

reaktywnych form tlenu (*ang. reactive oxygen species, ROS*), cytokin zapalnych] przy jednoczesnym hamowaniu mechanizmów ochronnych (m.in. czynników zapalnych, enzymów antyoksydacyjnych) [44]. Wspólnym mianownikiem uszkodzenia naczyń o różnej średnicy są zaburzenia homeostazy komórkowej powodujące wzmożoną przepuszczalność naczyń oraz apoptozę specyficznych dla naczyń komórek np. pericytów w przypadku retinopatii cukrzycowej czy podocytów w cukrzycowej chorobie nerek. W przypadku neuropatii dotknięte zostają wrażliwe na stres oksydacyjny i proces zapalenia komórki Schwanna oraz komórki mikrokrążenia odpowiedzialne za odżywianie nerwów [45]. Apoptoza makrofagów charakteryzuje zmiany miażdżycowe dużych naczyń [44].

Ważnym aspektem dla rozwoju powikłań jest również czas trwania cukrzycy. Wraz z długością wywiadu chorobowego, wzrasta możliwość ekspozycji na wysokie stężenia glukozy, co niesie za sobą zwiększone ryzyko rozwoju powikłań. U osób z cukrzycą typu 1, w przeciwieństwie do cukrzycy typu 2, nie obserwuje się trwałego latami stanu przedcukrzycowego. Nagłe załamanie mechanizmów odpowiedzialnych za utrzymanie normoglikemii prowadzi do szybkiego rozpoznania choroby i włączenia leczenia, jednocześnie nie przyczyniając się do rozwoju powikłań w stanie przedcukrzycowym. Przyjmuje się, że dopiero narażenie na hiperglikemię w czasie po rozpoznaniu cukrzycy typu 1 może powodować uszkodzenie nerwów i naczyń, znajdując odzwierciedlenie w Zaleceniach PTD [1] oceny występowania powikłań od piątego roku trwania cukrzycy.

Kolejnym czynnikiem ryzyka, wspólnym dla rozwoju makroangiopatii i powikłań neurowaskularnych jest nadciśnienie tętnicze [34, 46–48]. Z definicji, nadciśnienie tętnicze to taka wartość ciśnienia tętniczego, która niesie za sobą podwyższone ryzyko zapadalności i śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych. Ponieważ osoby z cukrzycą typu 1 obciążeni są wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym niż populacja ogólna, kontrola wartości ciśnienia tętniczego- jednego z czynników wyższego ryzyka, jest istotna. Aktualnie ogólnym celem w terapii u pacjentów z cukrzycą jest wartość ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mm Hg [1].

Palenie tytoniu jest udowodnionym czynnikiem ryzyka wystąpienia mikro- i mikroangiopatii [49, 50]. Powodowane przez nie gorsze wyrównanie glikemii oraz dysfunkcja śródbłonna odgrywają główną rolę w patogenezie rozwoju powikłań [51–53]. Palenie jest jednym z modyfikowalnych czynników ryzyka rozwoju chorób przewlekłych m.in. choroby sercowo-naczyniowej, nowotworów, przewlekłej

obturacyjnej choroby płuc, astmy. Pomimo tego, rozpowszechnienie palenia wśród pacjentów z cukrzycą jest porównywalne do populacji ogólnej [54, 55]. W wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. *American Diabetes Association*, ADA) podkreśla się, że rzucenie palenia jest jednym z najważniejszych kroków w zapobieganiu powikłaniom cukrzycy typu 1 [56]. Udowodniono, że byli palacze mogą osiągnąć podobną kontrolę glikemii jak pacjenci nigdy nie palący, co niesie za sobą zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań cukrzycy [57].

Pacjenci z niewyrównaną metabolicznie cukrzycą typu 1 charakteryzują się zmianami w profilu lipidowym: podwyższonymi wartościami trójglicerydów oraz cholesterolu LDL. Jednocześnie udowodniono, że leczenie insuliną sprzyja wyższym stężeniom cholesterolu [58, 59]. Dyslipidemia przyczynia się do progresji powikłań neurowaskularnych w cukrzycy. Badania donoszą, że zmiany w profilu lipidowym, szczególnie podwyższone stężenia trójglicerydów, związane są z ryzykiem rozwoju retinopatii cukrzycowej [47]. W badaniu EURODIAB IDDM (ang. *European Diabetes Centers Study of Complications in Patients with Insulin-dependent Diabetes Mellitus*) pokazano związek mikroalbuminurii z podwyższonymi stężeniami trójglicerydów [60]. W prospektywnej analizie pacjentów z różnymi stadiami cukrzycowej nerek udowodniono, że wartości cholesterolu LDL są niezależnym czynnikiem progresji cukrzycowej choroby nerek [61]. Terapia hipolipemizująca w pierwszej kolejności nastawiona jest na obniżenie frakcji cholesterolu LDL, a następnie na obniżenie wartości cholesterolu „nie-HDL”. Cele leczenia dyslipidemii określone są dokładnie w Zaleceniach PTD [1] i uzależnione od określonego u pacjenta stopnia ryzyka sercowo-naczyniowego.

Wśród działań prewencyjnych nastawionych na zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań cukrzycy poprzez kontrolowanie powyżej przedstawionych czynników ryzyka wymienia się również aktywność fizyczną. Udowodniono, że u osób z cukrzycą umiarkowana lub intensywna aktywność fizyczna jest związana z niższą śmiertelnością ogólną oraz z powodów sercowo naczyniowych [62]. U osób z cukrzycą typu 1 aktywność fizyczna powoduje poprawę kondycji, pozwala na zredukowanie ryzyka sercowo-naczyniowego, powoduje zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę, poprawę kontroli glikemii oraz normalizację profilu lipidowego [63]. W zaleceniach ADA sugeruje się, żeby dzieci i młodzi dorośli wykonywali umiarkowaną lub bardziej intensywną aktywność fizyczną co najmniej 60 minut przez co najmniej 3 dni w tygodniu. Dla dorosłych z cukrzycą typu 1 zalecenia wskazują korzyść z co najmniej

150 minut, co najmniej umiarkowanej aktywności fizycznej, rozłożonej na minimum 3 dni w tygodniu [56, 64].

3. Cholesterol HDL

Cholesterol należy do steroli, podgrupy lipidów. Lipidy są związkami szeroko występującymi w naturze i obejmującymi między innymi tłuszcze (w tym trójglicerydy), woski, sterole (w tym cholesterol), witaminy rozpuszczalne w tłuszczach, monoacyloglicerole, diacyloglicerole i fosfolipidy. Obecne w osoczu krwi pokrewne substancje lipidowe nazywane lipoproteinami są kompleksami złożonymi z hydrofobowego rdzenia estrów cholesterolu i trójglicerydów oraz polarnej powłoki zbudowanej z wolnego cholesterolu, fosfolipidów i białek (apolipoprotein). Lipoproteiny sklasyfikowane są następująco (według wielkości molekularnej, od największych do najmniejszych): chylomikrony, VLDL, IDL (ang. *intermediate density lipoproteins*, lipoproteiny o pośredniej gęstości), LDL oraz HDL [65].

Cząsteczki HDL to niehomogenna grupa lipoprotein o największej gęstości i najmniejszym rozmiarze [66]. Jest to frakcja lipoprotein osocza krwi, którą można oddzielić w wyniku ultrawierowania surowicy, precypitacji, w drodze elektroforezy (wydziela alfa-lipoproteiny) lub przy pomocy rezonansu magnetycznego. Wśród cholesteroli, HDL charakteryzuje się największą zawartością apolipoprotein, a najmniejszą zawartością lipidów [67] – ich frakcja stanowi zaledwie połowę masy cząsteczek [68]. Ze względu na niehomogenność kulistych cząstek HDL, próbowano dokonać dalszego ich podziału. Aktualnie najpopularniejsza jest klasyfikacja na pięć podklas, w kolejności od największych do najmniejszych, i od najrzadszych do najgęstszych: HDL2b, HDL2a, HDL3a, HDL3b, HDL3c [67].

Cholesterol HDL tworzony jest z prekursorów, które pochodzą z obecnych w osoczu lipoprotein bogatych w trójglicerydy – remnantów VLDL, lub z pierwotnych cząsteczek (ang. *nascent*) HDL syntetyzowanych w jelicie i wątrobie [66]. Składają się one w dużej części z apolipoprotein i są ubogie w lipidy. W wyniku interakcji apolipoproteiny Apo A-I z białkiem-transporterem wiążącym ATP (tzw. białka ABC), cząsteczka HDL wzbogaca się w pochodzące z tkanek obwodowych cholesterolu i fosfolipidy. Cholesterolu, które ulegają estryfikacji przy udziale enzymu acylotransferazy lecytyno-cholesterolowej (ang. *lecithin-cholesterol acyltransferaze*, LCAT) są przesuwane do rdzenia cząsteczki, w wyniku czego powstają małe, kuliste (tzw. dojrzałe) formy HDL. Mogą one zostać wyłapanie poprzez wątrobowe receptory

zmiatacze (ang. *scavenger receptors*) i tam zutylicowane. Druga ścieżka degradacji kulistych cząsteczek HDL to transfer estrów cholesterolu na VLDL lub LDL za pośrednictwem białka przenoszącego estry cholesterolu (ang. *cholesterylester transfer protein*, CEPT) poprzez wymianę z trójglicerydami. W ten sposób powstają cząsteczki ubogie w cholesterol, a bogate w trójglicerydy. W wyniku ich hydrolizy przez lipazy powstaną małe bezlipidowe cząstki, które powrócą do cyklu metabolicznego [69].

Główną funkcją cząsteczek HDL jest wsteczny transport cholesterolu. Cholesterol nie może być katabolizowany w komórkach tkanek obwodowych, więc musi zostać wydany przez wątrobę w postaci niezmienionej lub w postaci kwasów żółciowych. Wieloetapowy proces mający na celu wydalenie cholesterolu z organizmu polega na przenoszeniu jego nadmiaru z tkanek obwodowych, np. ścian naczyń do wątroby i odbywa się w osoczu krwi [66]. Dzięki udziałowi we wstecznym transporcie cholesterolu, HDL pełni rolę ateroprotekcyjną – ochrania przed wystąpieniem miażdżycy. Ponadto, udowodniono korzystne dla organizmu działanie cholesterolu HDL poprzez mechanizmy przeciwzapalne, antykoagulacyjne, antyoksydacyjne, antyagregacyjne oraz profibrynolityczne [70–72].

3.1. Wpływ insulinoterapii na cholesterol HDL

Jeszcze przed wprowadzeniem intensywnej insulinoterapii jako metody z wyboru w leczeniu cukrzycy typu 1, badano wpływ przewlekłej suplementacji insuliny na stan metaboliczny pacjentów z cukrzycą. Zagadnienie stało się szczególnie interesujące w świetle znanych od 1977 roku wyników Framingham Heart Study, które pozwoliły nazwać HDL „dobrym” cholesterolem. Badanie pokazało odwrotną korelację między cholesterolem HDL a częstością występowania choroby wieńcowej, co spowodowało uznanie HDL jako niezależnego czynnika ochronnego przed wystąpieniem chorób sercowo-naczyniowych [73]. Wobec powyższego, bardzo obiecujące były doniesienia o wyższych stężeniach cholesterolu HDL u pacjentów leczonych insuliną [58, 59]. Mechanizm, który wyjaśnia to zjawisko u pacjentów z cukrzycą typu 1 to stymulacja aktywności lipazy lipoproteinowej przez insulinę [74]. Aktywność tego enzymu w tkance tłuszczowej i mięśniowej jest zależna od insuliny, a więc zmienia się w zależności od jej stężenia oraz insulinowrażliwości organizmu. U pacjentów przewlekle leczonych insuliną, z dobrą kontrolą metaboliczną i insulinowrażliwych aktywność lipazy lipoproteinowej jest podwyższona w wyniku suplementacji egzogennej insuliny, co przekłada się na podwyższone stężenie cholesterolu HDL.

3.2. Cholesterol HDL a płeć

W wielu badaniach zaobserwowano wyższe stężenia cholesterolu HDL u kobiet niż u mężczyzn [75, 76]. Średnie różnice między stężeniami cholesterolu HDL utrzymują się u obu płci, jednak są zmienne w zależności od populacji oraz wpływu czynników środowiskowych takich jak palenie tytoniu, spożycie alkoholu i masa ciała [77]. Dokładny mechanizm odpowiedzialny za wyższe stężenia cholesterolu HDL u kobiet nie jest znany. Postulowano, że przyczyną mogą być hormony płciowe, jednak różnice stężeń cholesterolu HDL między płciami utrzymują się również po menopauzie, mimo zmniejszających się wtedy stężeń estrogenów. Co więcej, udowodniono, że suplementacja estrogenów nie wpływa istotnie na stężenia cholesterolu HDL u kobiet [78–80]. Zatem, hormony płciowe nie wyjaśniają w całości i w prosty sposób różnic w stężeniach cholesterolu HDL. Przypuszczalnie znaczenie mają mechanizmy, które angażują insulinę, adipokiny, ekspresję genów i imprinting.

Logiczne jest zatem, że naturalna różnica w stężeniach cholesterolu HDL ma również odbicie w zalecanych wartościach HDL w stanach chorobowych. Zarówno w Wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego jak i Zaleceniach PTD podaje się, że stężenie cholesterolu HDL wyższe niż 40 mg/dl u mężczyzn i wyższe niż 45 mg/dl u kobiet wskazuje na niższe ryzyko sercowo-naczyniowe [1, 81]. Jednak z powodu niewystarczających dowodów naukowych są to tylko wartości zalecane, uznawane za prawidłowe, a nie cele leczenia.

3.3. Dysfunkcyjny cholesterol HDL

Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej u pacjentów z cukrzycą typu 1 [46, 82] poszukuje się czynników, które mogłyby zapobiegać rozwojowi tego powikłania. Obiecujące w tym kontekście były obserwacje, które udowodniły, że wysokie wartości stężenia cholesterolu HDL związane są z mniejszym ryzykiem sercowo-naczyniowym w populacji ogólnej [73]. Doniesienia o ochronnym wpływie HDL, który przypisywano zdolności do transportu zwrotnego cholesterolu, przeniosły się na badania nad substancjami, które mogłyby podwyższać stężenie cholesterolu HDL w celu zmniejszenia chorobowości i śmiertelności z powodu incydentów sercowo-naczyniowych. Trzy główne grupy substancji, nad którymi prowadzono badania to niacyna, fibraty i inhibitory CEPT.

W badaniu HPS2-Thrive (ang. *Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events*) niacyna dodana do terapii obniżającej cholesterol LDL bazującej na statynach, pomimo podwyższenia cholesterolu HDL o średnio 6 mg/dl, nie obniżyła ryzyka wystąpienia dużych epizodów sercowo-naczyniowych, a niekorzystnie wpłynęła na wystąpienie działań niepożądanych, takich jak problemy skórne, żołądkowo-jelitowe, mięśniowo-stawowe, pogorszenie wyrównania metabolicznego cukrzycy oraz zwiększenie nowych zachorowań na cukrzycę [83, 84].

Fibraty podnoszą stężenie cholesterolu HDL poprzez zwiększenie produkcji jego głównego składnika białkowego- apolipoproteiny Apo A-I i Apo A-II w wątrobie [85, 86]. W badaniach wykazano ich skuteczność w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, ale tylko w przypadku, kiedy pacjenci charakteryzowali się wysokim stężeniem trójglicerydów i niskim stężeniem cholesterolu HDL [87, 88].

W klasie inhibitorów CEPT dotychczas przebadane substancje to anacetrapib, dalcetrapib, evacetrapib i torcetrapib. Pomimo obiecujących wyników badania REVEAL (ang. *Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-modification*), które pokazało, że dodanie anacetrapibu do intensywnej terapii statyną spowodowało redukcję wystąpienia dużych incydentów sercowych (zgonu z przyczyny sercowej, zawału serca lub rewaskularyzacji), nie zdecydowano się rozwijać leku [89]. Badanie dal-OUTCOMES dowiodło, że dalcetrapib u pacjentów z niedawno przebyłym zawałem mięśnia sercowego nie zredukował ryzyka ponownych zdarzeń sercowo-naczyniowych [90]. Badanie kliniczne evacetrapibu zostało zakończone przedwcześnie z powodu braku skuteczności. Badanie kliniczne torcetrapibu zostało zakończone z powodu wystąpienia działań niepożądanych [91]. Badania nie dowiodły, że podwyższenie cholesterolu HDL redukuje ilość incydentów naczyniowych.

Niepowodzenia interwencji ukierunkowanych na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego poprzez podwyższenie stężenia cholesterolu HDL otworzyły dyskusję o występowaniu dysfunkcyjnego cholesterolu HDL u osób z nasileniem procesu zapalnego i/lub stresu oksydacyjnego w stanach takich jak np. otyłość, cukrzyca, choroba niedokrwienna serca, przewlekła choroba nerek. Cholesterol HDL jest zbiorem niejednorodnych pod względem właściwości fizycznych i chemicznych cząsteczek, które różnią się pełnioną w organizmie funkcją i ich aktywność może ulegać zmianie w procesach chorobowych [92]. Złożony metabolizm zawartości cząsteczek HDL: cholesteroli, apolipoproteiny Apo A-I i fosfolipidów poprzez białka-transportery

wiążące ATP (białko ABCA1 *ang. membrane-associated ATP-binding cassette transporter A1* oraz białko ABCG1 *ang. ATP-binding cassette sub-family G member 1*), lipazę wątrobową, lipazę endotelialną, CEPT, LCAT może powodować zaburzenia dojrzewania i zmiany jakościowe oraz ilościowe w cholesterolu HDL, a co za tym idzie, nieefektywność w zwrotnym transporcie cholesterolu. Ponadto, dysfunkcyjne cząsteczki HDL tracą swoje właściwości przeciwmiażdżycowe i przeciwzapalne, wykazując upośledzone działanie antyoksydacyjne, przeciwzakrzepowe, fibrynolityczne i ochronne w stosunku do śródbłonna naczyniowego.

Teoria dysfunkcyjnego cholesterolu HDL w stanach chorobowych mogłaby tłumaczyć doniesienia pokazujące, że bardzo wysokie stężenia cholesterolu HDL są paradoksalnie związane ze zwiększoną śmiertelnością w populacji ogólnej [93], co jest zaskakujące w obliczu wiedzy o ochronnym wpływie HDL. Analiza Mazidi i współautorów pokazała zwiększoną śmiertelność (całkowitą, z powodu choroby niedokrwiennej serca oraz udarów) zarówno przy niskim (≤ 30 mg/dl) jak i wysokim (≥ 100 mg/dl) cholesterolu HDL [94]. W kolejnej analizie Wilkins i współautorzy udowodnili, że wysokie stężenia cholesterolu HDL – powyżej 90 mg/dl u mężczyzn i powyżej 75 mg/dl u kobiet, nie wiązały się z dalszą redukcją wystąpienia choroby niedokrwiennej serca [95].

W związku z powyższymi doniesieniami pojawia się pytanie czy w cukrzycy typu 1, związanej ze zwiększonym stresem oksydacyjnym i nasilonym procesem zapalnym, obserwowano by efekt dysfunkcyjnego HDL przy wysokich stężeniach cholesterolu HDL. Mogłoby to prowadzić do występowania zależności nieliniowej pomiędzy stężeniem cholesterolu HDL a występowaniem przewlekłych powikłań.

3.4. Związek cholesterolu HDL z występowaniem przewlekłych powikłań cukrzycy typu 1

Znając korzystne efekty działania cholesterolu HDL, po zaobserwowaniu jego wyższych stężeń u pacjentów przewlekle leczonych insuliną zaczęto domniemać, że ochronny wpływ HDL może mieć również znaczenie w prewencji przewlekłych powikłań cukrzycy. W analizie DCCT oraz EDIC (*ang. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*) w grupie prawie 1000 pacjentów pokazano, że im niższe stężenia cholesterolu HDL u mężczyzn, tym bardziej zaawansowane stadia retinopatii cukrzycowej [96]. W obszernej analizie Finn Diane (*ang. Finnish Diabetic Nephropathy Study*) wśród 2927 osób oceniono związek profilu lipidowego z funkcją

nerek. W odniesieniu do cholesterolu HDL pacjenci z upośledzoną funkcją nerek oraz z makroalbuminurią charakteryzowali się niższymi jego stężeniami oraz generalnie mniej korzystnymi profilami lipidowymi [97]. W kolejnym badaniu wśród 42 pacjentów z czasem trwania cukrzycy typu 1 równym lub dłuższym niż 20 lat, Molitch i współpracownicy pokazali, że wyższe stężenia cholesterolu HDL zmniejszają prawdopodobieństwo występowania mikroalbuminurii [98]. Wierusz-Wysocka i współpracownicy w pracy, w której przeanalizowano wyniki 157 pacjentów, zaobserwowali występowanie niższego stężenia cholesterolu HDL u pacjentów z retinopatią cukrzycową oraz związek wyższych stężeń HDL (>1.6 mmol/l) z pięciokrotnie rzadszym występowaniem retinopatii cukrzycowej [99]. W badaniu Pinto i współpracowników wśród 83 pacjentów z cukrzycą typu 1 zaobserwowano związek niskich stężeń HDL ze zwiększoną grubością kompleksu intima-media czyli występowaniem subklinicznej miażdżycy [100]. Powyższe analizy pokazały liniowy związek występowania przewlekłych powikłań ze stężeniami cholesterolu HDL i, mimo że nie udowodniały związku przyczynowo-skutkowego, zachęciły do poszukiwania sposobów na podniesienie stężenia HDL, co mogłoby mieć wpływ na redukcję częstości występowania powikłań. Wyniki badań nie wskazały jednak minimalnego lub optymalnego stężenia cholesterolu HDL, do którego należałoby dążyć w celu redukcji występowania przewlekłych powikłań cukrzycy typu 1.

Cel pracy

Przyczyną rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy jest hiperglikemia oraz towarzyszący jej stres oksydacyjny, glikacja białek i przewlekły proces zapalny. Cholesterol HDL, oprócz roli ateroprotekcyjnej, działa również poprzez mechanizmy przeciwzapalne, antykoagulacyjne, antyoksydacyjne, antyagregacyjne oraz profibrynolityczne, co mogłoby wiązać się z redukcją występowania przewlekłych powikłań cukrzycy.

Celem pracy jest ocena związku stężenia w surowicy cholesterolu HDL z występowaniem przewlekłych powikłań u osób z cukrzycą typu 1.

Analiza dotyczy każdego z powikłań: cukrzycowej choroby nerek, retinopatii cukrzycowej, neuropatii obwodowej, neuropatii autonomicznej układu sercowo-naczyniowego i makroangiopatii z osobna, z uwzględnieniem płci.

Ponadto, badanie ma na celu stwierdzenie, czy istnieje optymalne stężenie cholesterolu HDL, przy którym ryzyko występowania powikłań jest najmniejsze.

Material i metody

1. Projekt badania

Do badania zakwalifikowano 1113 pacjentów, 555 kobiet i 558 mężczyzn, z rozpoznaną cukrzycą typu 1, hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w latach 2010-2016.

Kryteria włączenia do badania:

- rozpoznana cukrzyca typu 1 oraz co najmniej 10-letni czas trwania choroby,
- wiek powyżej 18 lat,
- świadoma zgoda pacjenta na udział w badaniach w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Rozpoznanie cukrzycy typu 1 opierało się na objawach klinicznych (poliuria, polidypsja, utrata masy ciała, polifagia, zaburzenia widzenia), wykładnikach bezwzględnego niedoboru insuliny (glukozurii z acetonurią, kwasicy ketonowej), niskim stężeniem peptydu C oraz stwierdzeniu hiperglikemii zgodnie z kryteriami ADA 1997. Ponadto, u osób, u których zdiagnozowano cukrzycę typu 1 po roku 2002, rozpoznanie potwierdzono oznaczeniem przeciwciał.

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu pozytywnie zaopiniowała wniosek dotyczący prowadzenia badania: uchwała numer 465/15 oraz uchwała numer 313/17.

Badanie stanowi analizę retrospektywną.

2. Kwestionariusz

Pacjenci zostali poproszeni o udzielenie odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszu, dotyczące: czasu trwania choroby, aktualnego palenia papierosów, przyjmowanych leków, sposobu leczenia cukrzycy i chorób towarzyszących.

3. Pomiary antropometryczne

Przeprowadzono badanie przedmiotowe oraz dokonano pomiarów: masy ciała, wzrostu, obwodu talii i bioder, ciśnienia tętniczego krwi. Obliczono wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*, BMI) oraz wskaźnik talia/biodro (ang. *waist to hips ratio*, WHR).

4. Badania laboratoryjne

Badania laboratoryjne wykonano w filii Laboratorium Medycznego Diagnostyka w Szpitalu Miejskim imienia Franciszka Raszei w Poznaniu.

Oceniano:

- parametry wyrównania metabolicznego cukrzycy:
 - wartość HbA1c metodą immunoturbidimetryczną przy użyciu analizatora Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Basel, Szwajcaria),
 - stężenie w surowicy: cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL i trójglicerydów przy użyciu komercyjnie dostępnych zestawów testów: F. Hoffman – Roche Diagnostics, Basel, Szwajcaria; cholesterol HDL został zmierzony po precipitacji lipoprotein zawierających Apo-B,
- stężenie kreatyniny w surowicy; obliczano również współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) według wzoru Modification of Diet in Renal Disease Study Equation (MDRD) dla stężenia kreatyniny (Ckr) w mg/dl:
eGFR [ml/min/1,73 m²] = 186 × [Ckr]^{-1,154} × (wiek)^{-0,203} × 0,742
(dla kobiet)
eGFR [ml/min/1,73 m²] = 186 × [Ckr]^{-1,154} × (wiek)^{-0,203}
(dla mężczyzn)
- wskaźnik albumina/kreatynina (ang. *albumin/creatinine ratio*, ACR),
- stężenie białka C-reaktywnego ocenianego wysoce czułą metodą (ang. *high sensitivity C-reactive protein*, hsCRP).

Do oznaczenia poszczególnych parametrów laboratoryjnych wykorzystano materiał biologiczny (krew, surowica, mocz) pobrany w trakcie hospitalizacji pacjentów podczas wykonywania rutynowych badań. Krew do badań pobierano najczęściej z żyły łokciowej.

5. Ocena występowania powikłań

Ocena retinopatii cukrzycowej została przeprowadzona w trakcie oftalmoskopowego badania dna oka przy rozszerzonej źrenicy.

Ocena cukrzycowej choroby nerek została oparta o ocenę stężenia kreatyniny w surowicy krwi, oszacowaną wartość eGFR według wzoru MDRD, badanie ogólne

moczu (w celu wykluczenia jawnego białkomoczu i infekcji dróg moczowych) i określenie wskaźnika albumina/kreatynina w porannej próbce moczu.

Ocena neuropatii obwodowej została przeprowadzona na podstawie wywiadu oraz badania przedmiotowego, w którym oceniano czucie dotyku za pomocą monofilamentu Semmes-Weinsteina o ucisku 10 g, czucie wibracji za pomocą kamertonu o częstotliwości drgań 128 Hz, czucie temperatury używając walca Tip-Therm z metalową i plastikową końcówką, czucie głębokie poprzez czucie ułożenia, odruch kolanowy ze ścięgna mięśnia czworogłowego uda i odruch skokowy ze ścięgna Achillesa.

Ocena neuropatii autonomicznej układu sercowo-naczyniowego została przeprowadzona poprzez pomiar ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej i stojącej oraz przy użyciu programu ProsciCard III (Mewicon Cateem-Tec GmbH, Niemcy). W badaniu oceniano zmienność rytmu serca w odpowiedzi na określone, ustandaryzowane bodźce (test w pozycji leżącej, test głębokiego oddychania, próba Valsalvy, próba pionizacji). Podczas badania monitorowano EKG pacjenta. Program rozpoznaje załamki R, oblicza kolejne odstępy R-R i na tej podstawie określa zmienność rytmu serca, a następnie porównuje wyniki z wartościami norm dla wieku i płci.

Ocena występowania makroangiopatii została oparta na wywiadzie (stwierdzony stan po zawale serca i/lub udarze mózgu i/lub rozpoznana choroba niedokrwienna serca i/lub niedokrwienie kończyn dolnych oraz gdy pacjent otrzymywał odpowiednie leczenie), badaniu przedmiotowym i badaniach dodatkowych (elektrokardiogram spoczynkowy, echokardiografia, test wysiłkowy na bieżni, pomiar kompleksu intima-media, USG Doppler kończyn dolnych).

6. Definicje powikłań

Definicje powikłań zostały oparte o aktualne w trakcie opracowywania danych „Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego” [101].

Retinopatia cukrzycowa została zdefiniowana jako obecność co najmniej jednego mikrotętniaka lub jakichkolwiek innych zmian cukrzycowych w badaniu dna oka.

Cukrzycowa choroba nerek była definiowana na podstawie oceny funkcji nerek poprzez obliczenie eGFR według wzoru MDRD, ocenę albuminurii oraz danych z wywiadu (informacja o czasie utrzymywania się nieprawidłowości w wynikach badań

wykonywanych ambulatoryjnie). Za patologiczne uznano eGFR $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ i/lub co najmniej umiarkowanie zwiększoną albuminurię, tj. $>30\text{ mg}/\text{g}$ kreatyniny.

Neuropatię obwodową definiowano na podstawie obecności w badaniu 2 z 3 następujących elementów: objawów podmiotowych (zaburzenia czucia, drętwienie, pieczenie, mrowienie, palenie, szarpanie, bóle samoistne, skurcze mięśniowe w okolicach stóp i podudzi, nasilające się w godzinach nocnych), osłabienia lub zniesienia poszczególnych aspektów czucia (dotyku, wibracji, bólu i/lub temperatury) w badaniu przedmiotowym i/lub zniesienia odruchów ścięgnistych (kolanowy, skokowy).

Neuropatię autonomiczną układu sercowo-naczyniowego definiowano posługując się badaniami dodatkowymi, kiedy otrzymano dwa dodatnie wyniki w następujących testach: ocena wartości ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na pionizację, ocena zmienności rytmu serca w spoczynku, w teście głębokiego oddychania, w odpowiedzi na próbę Valsalvy oraz w odpowiedzi na pionizację.

Makroangiopatia została zdefiniowana, gdy w wywiadzie lub na podstawie badań w trakcie hospitalizacji stwierdzano stan po zawale serca i/lub udarze mózgu i/lub rozpoznaną chorobę niedokrwienną serca i/lub niedokrwienie kończyn dolnych.

7. Analiza statystyczna wyników

Analiza statystyczna została wykonana przy pomocy programu Statistica 12 oraz RStudio. Normalności rozkładów oceniano testem Shapiro-Wilka. Zmienne ilościowe przedstawiono jako mediany i rozstępy międzykwartylowe (ang. *interquartile range*, IQR) oraz liczby (procenty z całości podgrupy) dla kategorii.

Za znamienne statystycznie przyjęto wartości istotności statystycznej $p < 0,05$.

Dla oceny różnic między grupami dla danych ilościowych użyto testu Manna-Whitney'a, a dla danych kategoriowych testu Chi^2 .

Związek występowania przewlekłych powikłań ze stężeniem cholesterolu HDL oceniano metodą regresji logistycznej.

Istotność statystyczną modelu oceniającego wpływ cholesterolu HDL na występowanie cukrzycowej choroby nerek oceniono stosując statystykę Chi^2 dla różnic między tym modelem a modelem pustym i modelem uwzględniającym zmienne niezależniające.

Związek występowania cukrzycowej choroby nerek ze stężeniem cholesterolu HDL niezależnie od czasu trwania cukrzycy oceniano metodą regresji logistycznej

kwadratowej. W tym celu dokonywano oceny istotności statystycznej współczynnika liniowego oraz kwadratowego, sprawdzając jednocześnie czy ekstremum zależności kwadratowej należy do zakresu wartości obserwacji. W takim przypadku można mówić o występowaniu wartości optymalnej wynikającej z zależności typu „krzywa U” [102].

Ze względu na obszerność zbieranych informacji przy dużej liczebności grupy badanej, nie wszystkie dane były dostępne dla niektórych pacjentów. W celu zrealizowania analiz statystycznych dla największej możliwej liczby przypadków, każdą analizę przeprowadzono dla pacjentów posiadających dostępne dane potrzebne do danej analizy, pomijając pozostałych pacjentów. W każdym przypadku podano liczebność analizowanego zbioru.

Wyniki

1. Charakterystyka kliniczna badanej grupy

Do badania zakwalifikowano 1113 pacjentów: 555 kobiet i 558 mężczyzn. Mediana wieku badanych wynosiła 39 (IQR: 31-50) lat, a czas trwania cukrzycy 21 (15-30) lat. W momencie oceny mediana HbA1c wynosiła 7,9 (7,1-8,9) %. Mediana stężenia cholesterolu HDL dla całej grupy wyniosła 64 (54-78) mg/dl. Szczegółowa charakterystyka badanej grupy została przedstawiona w Tabeli 1.

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy

Zmienna	Wartość
Płeć: kobiety/mężczyźni [n]	555/558
Wiek [lata]	39 (31-50)
Czas trwania cukrzycy [lata]	21 (15-30)
Dobowa dawka insuliny [j./kg m.c.]	0,46 (0,32- 0,59)
Palenie papierosów [n] (%)	265 (24)
Nadciśnienie tętnicze [n] (%)	367 (33)
BMI [kg/m ²]	24,8 (22,3-27,5)
WHR	0,86 (0,79-0,93)
Leczeni ACEI [n] (%)	497 (45)
Leczeni statynami [n] (%)	253 (23)
hsCRP [mg/l]	1,22 (0,58-2,71)
HDL-C [mg/dl]	64 (54-78)
LDL-C [mg/dl]	108 (87-134)
TCH [mg/dl]	189 (165-216)
TG [mg/dl]	91 (71-122)
TG/HDL	1,4 (1-2,1)
eGFR (MDRD) [ml/min/1.73m ²]	92,0 (78,9- 105,23)
HbA1c [%]	7,9 (7,1-8,9)

Wyniki przedstawiono w postaci „n (% grupy)” (liczebność grupy: 1113) dla zmiennych nominalnych lub w postaci „mediana (IQR)” dla zmiennych ilościowych.

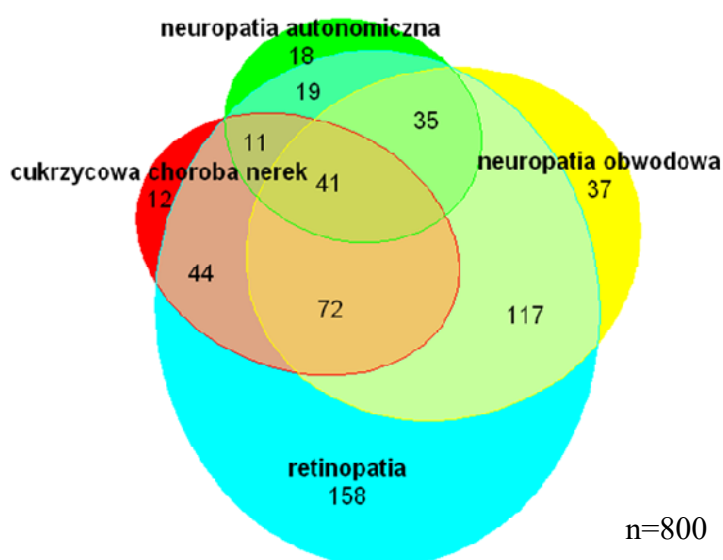
W ocenie występowania przewlekłych powikłań cukrzycy stwierdzono, że najczęściej rozpoznawana była retinopatia cukrzycowa (u 61% badanych), następnie neuropatia obwodowa (35%) i w dalszej kolejności cukrzycowa choroba nerek (23%). Tabela 2. przedstawia częstość występowania przewlekłych powikłań.

Tabela 2. Częstość występowania przewlekłych powikłań.

Powikłanie	n (%)
Retinopatia cukrzycowa	677 (61)
Neuropatia obwodowa	391 (35)
Cukrzycowa choroba nerek	259 (23)
Neuropatia autonomiczna układu sercowo-naczyniowego	129 (12)
Makroangiopatia	50 (4)

Liczebność grupy: 1113

U 339 pacjentów (31% badanych) stwierdzono występowanie więcej niż jednego powikłania neurowaskularnego. U 225 (20%) pacjentów stwierdzono tylko jedno powikłanie neurowaskularne. Najczęstszym skojarzeniem było współwystępowanie retinopatii cukrzycowej i neuropatii obwodowej – u 117 osób (11%). Rozkład powikłań neurowaskularnych w grupie badanej przedstawia Rycina 1.



Rycina 1. Obecność i współwystępowanie przewlekłych powikłań neurowaskularnych

2. Porównanie grup pod względem występowania przewlekłych powikłań cukrzycy

Celem porównania stężeń cholesterolu HDL oraz wybranych parametrów klinicznych pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy: z obecnością co najmniej jednego przewlekłego powikłania oraz bez obecności przewlekłych powikłań. W drugiej grupie uwzględniono pacjentów, u których w zakresie przeprowadzonej oceny powikłań nie stwierdzono ich występowania (n=330) oraz pacjentów, u których oceniono wszystkie przewlekłe powikłania i wykluczono ich występowanie (n=6).

Pacjenci z co najmniej jednym przewlekłym powikłaniem byli starsi [43 (33-54) vs 32 (26-39) lat; $p<0,001$], cechowali się dłuższym czasem trwania cukrzycy [25 (18-32) vs 14 (12-19) lat; $p<0,001$] oraz gorszym jej wyrównaniem w momencie oceny [8 (7,2-8,9) vs 7,5 (6,9-8,62) %; $p<0,001$]. Grupy nie różniły się pod względem stężenia w surowicy cholesterolu HDL [64 (54-79) vs 64 (54-77) mg/dl; $p=0,73$]. Pełna charakterystyka kliniczna obu grup została przedstawiona w Tabeli 3.

Tabela 3. Charakterystyka kliniczna pacjentów bez i z obecnością przewlekłych powikłań cukrzycy

	Bez stwierdzonych przewlekłych powikłań (n=336)	Z co najmniej jednym przewlekłym powikłaniem (n=777)	P
Płeć: K/M [n]	181/155	377/400	0,1
Wiek [lata]	32 (26-39)	43 (33-54)	<0,001
Czas trwania cukrzycy [lata]	14 (12-19)	25 (18-32)	<0,001
Dobowa dawka insuliny [j./kg m.c.]	0,48 (0,38-0,6)	0,49 (0,36-0,62)	0,89
Palenie papierosów [n] (%)	70 (21%)	191 (25%)	0,17
Nadciśnienie tętnicze [n] (%)	50 (15%)	316 (41%)	<0,001
BMI [kg/m ²]	24 (22-27)	25 (23-28)	0,021
WHR	0,83 (0,78-0,91)	0,87 (0,79-0,94)	0,003
Leczeni ACEI [n] (%)	62 (18%)	435 (56%)	<0,001
Leczeni statynami [n] (%)	20 (6%)	233 (30%)	<0,001
hsCRP [mg/l]	1,19 (0,5-2,3)	1,23 (0,6-2,83)	0,14
HDL-C [mg/dl]	64 (54-77)	64 (54-79)	0,73
LDL-C [mg/dl]	109 (89-134)	108 (86-134)	0,61
TCH [mg/dl]	187 (165-209)	190 (165-218)	0,25
TG [mg/dl]	86 (68-111)	95 (73-125)	<0,001
TG/HDL	1,3 (0,9-1,9)	1,4 (1-2,1)	0,032
eGFR (MDRD) [ml/min/1.73m ²]	97 (85-109)	89 (75-104)	<0,001
HbA1c [%]	7,5 (6,9-8,62)	8 (7,2-8,9)	<0,001

Charakterystyka pacjentów bez stwierdzonych przewlekłych powikłań oraz z obecnością co najmniej jednego przewlekłego powikłania (n=1113). Wyniki przedstawiono w postaci „n (% grupy)” dla zmiennych nominalnych lub „mediana (IQR)” dla zmiennych ilościowych. Istotność statystyczną różnic oceniano na podstawie testu Manna-Whitney’a lub Chi².

3. Porównanie grup z uwzględnieniem występowania przewlekłych powikłań cukrzycy

Pacjenci zostali podzieleni na grupy w zależności od stwierdzonej obecności poszczególnych przewlekłych powikłań. Analizowano stężenia cholesterolu HDL oraz wybrane parametry kliniczne. Porównanie wszystkich grup zostało przedstawione w Tabelach 4-8.

Pacjenci, u których występowało jakiekolwiek przewlekłe powikłanie cukrzycy byli starsi oraz cechowali się dłuższym czasem trwania cukrzycy (dokładna charakterystyka kliniczna została przedstawiona w Tabelach 4-8). Osoby z rozpoznaną retinopatią cukrzycową, cukrzycową chorobą nerek, neuropatią obwodową miały istotnie wyższe wartości HbA1c niż pacjenci bez powikłania odpowiednio: [8 (7,2-8,9) vs 7,7 (7-8,8) %; $p=0,011$], [8 (7,3-9,1) vs 7,8 (7,1-8,8) %; $p=0,014$], [8 (7,4-9) vs 7,7 (7-8,7) %; $p<0,001$]. Wyrównanie glikemii nie różniło się u pacjentów z obecnością i brakiem kolejno: neuropatii autonomicznej układu-sercowo naczyniowego i makroangiopatii. Nie stwierdzono różnic w stężeniach cholesterolu HDL między pacjentami z obecnością i wolnymi od powikłań, poza pacjentami z obecnością i brakiem cukrzycowej choroby nerek [61 (50-76) vs 65 (54-79) mg/dl; $p=0,007$] (Rycina 2).

Tabela 4. Charakterystyka kliniczna pacjentów z i bez retinopatii cukrzycowej

	Retinopatia cukrzycowa		P
	Nie n=436	Tak n=677	
Płeć K/M [n]	238/198	320/357	0,017
Wiek [lata]	33 (27-42)	43 (33-54)	<0,001
Czas trwania cukrzycy [lata]	15 (12-21)	25 (18-32)	<0,001
Dobowa dawka insuliny [j./kg m.c.]	0,49 (0,37-0,6)	0,48 (0,37-0,61)	0,96
Palenie papierosów [n] (%)	94 (22%)	167 (25%)	0,23
Nadciśnienie tętnicze [n] (%)	81 (19%)	285 (42%)	<0,001
BMI [kg/m ²]	25 (22-27)	25 (23-28)	0,07
WHR	0,84 (0,78-0,92)	0,87 (0,79-0,94)	0,004
Leczeni ACEI [n] (%)	110 (25%)	387 (57%)	<0,001
Leczeni statynami [n] (%)	45 (10%)	208 (31%)	<0,001
hsCRP [mg/l]	1,19 (0,54-2,52)	1,24 (0,6-2,84)	0,23
HDL-C [mg/dl]	65 (54-78)	64 (53-78)	0,77
LDL-C [mg/dl]	108 (88-134)	108 (87-134)	0,84
TCH [mg/dl]	187 (164-212)	190 (165-217)	0,14
TG [mg/dl]	86 (68-112)	96 (74-126)	<0,001
TG/HDL	1,3 (0,9-1,9)	1,5 (1-2,2)	0,008
eGFR (MDRD) [ml/min/1.73m ²]	96 (83-108)	89 (74-104)	<0,001
HbA1c [%]	7,7 (7-8,8)	8 (7,2-8,9)	0,011

Liczebność grupy: 1113. Wyniki przedstawiono w postaci „n (%)” lub „mediana (IQR)”. Zastosowano testy Manna-Whitney’a lub Chi².

Tabela 5. Charakterystyka kliniczna pacjentów z i bez cukrzycowej choroby nerek

	Cukrzycowa choroba nerek		P
	Nie n=854	Tak n=259	
Płeć K/M [n]	445/409	113/146	0,017
Wiek [lata]	38 (30-50)	42 (32-52)	0,004
Czas trwania cukrzycy [lata]	20 (14-30)	25 (17-33)	<0,001
Dobowa dawka insuliny [j./kg m.c.]	0,49 (0,37-0,61)	0,47 (0,35-0,61)	0,25
Palenie papierosów [n] (%)	189 (22%)	72 (28%)	0,061
Nadciśnienie tętnicze [n] (%)	236 (28%)	130 (50%)	<0,001
BMI [kg/m ²]	25 (22-27)	25 (22-28)	0,56
WHR	0,85 (0,79-0,93)	0,88 (0,79-0,94)	0,29
Leczeni ACEI [n] (%)	295 (35%)	202 (78%)	<0,001
Leczeni statynami [n] (%)	165 (19%)	88 (34%)	<0,001
hsCRP [mg/l]	1,2 (0,57-2,6)	1,27 (0,6-2,99)	0,21
HDL-C [mg/dl]	65 (54-79)	61 (50-76)	0,007
LDL-C [mg/dl]	108 (87-133)	111 (87-137)	0,32
TCH [mg/dl]	188 (165-214)	191 (162-220)	0,62
TG [mg/dl]	88 (69-112)	109 (80-146)	<0,001
TG/HDL	1,3 (0,9-1,9)	1,6 (1,2-2,8)	<0,001
eGFR (MDRD) [ml/min/1.73m ²]	94 (82-107)	80 (57-99)	<0,001
HbA1c [%]	7,8 (7,1-8,8)	8 (7,3-9,1)	0,014

Liczebność grupy: 1113. Wyniki przedstawiono w postaci „n (%)” lub „mediana (IQR)”. Zastosowano testy Manna-Whitney’a lub Chi².

Tabela 6. Charakterystyka kliniczna pacjentów z i bez neuropatii obwodowej

	Neuropatia obwodowa		P
	Nie n=721	Tak n=391	
Płeć K/M [n]	368/353	190/201	0,44
Wiek [lata]	34 (28-43)	48 (39-56)	<0,001
Czas trwania cukrzycy [lata]	18 (13-26)	28 (20-34)	<0,001
Dobowa dawka insuliny [j./kg m.c.]	0,48 (0,37-0,61)	0,49 (0,36-0,61)	0,92
Palenie papierosów [n] (%)	165 (23%)	96 (25%)	0,52
Nadciśnienie tętnicze [n] (%)	179 (25%)	187 (48%)	<0,001
BMI [kg/m ²]	25 (22-27)	25 (23-28)	0,019
WHR	0,85 (0,78-0,92)	0,88 (0,8-0,95)	0,0015
Leczeni ACEI [n] (%)	260 (36%)	237 (61%)	<0,001
Leczeni statynami [n] (%)	98 (14%)	154 (39%)	<0,001
hsCRP [mg/l]	1,21 (0,53-2,53)	1,23 (0,63-2,89)	0,16
HDL-C [mg/dl]	65 (54-78)	63 (53-79)	0,55
LDL-C [mg/dl]	108 (87-134)	109 (86-134)	0,69
TCH [mg/dl]	189 (165-216)	189 (164-216)	0,7
TG [mg/dl]	89 (70-117)	98 (76-127)	<0,001
TG/HDL	1,4 (0,9-2)	1,5 (1-2,2)	0,014
eGFR (MDRD) [ml/min/1.73m ²]	95 (81-108)	86 (67-99)	<0,001
HbA1c [%]	7,7 (7-8,7)	8 (7,4-9)	<0,001

Liczebność grupy: 1112. Wyniki przedstawiono w postaci „n (%)” lub „mediana (IQR)”. Zastosowano testy Manna-Whitney’a lub Chi².

Tabela 7. Charakterystyka kliniczna pacjentów z i bez neuropatii autonomicznej układu sercowo-naczyniowego

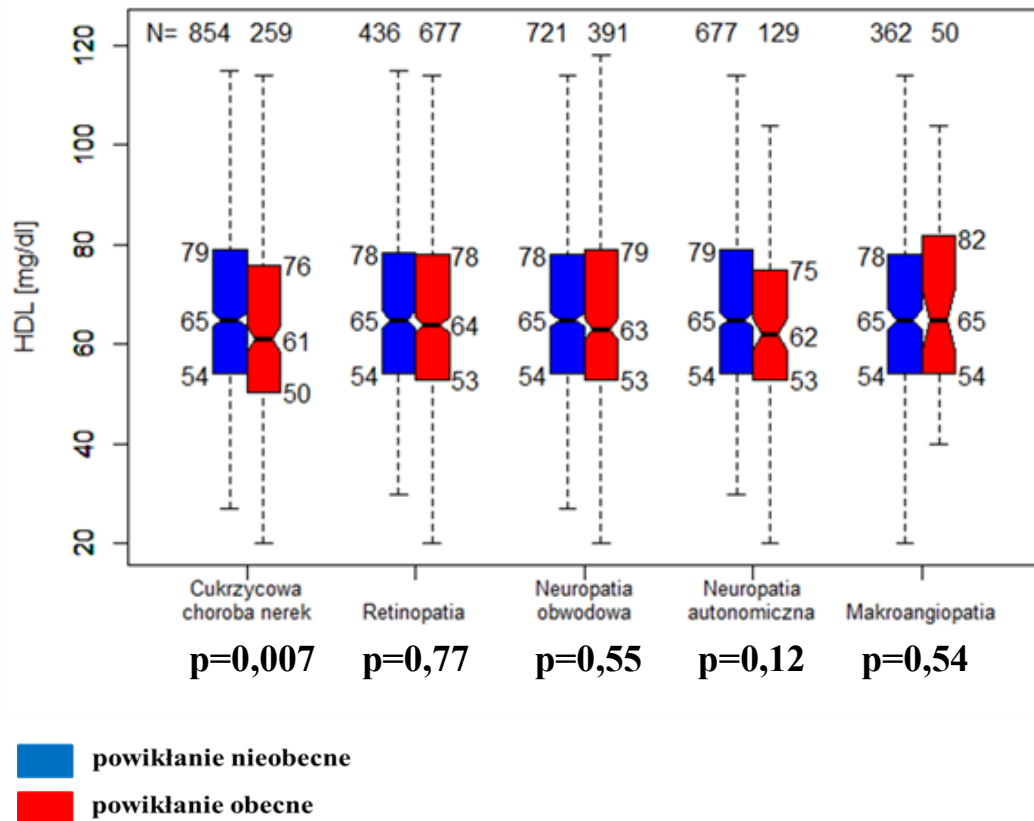
	Neuropatia autonomiczna układu sercowo-naczyniowego		P
	Nie n=677	Tak n=129	
Płeć K/M [n]	335/342	55/74	0,15
Wiek [lata]	39 (32-50)	48 (33-57)	<0,001
Czas trwania cukrzycy [lata]	22 (14-31)	29 (21-35)	<0,001
Dobowa dawka insuliny [j./kg m.c.]	0,48 (0,36-0,6)	0,49 (0,36-0,63)	0,6
Palenie papierosów [n] (%)	157 (23%)	36 (28%)	0,23
Nadciśnienie tętnicze [n] (%)	185 (27%)	60 (47%)	<0,001
BMI [kg/m ²]	25 (22-28)	25 (23-27)	0,93
WHR	0,87 (0,79-0,94)	0,88 (0,82-0,95)	0,3
Leczeni ACEI [n] (%)	278 (41%)	77 (60%)	<0,001
Leczeni statynami [n] (%)	188 (28%)	54 (42%)	0,001
hsCRP [mg/l]	1,23 (0,58-2,58)	1,34 (0,57-3,12)	0,61
HDL-C [mg/dl]	65 (54-79)	62 (53-75)	0,12
LDL-C [mg/dl]	109 (88-134)	104 (85-132)	0,39
TCH [mg/dl]	189 (166-214)	178 (149-214)	0,07
TG [mg/dl]	88 (71-116)	103 (75-130)	0,008
TG/HDL	1,3 (0,9-2)	1,5 (1,1-2,4)	0,012
eGFR (MDRD) [ml/min/1.73m ²]	91 (77-104)	88 (69-104)	0,036
HbA1c [%]	7,8 (7,1-8,7)	8 (7,2-9)	0,089

Liczebność grupy: 806. Wyniki przedstawiono w postaci „n (%)” lub „mediana (IQR)”. Zastosowano testy Manna-Whitney’a lub Chi².

Tabela 8. Charakterystyka kliniczna pacjentów z i bez makroangiopatii

	Makroangiopatia		P
	Nie n=362	Tak n=50	
Płeć K/M [n]	175/187	26/24	0,63
Wiek [lata]	42 (33-53)	60 (53-64)	<0,001
Czas trwania cukrzycy [lata]	25 (14-33)	38 (31-45)	<0,001
Dobowa dawka insuliny [j./kg m.c.]	0,44 (0,33-0,56)	0,46 (0,4-0,6)	0,11
Palenie papierosów [n] (%)	70 (19%)	8 (16%)	0,57
Nadciśnienie tętnicze [n] (%)	137 (38%)	37 (74%)	<0,001
BMI [kg/m ²]	25 (22-27)	27 (24-29)	0,007
WHR	0,87 (0,81-0,93)	0,9 (0,84-0,96)	0,021
Leczeni ACEI [n] (%)	164 (45%)	37 (74%)	<0,001
Leczeni statynami [n] (%)	99 (27%)	45 (90%)	<0,001
hsCRP [mg/l]	1,16 (0,54-2,6)	1,28 (0,95-2,91)	0,095
HDL-C [mg/dl]	65 (54-78)	65 (54-82)	0,54
LDL-C [mg/dl]	108 (89-131)	91 (74-118)	0,002
TCH [mg/dl]	190 (170-214)	176 (151-205)	0,015
TG [mg/dl]	89 (68-119)	104 (76-120)	0,12
TG/HDL	1,4 (0,9-2)	1,5 (1-1,87)	0,53
eGFR (MDRD) [ml/min/1.73m ²]	92 (79-104)	74 (64-87)	<0,001
HbA1c [%]	7,9 (7,18-8,8)	7,4 (7,1-8,38)	0,083

Liczebność grupy: 412. Wyniki przedstawiono w postaci „n (%)” lub „mediana (IQR)”.
Zastosowano testy Manna-Whitney’a lub Chi².



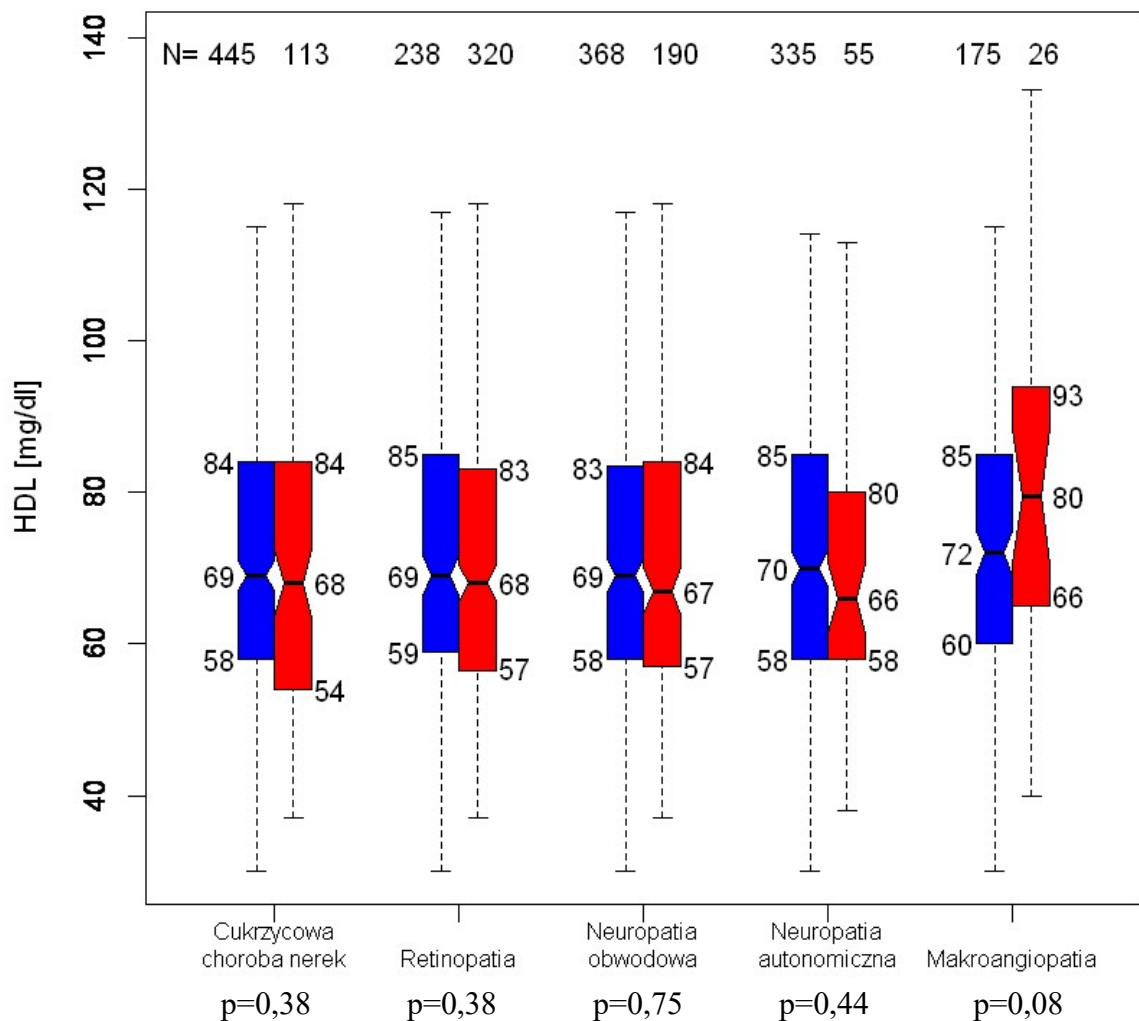
Rycina 2. Porównanie stężenia cholesterolu HDL z podziałem na grupy z powikłaniami i bez

Wykres pudełkowy z wrębem. Kolorem niebieskim oznaczono pacjentów, u których nie stwierdzono występowania powikłania, kolorem czerwonym – pacjentów, u których powikłanie występowało. Liczebności podgrup podane są na wykresie, ponad słupkami. Górne i dolne wartości przy słupkach wskazują na rozstęp międzykwartyłowy. Środkowe wartości wskazują na medianę. Wąsy wskazują na wartość minimalną i maksymalną. Test Manna-Whitney’a.

4. Porównanie w obrębie płci z uwzględnieniem występowania przewlekłych powikłań cukrzycy

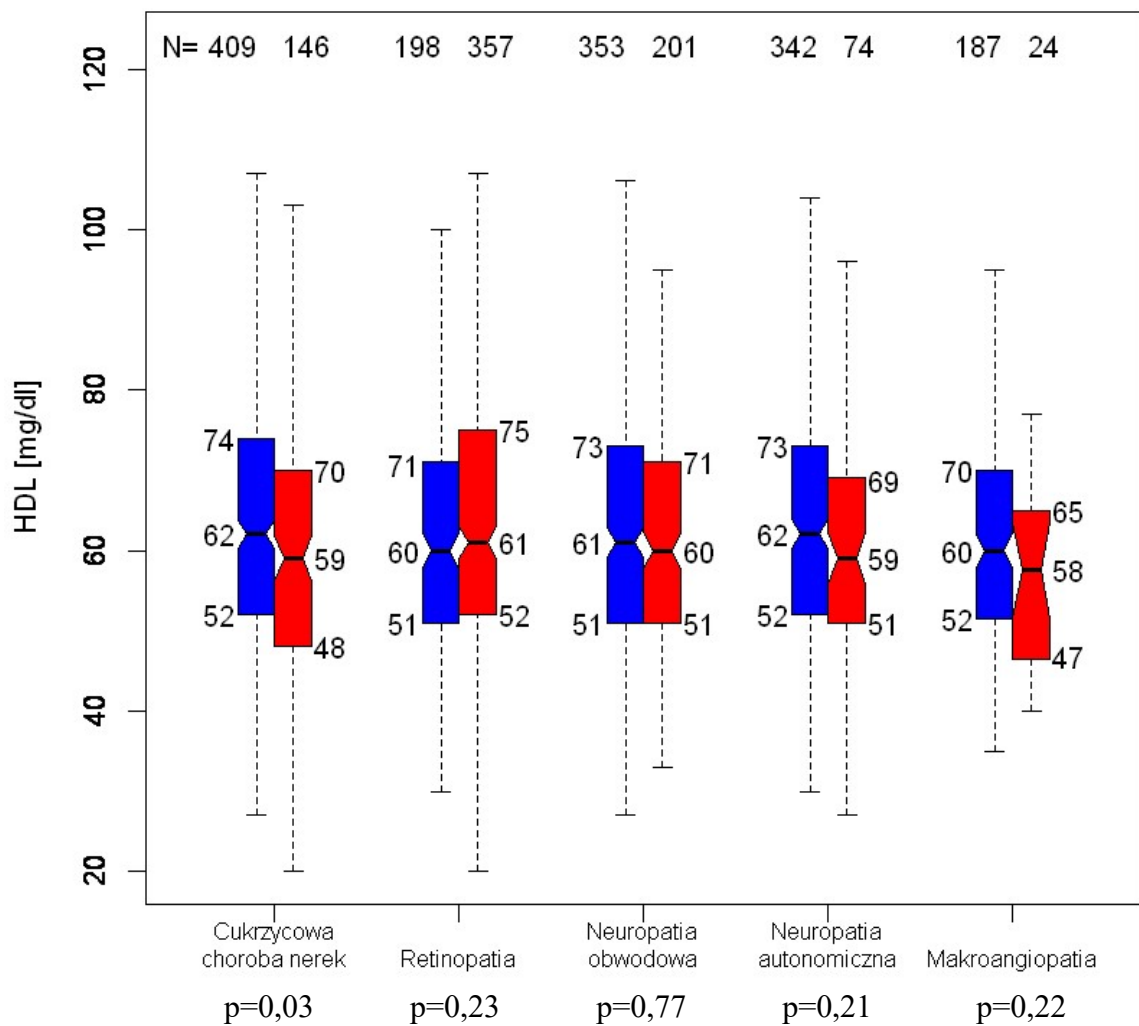
W obrębie każdej z płci pacjenci zostali podzieleni na grupy względem występowania przewlekłych powikłań. Analizowano stężenia cholesterolu HDL. Porównanie wszystkich grup zostało przedstawione na Rycinach 3 i 4.

Wśród kobiet nie stwierdzono różnic statystycznych w stężeniach cholesterolu HDL między osobami ze stwierdzonymi poszczególnymi powikłaniami i bez powikłań. Wśród mężczyzn stwierdzono istotną statystycznie różnicę w stężeniu cholesterolu HDL w przypadku cukrzycowej choroby nerek: osoby bez powikłania charakteryzowały się wyższym stężeniem cholesterolu HDL [62 (52-74) vs 59 (48-70) mg/dl; $p=0,03$].



Rycina 3. Porównanie stężenia cholesterolu HDL u kobiet z podziałem na grupy z powikłaniami i bez

Wykres pudełkowy z wrębem. Kolorem niebieskim oznaczono kobiety, u których nie stwierdzono występowania powikłania, kolorem czerwonym – kobiety, u których powikłanie występowało. Liczebności podgrup podane są na wykresie, ponad słupkami. Górne i dolne wartości przy słupkach wskazują na rozstęp międzykwartyłowy. Środkowe wartości wskazują na medianę. Wąsy wskazują na wartość minimalną i maksymalną. Test Manna-Whitney’a.



Rycina 4. Porównanie stężenia cholesterolu HDL u mężczyzn z podziałem na grupy z powikłaniami i bez

Wykres pudełkowy z wrębem. Kolorem niebieskim oznaczono mężczyzn, u których nie stwierdzono występowania powikłania, kolorem czerwonym – mężczyzn, u których powikłanie występowało. Liczebności podgrup podane są na wykresie, ponad słupkami. Górne i dolne wartości przy słupkach wskazują na rozstęp międzykwartyłowy. Środkowe wartości wskazują na medianę. Wąsy wskazują na wartość minimalną i maksymalną. Test Manna-Whitney’a.

5. Porównanie grup pod względem płci

Pacjenci zostali podzieleni na grupy względem płci. Kobiety i mężczyźni nie różnili się wiekiem, czasem trwania cukrzycy ani wyrównaniem glikemii. Kobiety cechowały się wyższym stężeniem cholesterolu HDL [69 (57-84) vs 61 (51-73) mg/dl; $p < 0,001$]. U mężczyzn stwierdzono wyższe stężenia trójglicerydów [95 (74-125) vs 89 (70-118) mg/dl; $p = 0,01$] oraz cholesterolu LDL [111 (89-137) vs 106 (86-130) mg/dl; $p = 0,05$]. Mężczyźni statystycznie istotnie częściej palili papierosy (14 vs 9%, $p < 0,001$).

Porównanie grup zostało przedstawione w Tabeli 9.

Tabela 9. Charakterystyka kliniczna pacjentów: porównanie kobiet i mężczyzn

	Kobiety (n=558)	Mężczyźni (n=555)	p
Wiek [lata]	38 (29-50)	39 (32-50)	0,091
Czas trwania cukrzycy [lata]	21 (15-30)	21 (15-30)	0,4
Dobowa dawka insuliny [j./kg m.c.]	0,49 (0,36-0,62)	0,49 (0,38- 0,60)	0,93
Palenie papierosów [n] (%)	100 (9)	161 (14)	p<0,001
Nadciśnienie tętnicze [n] (%)	178 (16)	188 (17)	0,48
BMI [kg/m ²]	24 (22-27)	25 (23-28)	p<0,001
WHR	0,82 (0,76-0,88)	0,9 (0,84- 0,97)	p<0,001
Leczeni ACEI [n] (%)	203 (18)	294 (26)	p<0,001
Leczeni statynami [n] (%)	114 (10)	139 (12)	0,066
hsCRP [mg/l]	1,40 (0,67- 2,92)	1,03 (0,50- 2,38)	p<0,001
HDL-C [mg/dl]	69 (57-84)	61 (51-73)	p<0,001
LDL-C [mg/dl]	106 (86-130)	111 (89- 137)	0,051
TCH [mg/dl]	189 (166- 216)	187 (164- 215)	0,58
TG [mg/dl]	89 (70-118)	95 (74- 125)	0,01
TG/HDL	1,3 (0,9- 1,8)	1,5 (1,1- 2,3)	p<0,001
eGFR (MDRD) [ml/min/1.73m ²]	83 (70,5- 90,0)	97,5 (86,3- 110,6)	p<0,001
HbA1c [%]	7,9 (7,2-9,0)	7,8 (7,1-8,8)	0,14

Liczebność grupy: 1113. Wyniki przedstawiono w postaci „n (%)” lub „mediana (IQR)”. Zastosowano testy Manna-Whitney’a lub Chi².

6. Porównanie grup z powikłaniami i bez: stężenia cholesterolu HDL według płci

W celu sprawdzenia czy różnice w stężeniach cholesterolu HDL między płciami utrzymują się w zakresie wszystkich ocenianych powikłań przeprowadzono kolejną analizę. Kobiety cechowały się wyższymi stężeniami cholesterolu HDL w zakresie wszystkich ocenianych przewlekłych powikłań. Szczegółowe porównanie grup zostało przedstawione w Tabeli 10.

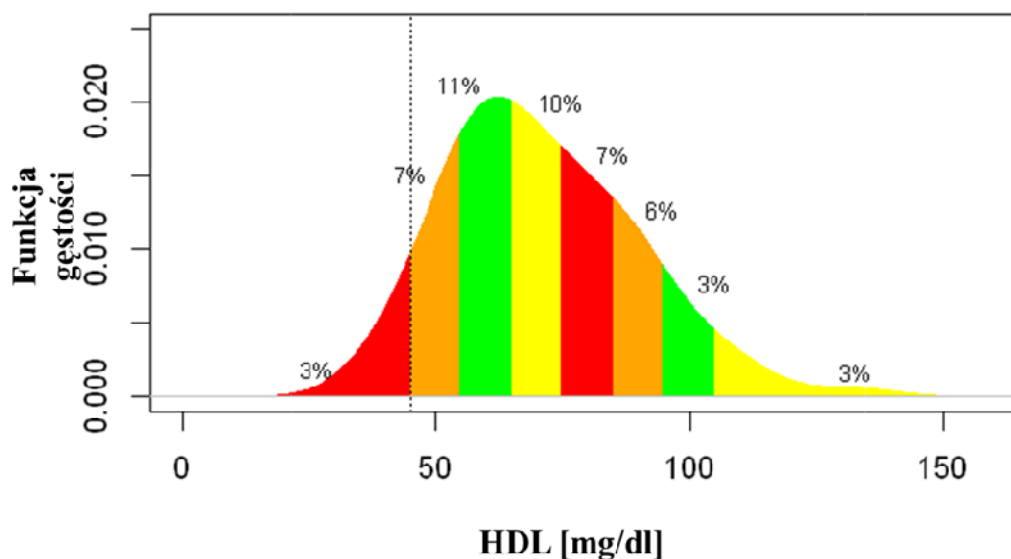
Tabela 10. Porównanie grup z powikłaniami i bez: stężenia cholesterolu HDL

	Z powikłaniem			Bez powikłania		
	Kobiety	Mężczyźni	p	Kobiety	Mężczyźni	p
Cukrzycowa choroba nerek	68 (54-84)	59 (48-70)	<0,001	69 (58-84)	62 (52-74)	<0,001
Retinopatia cukrzycowa	68 (56,8-83)	61 (52-75)	<0,001	69 (59-85)	60 (51-70,8)	<0,001
Neuropatia obwodowa	67 (57-84)	60 (51-71)	<0,001	69 (58-83,3)	61 (51-73)	<0,001
Neuropatia autonomiczna	66 (58-80)	59 (51-68,8)	<0,001	70 (58-85)	62 (52-73)	0,008
Makro-angiopatia	79,5 (66,3-93)	57,5 (46,8-65)	<0,001	72 (60-85)	60 (51,5-70)	<0,001

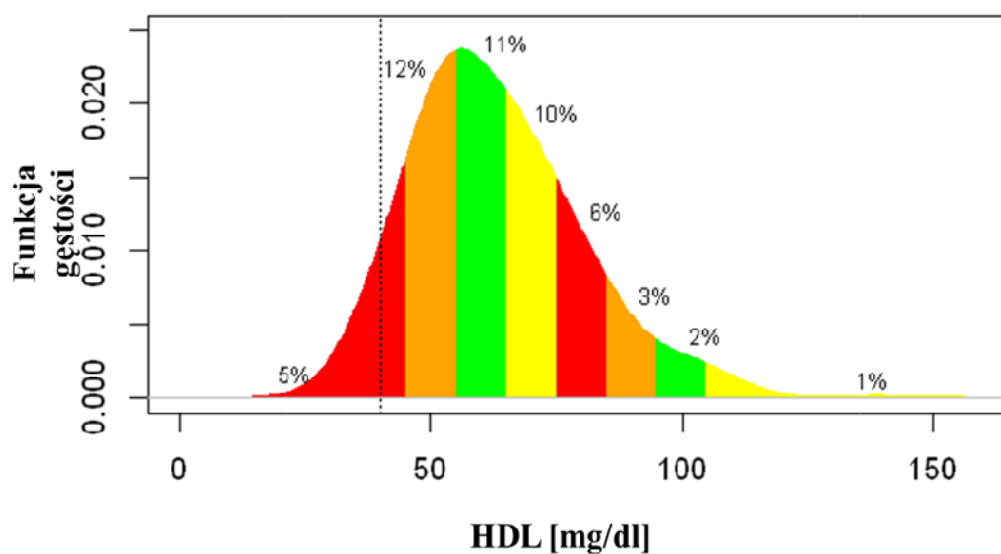
Wartości HDL-C (mg/dl) dla kobiet i mężczyzn. Wyniki przedstawiono w postaci „n (%)” lub „mediana (IQR)”. Zastosowano testy Manna-Whitney’a lub Chi².

7. Funkcja gęstości rozkładu cholesterolu HDL dla płci

Rycina 5. i 6. przedstawiają rozkłady stężenia cholesterolu HDL dla obu płci. Pionowe przerywane linie na wykresach wskazują wartości referencyjne, których przekroczenie sugeruje mniejsze ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z cukrzycą. Wynoszą one odpowiednio >45 mg/dl u kobiet i >40 mg/dl u mężczyzn. Większość pacjentów w badanej grupie charakteryzuje się stężeniami cholesterolu HDL powyżej wartości referencyjnych.



Rycina 5. Funkcja gęstości rozkładu cholesterolu HDL dla kobiet



Rycina 6. Funkcja gęstości rozkładu cholesterolu HDL dla mężczyzn

8. Związek cholesterolu HDL z występowaniem przewlekłych powikłań

W celu oceny związku cholesterolu HDL z występowaniem przewlekłych powikłań przeprowadzono analizę regresji logistycznej liniowej. Nie znaleziono związku cholesterolu HDL z występowaniem przewlekłych powikłań ani u kobiet, ani u mężczyzn.

Poszukując zależności nieliniowych, przeprowadzono analizę regresji logistycznej kwadratowej. Dla retinopatii cukrzycowej, neuropatii obwodowej, neuropatii autonomicznej układu sercowo-naczyniowego oraz mikroangiopatii nie wykazano związku cholesterolu HDL z występowaniem powikłań. Zaobserwowano związek z cukrzycową chorobą nerek i wyniki tej analizy przedstawiono w kolejnych rozdziałach.

Wyniki powyższych analiz przedstawiono w Tabeli 11.

Tabela 11. Związek cholesterolu HDL z występowaniem przewlekłych powikłań

Powikłanie (Y)	Kobiety			Mężczyźni		
	Model regresji logistycznej liniowej (Y ~ HDL)	Model regresji logistycznej kwadratowej (Y ~ HDL + HDL ²)	Współczynnik kwadratowy (HDL ²)	Model regresji logistycznej liniowej (Y ~ HDL)	Model regresji logistycznej kwadratowej (Y ~ HDL + HDL ²)	Współczynnik kwadratowy (HDL ²)
Retinopatia cukrzycowa	0,6	0,5	0,3	0,2	0,2	0,3
Neuropatia obwodowa	0,9	0,6	0,3	0,9	0,8	0,5
Neuropatia autonomiczna układu sercowo-naczyniowego	0,4	0,6	0,5	0,2	0,2	0,2
Makroangiopatia	0,07	0,2	1	0,3	0,6	0,9

Wartości p dla modeli regresji logistycznej liniowej, kwadratowej oraz współczynnika kwadratowego.

9. Związek cholesterolu HDL z występowaniem cukrzycowej choroby nerek u kobiet

W celu oceny związku cholesterolu HDL z występowaniem cukrzycowej choroby nerek u kobiet przeprowadzono analizę regresji logistycznej liniowej i kwadratowej.

W modelu regresji logistycznej liniowej nie stwierdzono zależności występowania powikłania od stężeń cholesterolu HDL ($p_M=0,7$). Model regresji kwadratowej lepiej wyjaśniał zależność występowania cukrzycowej choroby nerek od stężenia cholesterolu HDL ($p_M=0,07$, $p_{HDL^2}=0,015$). W modelu regresji logistycznej liniowej uniezależnionym od czasu trwania cukrzycy, HbA1c, palenia oraz cholesterolu LDL i HDL ($p_M=0,002$) nie stwierdzono istotnego wpływu cholesterolu HDL ($p_{HDL}=0,52$), natomiast zaobserwowano wpływ czasu trwania cukrzycy ($p_{\text{czas trwania}} < 0,001$). W modelu regresji logistycznej kwadratowej uniezależnionym od czynników jak wyżej ($p_M < 0,001$) stwierdzono istotny wpływ czasu trwania cukrzycy ($p_{\text{czas trwania}} < 0,001$) oraz nieliniową zależność od stężenia cholesterolu HDL ($p_{HDL^2}=0,010$). W kolejnym kroku przedstawiono model regresji logistycznej kwadratowej ($p_M < 0,001$) uniezależniony od czasu trwania cukrzycy ($p_{\text{czas trwania}} < 0,001$), który najlepiej wyjaśnia zależność występowania cukrzycowej choroby nerek u kobiet od stężenia cholesterolu HDL ($p_{HDL^2}=0,011$). Wyniki powyższych analiz przedstawiono w Tabeli 12.

Dodatkowo przeanalizowano zasadność rozszerzenia modelu liniowego z czasem trwania o zależność kwadratową od HDL. Dokonano oceny istotności włączenia HDL na podstawie statystyki χ^2 dla różnic między modelami. Stwierdzono statystycznie istotne podstawy do rozszerzania modelu o HDL ($p_{\chi^2}=0,038$).

Tabela 12. Związek cholesterolu HDL z występowaniem cukrzycowej choroby nerek u kobiet

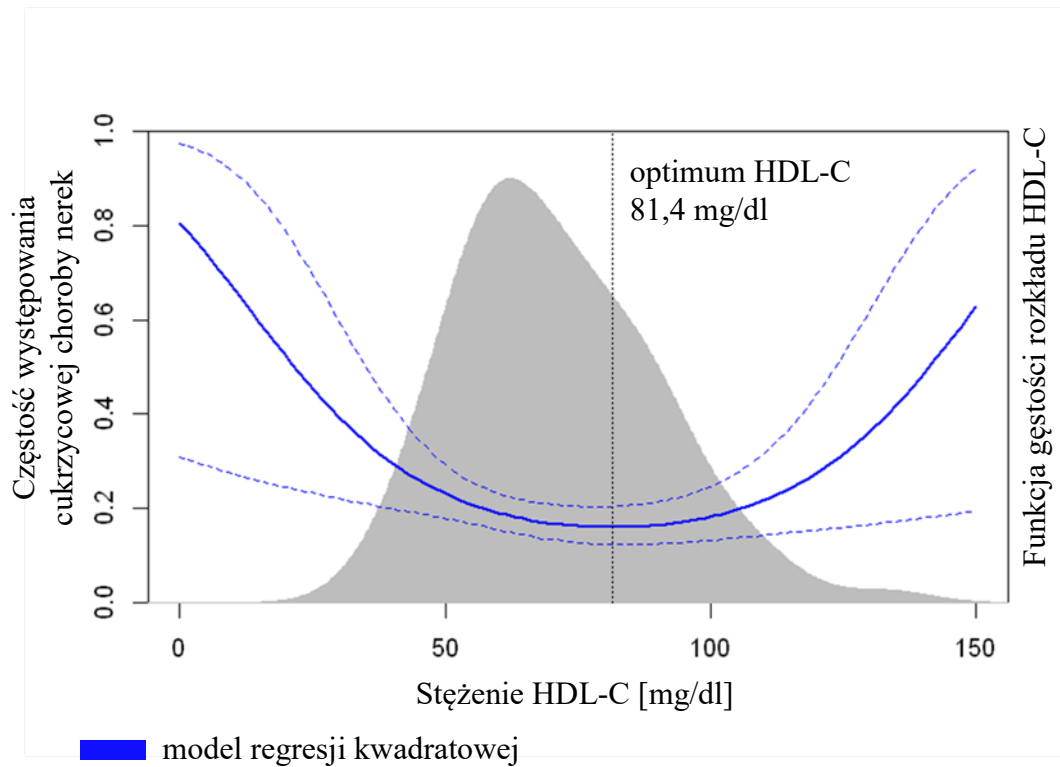
	Model regresji logistycznej	Model uniezależniony od czasu trwania, HbA1c, palenia, LDL	Model uniezależniony od czasu trwania
Liniowej (HDL)	Y~HDL $p_M=0,7$	Y~czas trwania+HbA1c+palenie +LDL+HDL $p_M=0,002$ $p_{\text{czas trwania}}<0,001$ $p_{\text{HDL}}=0,52$ pozostałe $p>0,5$	Y~czas trwania $p_M<0,001$ $p_{\text{czas trwania}}<0,001$
Kwadratowej (HDL+HDL²)	Y~HDL+HDL ² $p_M=0,07$ $p_{\text{HDL}}=0,014$ $p_{\text{HDL}^2}=0,015$	Y~czas trwania+HbA1c+palenie +LDL+HDL+HDL ² $p_M<0,001$ $p_{\text{czas trwania}}<0,001$ $p_{\text{HDL}}=0,008$ $p_{\text{HDL}^2}=0,010$ pozostałe $p>0,35$	Y~czas trwania +HDL+HDL ² $p_M<0,001$ $p_{\text{czas trwania}}<0,001$ $p_{\text{HDL}}=0,009$ $p_{\text{HDL}^2}=0,011$

Regresja logistyczna liniowa i kwadratowa.

Y – Występowanie cukrzycowej choroby nerek.

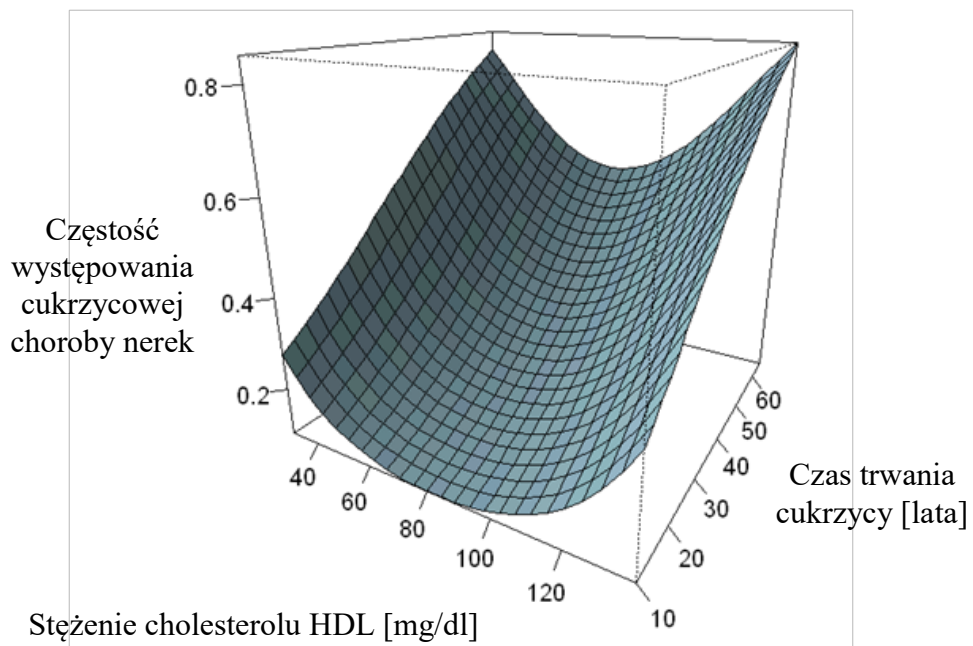
p_M – Istotność modelu wyliczona ze statystyki χ^2 dla różnic między modelem z wyrazem wolnym.

p_x – Istotność parametrów modelu wg testu Walda ($p>|z|$)



Rycina 7. Częstość występowania cukrzycowej choroby nerek wśród kobiet w zależności od stężenia cholesterolu HDL

Regresja logistyczna dla zależności kwadratowej od HDL, uniezależniona od czasu trwania cukrzycy. Zaznaczono na wykresie optymalne stężenie HDL. Przebieg zależności kwadratowej (linia ciągła) przedstawiono wraz z przedziałami ufności 95% (linie przerywane). W tle wykresu zamieszczono wykres funkcji gęstości rozkładu HDL w populacji kobiet objętej modelem regresji.



Rycina 8. Częstość występowania cukrzycowej choroby nerek wśród kobiet
Wykres zależności od stężenia cholesterolu HDL oraz od czasu trwania cukrzycy.

10. Związek cholesterolu HDL z występowaniem cukrzycowej choroby nerek u mężczyzn

W celu oceny związku cholesterolu HDL z występowaniem cukrzycowej choroby nerek u mężczyzn przeprowadzono analizę regresji logistycznej liniowej i kwadratowej. W modelu regresji logistycznej liniowej nie stwierdzono zależności występowania powikłania od stężeń cholesterolu HDL ($p_M=0,07$). Model regresji kwadratowej lepiej wyjaśniał zależność występowania cukrzycowej choroby nerek od stężenia cholesterolu HDL ($p_M=0,02$, $p_{HDL^2}=0,026$). W modelu regresji logistycznej liniowej uniezależnionym od czasu trwania cukrzycy, HbA1c, palenia oraz cholesterolu LDL i HDL ($p_M<0,001$) nie stwierdzono istotnego wpływu cholesterolu HDL ($p_{HDL}=0,13$), natomiast zaobserwowano wpływ czasu trwania cukrzycy ($p_{\text{czas trwania}}<0,001$) oraz HbA1c ($p_{HbA1c}<0,001$). W modelu regresji logistycznej kwadratowej uniezależnionym od czynników jak wyżej ($p_M<0,001$) stwierdzono istotny wpływ czasu trwania cukrzycy ($p_{\text{czas trwania}}<0,001$) oraz HbA1c ($p_{HbA1c}<0,001$), lecz nie stwierdzono istotności czynnika kwadratowego HDL ($p_{HDL^2}=0,075$). W kolejnym kroku uwzględniono silne zależności występowania cukrzycowej choroby nerek od czasu trwania oraz HbA1c i przedstawiono model regresji logistycznej kwadratowej uniezależniony od czasu trwania cukrzycy ($p_{\text{czas trwania}}<0,001$) oraz HbA1c ($p_{HbA1c}<0,001$). Model ten statystycznie istotnie wyjaśnia zależność występowania cukrzycowej choroby nerek u mężczyzn ($p_M<0,001$), ale współczynnik kwadratowy HDL nie wykazuje istotności statystycznej ($p_{HDL^2}=0,065$). Wyniki powyższych analiz przedstawiono w Tabeli 13.

Biorąc pod uwagę brak istotności współczynnika kwadratowego HDL w uniezależnionym modelu, przeanalizowano zasadność rozszerzenia silnego statystycznie modelu liniowego z czasem trwania oraz HbA1c o zależność kwadratową od HDL. Dokonano oceny istotności włączenia HDL na podstawie statystyki χ^2 dla różnic między modelami. Stwierdzono brak statystycznie istotnej podstawy do rozszerzania modelu o HDL ($p_{\chi^2}=0,054$) u mężczyzn.

Tabela 13. Związek cholesterolu HDL z występowaniem cukrzycowej choroby nerek u mężczyzn

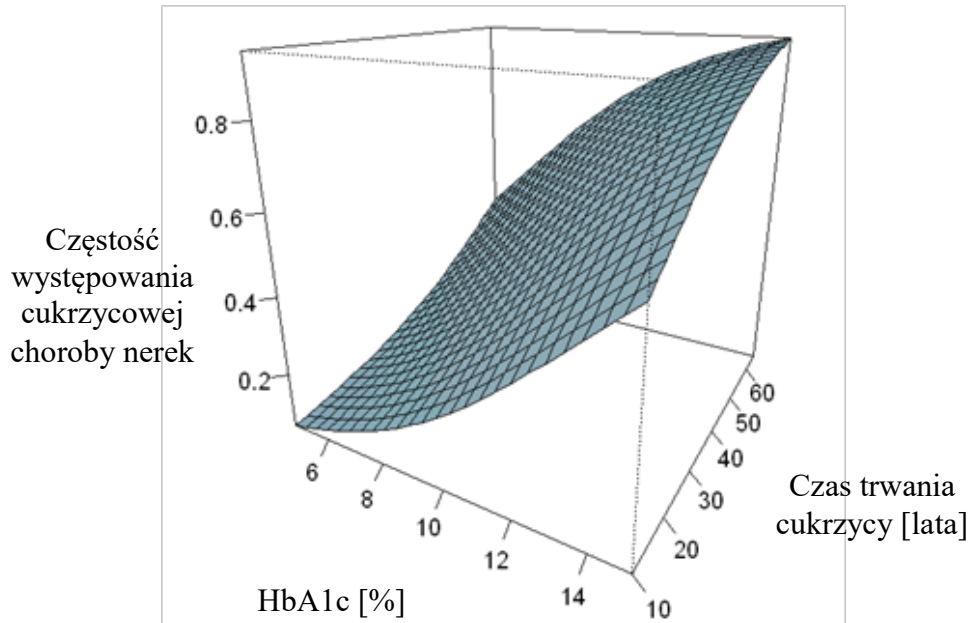
	Model regresji logistycznej	Model uniezależniony od czasu trwania, HbA1c, palenia, LDL	Model uniezależniony od czasu trwania
Liniowej (HDL)	Y~HDL $p_M=0,07$	Y~czas trwania+HbA1c+palenie +LDL+HDL $p_M<0,001$ $p_{\text{czas trwania}} < 0,001$ $p_{\text{HbA1c}} < 0,001$ $p_{\text{palenie}}=0,088$ $p_{\text{LDL}}=0,12$ $p_{\text{HDL}}=0,13$	Y~czas trwania $p_M<0,001$ $p_{\text{czas trwania}} < 0,001$ $p_{\text{HbA1c}} < 0,001$
Kwadratowej (HDL+HDL²)	Y~HDL+HDL ² $p_M=0,02$ $p_{\text{HDL}}=0,010$ $p_{\text{HDL}^2}=0,026$	Y~czas trwania+HbA1c+palenie +LDL+HDL+HDL ² $p_M<0,001$ $p_{\text{czas trwania}} < 0,001$ $p_{\text{HbA1c}} < 0,001$ $p_{\text{palenie}}=0,099$ $p_{\text{LDL}}=0,12$ $p_{\text{HDL}}=0,04$ $p_{\text{HDL}^2}=0,075$	Y~czas trwania+HbA1c +HDL+HDL ² $p_M<0,001$ $p_{\text{czas trwania}} < 0,001$ $p_{\text{HbA1c}} < 0,001$ $p_{\text{HDL}}=0,033$ $p_{\text{HDL}^2}=0,065$

Regresja logistyczna liniowa i kwadratowa.

Y – występowanie cukrzycowej choroby nerek.

p_M – Istotność modelu wyliczona ze statystyki χ^2 dla różnic między modelem z wyrazem wolnym.

p_x – Istotność parametrów modelu wg testu Walda ($p > |z|$)



Rycina 9. Częstość występowania cukrzycowej choroby nerek wśród mężczyzn
Wykres zależności od czasu trwania cukrzycy i HbA1c.

Omówienie wyników i dyskusja

Cukrzyca typu 1 jest chorobą przewlekłą, w przebiegu której rozwijają się powikłania. Pomimo postępów w zakresie wiedzy o etiopatogenezie, zapobieganiu i terapii przewlekłych powikłań cukrzycy, ich leczenie zajmuje nadal główne miejsce w praktyce klinicznej, szczególnie u pacjentów z długim wywiadem choroby. W przypadku wystąpienia angiopatii, oprócz terapii specyficznej dla każdego z powikłań, podstawą leczenia jest zawsze wyrównanie metaboliczne cukrzycy tj. osiągnięcie docelowych wartości glikemii, ciśnienia tętniczego krwi oraz profilu lipidowego i masy ciała.

1. Przewlekłe powikłania cukrzycy

W praktyce klinicznej wyrównanie glikemii monitoruje się wartością HbA1c. Dla większości pacjentów zalecana wartość HbA1c nie powinna wynosić więcej niż 7%. Kontrola glikemii jest ważna również dla osiągnięcia prawidłowego profilu lipidowego, szczególnie dla wyrównania hipertrójglicydemii. Jednak w pierwszej kolejności leczenie dyslipidemii ma na celu obniżenie stężenia cholesterolu LDL, w kolejnym kroku redukcję cholesterolu nie-HDL i ostatecznie znormalizowanie całego profilu lipidowego poprzez podwyższenie stężenia cholesterolu HDL i zmniejszenie stężenia trójglicerydów. Chcąc ustalić cel leczenia dyslipidemii, określa się dla pacjenta indywidualne ryzyko na podstawie wystąpienia powikłań naczyniowych lub innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, wśród których znajdują się m.in. powikłania cukrzycy. Z drugiej strony, sama dyslipidemia jest czynnikiem ryzyka wystąpienia przewlekłych powikłań cukrzycy [1, 103].

W badaniach własnych scharakteryzowano częstość występowania poszczególnych powikłań u dorosłych pacjentów (mediana wieku wynosiła 39 lat) z co najmniej 10 letnim wywiadem cukrzycy typu 1 (mediana czasu trwania choroby wynosiła 21 lat). Grupa badana liczyła 555 kobiet i 558 mężczyzn. Dominujące były powikłania mikronaczyniowe. Najczęściej występowała retinopatia cukrzycowa (u 61% badanych stwierdzono obecność retinopatii nieproliferacyjnej lub proliferacyjnej), następnie neuropatia obwodowa (35%), w dalszej kolejności cukrzycowa choroba nerek (23%) i neuropatia autonomiczna układu sercowo-naczyniowego (12%). Najrzadziej stwierdzano występowanie makroangiopatii (4%).

Według danych z literatury, po 30 latach trwania cukrzycy typu 1 skumulowane ryzyko wystąpienia retinopatii proliferacyjnej, cukrzycowej choroby nerek oraz chorób sercowo-naczyniowych wśród pacjentów leczonych konwencjonalnie wynoszą odpowiednio 50%, 25% i 14% w grupie obserwowanej w badaniu DCCT/EDIC oraz 47%, 17% i 14% w grupie obserwowanej w badaniu EDC (ang. *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications*). Pacjenci leczeni metodą intensywną w badaniu DCCT/EDIC cechowali się niższym skumulowanym ryzykiem wystąpienia powikłań, odpowiednio: 21%, 9% i 9% [104]. W badaniach własnych obserwowano wyższy odsetek przypadków retinopatii cukrzycowej, ale analizowano łącznie retinopatię proliferacyjną i nieproliferacyjną. Cukrzycowa choroba nerek występowała częściej niż w grupie leczonej intensywnie w badaniu DCCT/EDIC oraz grupie leczonej konwencjonalnie w badaniu EDC. Wyjaśnieniem tego zjawiska może być fakt, że w grupie badanej znajdowali się pacjenci leczeni zarówno metodą IFIT jak i konwencjonalnie. Z drugiej strony, w badaniach własnych makroangiopatia została zdiagnozowana u znacznie mniejszej ilości pacjentów niż choroba sercowo-naczyniowa w badaniach DCCT/EDIC oraz EDC, co może mieć związek z krótszym czasem trwania cukrzycy jak również młodszą grupą badaną niż w powyżej cytowanych badaniach.

W dużym badaniu EURODIAB IDDM Complications Study występowanie neuropatii obwodowej wśród pacjentów z ośrodków europejskich oceniono na 28% [35]. Jest to niższy odsetek niż w badaniach własnych, jednak pacjenci w badaniu EURODIAB byli młodszy, charakteryzowali się krótszym czasem trwania cukrzycy oraz niższą wartością HbA1c czyli parametrami, które w samym badaniu EURODIAB wymienia się jako istotne dla częstości występowania powikłania. Częstość występowania neuropatii autonomicznej układu sercowo-naczyniowego w badaniu EURODIAB oceniono na 36%. Jest to odsetek trzykrotnie wyższy niż w badaniach własnych [48]. Różnica może wynikać z zastosowanych innych kryteriów diagnostycznych: w cytowanym badaniu do rozpoznania powikłania wystarczył co najmniej jeden dodatni wynik testów prowokacyjnych, w badaniach własnych do diagnozy upoważniały co najmniej dwa dodatnie wyniki. W badaniach własnych u 1/3 pacjentów stwierdzono występowanie więcej niż jednego powikłania neurowaskularnego. Najczęstszym skojarzeniem było współwystępowanie retinopatii cukrzycowej i neuropatii obwodowej, co ma potwierdzenie w doniesieniach z literatury o silnej korelacji neuropatii z retinopatią cukrzycową [105, 106].

Udowodnionymi czynnikami ryzyka rozwoju mikroangiopatii cukrzycowej są dłuższy czas trwania choroby i gorsze wyrównanie metaboliczne [35, 48, 104, 107]. Również w badaniach własnych powikłania występowały u pacjentów starszych, z dłuższym wywiadem cukrzycy oraz gorszym jej wyrównaniem w momencie oceny.

2. Stężenie w surowicy cholesterolu HDL

W badaniach własnych mediana stężenia cholesterolu HDL dla całej grupy wynosiła 64 (54-78) mg/dl, dla kobiet i mężczyzn odpowiednio: 69 (57-84) mg/dl oraz 61 (55-81) mg/dl. Są to wartości wyższe w porównaniu ze stężeniami cholesterolu HDL w populacji ogólnej z badań Copenhagen City Heart Study oraz Copenhagen General Population Study, przeprowadzonych przez Madsen'a i współpracowników [93]. Tutaj mediany stężenia cholesterolu HDL u kobiet i mężczyzn były następujące: 52 (42-64) mg/dl oraz 67 (55-81) mg/dl. We własnej analizie największy odsetek kobiet (11%) charakteryzował się stężeniami cholesterolu HDL w zakresie 55-65 mg/dl, a mężczyzn (12%) w zakresie 45-55 mg/dl. W Zaleceniach Klinicznych PTD [1] wskazane są wartości cholesterolu HDL, dla których ryzyko występowania powikłań sercowo-naczyniowych jest niższe: HDL > 40 mg/dl u mężczyzn i HDL > 45 mg/dl u kobiet. W grupie badanej większość pacjentów spełnia te zalecenia.

Nie znaleziono różnicy w stężeniu cholesterolu HDL dla grupy bez stwierdzonych przewlekłych powikłań i z co najmniej jednym powikłaniem. Analizując poszczególne podgrupy zauważono, że pacjenci z cukrzycową chorobą nerek charakteryzowali się niższymi stężeniami cholesterolu HDL. Ta obserwacja pokrywa się z wynikami dostępnymi w literaturze: w analizie Finn Diane, badaniu Molitch i współpracowników oraz Bulum i współpracowników wykładniki uszkodzenia funkcji nerek były związane z niższym stężeniem cholesterolu HDL [97, 98, 108]. W ocenie kolejnych powikłań nie zauważono wyższych stężeń cholesterolu HDL u pacjentów wolnych od retinopatii cukrzycowej, neuropatii obwodowej, autonomicznej układu sercowo-naczyniowego oraz makroangiopatii. Ta obserwacja nie jest zgodna z cytowanymi wcześniej doniesieniami [99, 100]. Ponadto, analizując każde z powikłań z osobna, nie zauważono różnic w stężeniach cholesterolu HDL wśród kobiet, u których występowały powikłania cukrzycy w porównaniu z kobietami bez powikłań. Wśród mężczyzn dokonano podobnej obserwacji, z wyjątkiem pacjentów wolnych od cukrzycowej choroby nerek, u których stwierdzono wyższe stężenie HDL w porównaniu z pacjentami obciążonymi tym powikłaniem.

W literaturze udokumentowana jest różnica w stężeniach cholesterolu HDL wśród kobiet i mężczyzn [75, 76]. W grupie badanej przeprowadzono porównanie stężeń cholesterolu HDL pomiędzy płciami i zgodnie z wynikami dostępnych badań, zaobserwowano wyższe stężenia cholesterolu HDL u kobiet w całej grupie oraz również, gdy porównywano podgrupy z powikłaniami i bez powikłań. Z tego względu dalsze analizy zależności występowania przewlekłych powikłań prowadzono z osobna dla każdej z płci. Zachorowalność na cukrzycę typu 1 dla kobiet i mężczyzn jest porównywalna w większości populacji [5–7]. W grupie badanej kobiety nie różniły się od mężczyzn wiekiem ani czasem trwania cukrzycy. Również w zakresie częstości występowania przewlekłych powikłań nie zaobserwowano różnic między płciami.

3. Związek stężenia w surowicy cholesterolu HDL z występowaniem przewlekłych powikłań

Na podstawie doniesień o plejotropowym działaniu cholesterolu HDL: antyoksydacyjnym, przeciwzapalnym, antykoagulacyjnym, antyagregacyjnym i profibrynolitycznym [70–72] można by oczekiwać, że im wyższe jego stężenia, tym większe korzyści z funkcji ochronnych. W przedstawianych badaniach nie stwierdza się jednak ani wyższych stężeń cholesterolu HDL u pacjentów wolnych od powikłań cukrzycy, ani jednoznacznego rzadszego występowania przewlekłych powikłań u pacjentów z wyższymi stężeniami cholesterolu HDL. Brak powyższego związku może być spowodowany wadliwym funkcjonowaniem HDL i wyjaśniony teorią dysfunkcyjnego HDL. Według niej w szczególnych przypadkach cholesterol HDL traci swoje właściwości plejotropowe – zaczyna wręcz wykazywać działanie prozapalne oraz redukuje transport zwroty cholesterolu z makrofagów. Udowodniono, że ten mechanizm jest powodowany przez oksydację Apo A-I, co tworzy dysfunkcyjne cząsteczki HDL [109]. Z drugiej strony, można by się spodziewać, że u osób z niską wartością HDL jest go za mało, żeby w skuteczny sposób mógł wykazywać swoje właściwości ochronne względem rozwoju choroby sercowo-naczyniowej, jak również przewlekłych powikłań cukrzycy. Brak efektywnego działania cholesterolu HDL przy jego niskich i wysokich stężeniach prowadziłby do istnienia związków nieliniowych, o często występującym w przyrodzie kształcie krzywej U.

Istnienie zależności cholesterolu HDL z całkowitą śmiertelnością o kształcie krzywej U zauważono w obszernym badaniu 1 miliona amerykańskich weteranów [110]. Podobna zależność nieliniowa dla stężenia cholesterolu HDL i śmiertelności

została stwierdzona w brytyjskiej populacji ogólnej [111]. W kolejnym badaniu oceniającym prospektywnie prawie 100 000 osób obserwowanych w ramach Copenhagen General Population Study oraz Copenhagen City Heart Study zaobserwowano związek cholesterolu HDL ze śmiertelnością z jakiegokolwiek powodu [93]. Podobna krzywa U została stwierdzona przez ten sam zespół badaczy, którzy w obserwowanych kohortach stwierdzili nieliniowy związek cholesterolu HDL z ryzykiem wystąpienia infekcji prowadzących do hospitalizacji [112].

W związku z powyższymi doniesieniami, stwierdzeniem braku zależności liniowej oraz poszukując związku stężenia cholesterolu HDL z występowaniem przewlekłych powikłań cukrzycy, sprawdzono możliwość istnienia związków nieliniowych. Dla retinopatii cukrzycowej, neuropatii obwodowej, neuropatii autonomicznej układu sercowo-naczyniowego oraz mikroangiopatii nie wykazano związku cholesterolu HDL z występowaniem powikłań. Związek stężenia cholesterolu HDL z występowaniem cukrzycowej choroby nerek o typie krzywej U u obu płci zaobserwowano w analizie regresji kwadratowej. Analizę kontynuowano poprzez uniezależnienie od zmiennych z dobrze udokumentowanym wpływem na rozwój cukrzycowej choroby nerek tj. czas trwania cukrzycy, HbA1c, palenie, cholesterol LDL [34]. Model uwzględniający rozszerzenie o powyżej wymienione czynniki, wskazał na występowanie silnych zależności od czasu trwania cukrzycy oraz HbA1c, w zależności od płci. U kobiet stwierdzono istotny wpływ czasu trwania cukrzycy na rozwój powikłań nerkowych. Model, który najlepiej wyjaśniał zależność występowania cukrzycowej choroby nerek od stężenia cholesterolu HDL u kobiet to zależność U-kształtna, zależna liniowo od czasu trwania cukrzycy. U mężczyzn, mimo że stwierdzono zależność występowania cukrzycowej choroby nerek od stężenia cholesterolu HDL o kształcie krzywej U, po rozszerzeniu modelu o dodatkowe zmienne, zauważono istotny wpływ czasu trwania cukrzycy oraz HbA1c, co spowodowało utratę istotności czynnika kwadratowego HDL. Model, który najlepiej wyjaśniał zależność występowania cukrzycowej choroby nerek u mężczyzn zawierał zależności liniowe od czasu trwania i HbA1c.

W literaturze obecne są doniesienia o związku o kształcie krzywej U stężenia cholesterolu HDL z występowaniem przewlekłej choroby nerek w populacji ogólnej [113]. W cytowanym badaniu Heon i współpracownicy opisali zależność niskich (<30 mg/dl) jak i wysokich (≥ 60 mg/dl) stężeń cholesterolu HDL z występowaniem zwiększonego ryzyka progresji przewlekłej choroby nerek u pacjentów, którzy mimo utraty funkcji nerek nie wymagali jeszcze dializowania.

Niniejsza praca jest pierwszą, która prezentuje zależność nieliniową stężeń cholesterolu HDL z cukrzycową chorobą nerek dla pacjentów z cukrzycą typu 1. Prezentowane wyniki są zgodne z przedstawioną powyżej teorią dysfunkcyjnego HDL. Funkcja transportu wstecznego cholesterolu HDL staje się niewydolna w stanach charakteryzujących się przewlekłym zapaleniem i stresem oksydacyjnym takich jak cukrzyca typu 1 czy przewlekła choroba nerek [114]. Ponadto, w literaturze dostępne są doniesienia o istotnie zmienionym składzie i funkcji cholesterolu HDL u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, w efekcie prowadzące do utraty właściwości ochronnych, a wręcz do tworzenia toksycznych cząsteczek [115]. Można spodziewać się, że przy niskich stężeniach, cholesterol HDL nie wykazuje funkcji ochronnej przed rozwojem cukrzycowej choroby nerek. Z drugiej strony, wśród pacjentów z wysokimi stężeniami HDL stwierdza się dużą ilość cząsteczek, ale są one dysfunkcyjne. Klinikną implikacją uzyskanych wyników jest konkluzja, że zarówno wysokie jak i niskie stężenia cholesterolu HDL mogą wiązać się z częstszym występowaniem cukrzycowej choroby nerek u pacjentów z cukrzycą typu 1, jednak na ich podstawie nie można wnioskować o związku przyczynowo-skutkowym.

4. Optimum stężenia w surowicy cholesterolu HDL

W wynikach wskazano optimum stężenia cholesterolu HDL dla kobiet, wynoszące 81 mg/dl, przy którym występowanie cukrzycowej choroby nerek było najrzadsze. W pracy Heon i współpracowników najmniejsze ryzyko progresji przewlekłej choroby nerek w populacji ogólnej zaobserwowano przy stężeniach cholesterolu HDL w zakresie 30-60 mg/dl, a więc dużo niższych niż wskazane optimum w badaniach własnych. Jak wspomniano we wstępie, u pacjentów z cukrzycą typu 1 zaobserwowano wyższe stężenia cholesterolu HDL [58, 59]. Na tej podstawie można spodziewać się, że cały rozkład stężeń cholesterolu HDL w badanej populacji będzie przesunięty w kierunku wyższych wartości, w związku z czym najmniejsze ryzyko występowania cukrzycowej choroby nerek wystąpi przy wyższych niż w populacji ogólnej stężeniach HDL. Zaobserwowano również, że większość badanych kobiet charakteryzowało się stężeniem HDL niższym od wyznaczonej wartości optymalnej. Wskazanie optymalnego stężenia cholesterolu HDL daje możliwość interpretacji pomiarów profilu lipidowego u pacjentów z cukrzycą typu 1 w praktyce klinicznej i pokazuje, że dopiero dużo wyższe stężenia HDL niż w populacji ogólnej mogą świadczyć o mniejszym ryzyku wystąpienia powikłania.

5. Ograniczenia badania

Przedstawione badanie ma kilka ograniczeń. Po pierwsze, przeprowadzona analiza nie może określić czy odnotowany związek cholesterolu HDL z występowaniem cukrzycowej choroby nerek to zależność przyczynowo-skutkowa, ponieważ badanie ma charakter retrospektywny – opisuje fakt występowania powikłań, ale nie obserwuje zmian w czasie. Po drugie, badanie uwzględnia całkowite stężenie cholesterolu HDL oraz inne parametry profilu lipidowego, umożliwiając ich ocenę ilościową, jednak nie wnosi danych na temat rozmiarów, funkcji czy subklas HDL, w związku z czym nie pozwala na analizę jakościową. W badaniu skorzystano z najbardziej dostępnego markera krążącej masy cząsteczek HDL – całkowitego stężenia cholesterolu HDL. Jednocześnie, samo badanie profilu lipidowego jest tanie i szeroko dostępne. W zależności od obecności czynników ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, kontrolę profilu lipidowego u osób z cukrzycą typu 1 zaleca się z częstotliwością co 2 do 5 lat [1], dzięki czemu wartości cholesterolu pacjenta są na bieżąco dostępne, a wyniki niniejszego badania mogą być szybko i prosto przełożone na praktykę kliniczną. Kolejną niedoskonałością badania jest fakt, że pomimo dużej liczebności grupy badanej, ilość pacjentów charakteryzująca się bardzo wysokimi stężeniami cholesterolu HDL jest ograniczona, co powoduje, pomimo zachowanej istotności statystycznej, powstanie szerokich przedziałów ufności dla przebiegu zależności kwadratowej i ogranicza dopasowanie modelu w obszarze ekstremum funkcji. Pomimo tej niepewności, należy podkreślić, że statystycznie silną stroną badania jest ujęcie zależności stężenia cholesterolu HDL od występowania przewlekłych powikłań w sposób ciągły. Część badań, które przedstawiają ten związek grupują pacjentów w kwartale lub kwintyle [94, 111, 113]. Jednak, ze względu na to, że wartości stężenia cholesterolu HDL są cechami ilościowymi ciągłymi i krzywa częstości występowania cukrzycowej choroby nerek jest również ciągła, bardziej naturalne jest rozpatrywanie związku obu zmiennych w kategoriach ciągłych.

6. Podsumowanie

Podsumowując, w analizowanym materiale poszukiwano związku stężenia cholesterolu HDL z występowaniem przewlekłych powikłań cukrzycy typu 1. Nie znaleziono zależności liniowych. Stwierdzono występowanie związku nieliniowego o kształcie krzywej U pomiędzy stężeniem cholesterolu HDL a występowaniem

cukrzycowej choroby nerek u kobiet z cukrzycą typu 1. Takiej zależności nie stwierdzono dla innych powikłań. Jednocześnie określono optymalne stężenie cholesterolu HDL, przy którym występowanie cukrzycowej choroby nerek u kobiet z cukrzycą typu 1 jest najrzadsze. Wśród mężczyzn nie zaobserwowano związku pomiędzy występowaniem cukrzycowej choroby nerek a stężeniem w surowicy cholesterolu HDL. W przeprowadzonej analizie istotniejszy był wpływ czasu trwania choroby i HbA1c.

Wnioski

1. Istnieje związek nieliniowy (krzywa U) pomiędzy stężeniem cholesterolu HDL a występowaniem cukrzycowej choroby nerek u kobiet z cukrzycą typu 1.
2. Optymalne stężenie w surowicy HDL cholesterolu u kobiet z cukrzycą typu 1 jest dużo wyższe niż minimalne wartości wskazywane w celach terapeutycznych i wynosi około 80 mg/dl.
3. U mężczyzn z cukrzycą typu 1 i cukrzycową chorobą nerek związek cholesterolu HDL jest umniejszony przez wpływ czasu trwania choroby i hemoglobiny glikowanej.
4. U kobiet i mężczyzn z cukrzycą typu 1 nie stwierdzono związku między stężeniem HDL cholesterolu a występowaniem retinopatii cukrzycowej, neuropatii obwodowej, neuropatii autonomicznej i makroangiopatii.

Streszczenie w języku polskim

Wstęp

Przyczyną rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy jest hiperglikemia oraz towarzyszący jej stres oksydacyjny, glikacja białek i przewlekły proces zapalny. Cholesterol HDL (**high density lipoprotein cholesterol: HDL-C**), oprócz aktywności ateroprotekcyjnej w drodze wstecznego transportu cholesterolu, działa również poprzez mechanizmy przeciwzapalne, antykoagulacyjne, antyoksydacyjne, antyagregacyjne oraz profibrynolityczne, co mogłoby wiązać się z redukcją występowania przewlekłych powikłań cukrzycy.

Celem rozprawy doktorskiej była ocena związku stężenia w surowicy HDL-C z występowaniem przewlekłych powikłań u osób z cukrzycą typu 1 (DM 1). Analiza dotyczyła każdego z powikłań: cukrzycowej choroby nerek, retinopatii cukrzycowej, neuropatii obwodowej, neuropatii autonomicznej układu sercowo-naczyniowego i makroangiopatii z osobna, z uwzględnieniem płci. Ponadto, badanie miało na celu określenie optymalnego stężenia HDL-C, przy którym ryzyko występowania powikłań byłoby najmniejsze.

Material i metody

Do badania zakwalifikowano 1113 pacjentów z rozpoznaną DM 1 hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w latach 2010-2016. Retrospektywnie analizowano dane kliniczne. Oceniano: wartość hemoglobiny glikowanej (HbA1c), stężenie w surowicy HDL-C, cholesterolu LDL, cholesterolu całkowitego oraz trójglicerydów. Oceniono występowanie przewlekłych powikłań cukrzycy.

Wyniki

W grupie 555 mężczyzn i 558 kobiet z DM 1 mediana wieku wynosiła 39 (IQR: 31-50) lat, czas trwania cukrzycy 21 (15-30) lat. Mediana stężenia HDL-C wynosiła 64 (54-78) mg/dl, cholesterolu LDL 108 (87-134) mg/dl, cholesterolu całkowitego 189 (165-216) mg/dl i trójglicerydów 91 (71-122) mg/dl, mediana HbA1c wynosiła 7.9 (7.1-8.9) %. Występowanie retinopatii cukrzycowej stwierdzono u 677 (61%) osób, neuropatii obwodowej u 391 (35%), cukrzycowej choroby nerek u 259 (23%),

neuropatii autonomicznej układu sercowo-naczyniowego u 129 (12%), a mikroangiopatii u 50 (4%) osób.

Nie znaleziono różnic w stężeniu HDL-C między grupą z obecnymi przewlekłymi powikłaniami oraz grupą wolną od powikłań, ani gdy analizowano każde z powikłań z osobna, z wyjątkiem cukrzycowej choroby nerek. Pacjenci wolni od tego powikłania charakteryzowali się wyższym stężeniem HDL-C: 65 (54-79) vs 61(50-76) mg/dl, $p=0,007$. W całej grupie stwierdzono wyższe stężenia HDL-C u kobiet niż u mężczyzn: 69 (57-84) vs 61(51-73) mg/dl, $p<0,001$. W analizie regresji logistycznej liniowej oraz kwadratowej nie znaleziono związku cholesterolu HDL z występowaniem przewlekłych powikłań ani u kobiet, ani u mężczyzn, z wyjątkiem cukrzycowej choroby nerek. U kobiet związek stężenia HDL-C z występowaniem cukrzycowej choroby nerek najlepiej wyjaśniał model regresji logistycznej kwadratowej ($p_M<0,001$), ($p_{HDL^2}=0,011$) o charakterze krzywej U, niezależny od czasu trwania cukrzycy ($p_{\text{czas trwania}}<0,001$). Optimum stężenia HDL-C, przy którym ryzyko występowania cukrzycowej choroby nerek u kobiet było najmniejsze wynosiło 81,4 mg/dl. U mężczyzn, występowanie cukrzycowej choroby nerek najlepiej wyjaśniał model regresji logistycznej kwadratowej ($p_M<0,001$) niezależny od czasu trwania cukrzycy ($p_{\text{czas trwania}}<0,001$) oraz HbA1c ($p_{HbA1c}<0,001$), w którym jednak współczynnik kwadratowy HDL nie był istotny statystycznie ($p_{HDL^2}=0,065$).

Wnioski

Na podstawie przeprowadzonych badań można wnioskować, że istnieje związek nieliniowy o kształcie krzywej U pomiędzy stężeniem HDL-C a występowaniem cukrzycowej choroby nerek u kobiet z DM 1, a optymalne stężenie HDL-C, przy którym występowanie powikłania jest najrzadsze wynosi około 80 mg/dl. U mężczyzn z DM 1 i cukrzycową chorobą nerek nie obserwuje się powyższego związku, a występowanie powikłania zależy istotnie od czasu trwania cukrzycy i hemoglobiny glikowanej. Nie stwierdza się również związku między stężeniem HDL-C a występowaniem retinopatii cukrzycowej, neuropatii obwodowej, neuropatii autonomicznej układu-sercowo naczyniowego i makroangiopatii.

Streszczenie w języku angielskim

Introduction and aims

Hyperglycaemia and the resulting oxidative stress, protein glycation and chronic inflammation are the main cause of chronic complications of diabetes.

HDL cholesterol (high density lipoprotein cholesterol: HDL-C) with its atheroprotective properties attributed to reverse cholesterol transport, and its anti-inflammatory, anticoagulative, antioxidative, antiaggregative and profibrinolytic actions, could reduce the development of chronic complications of diabetes.

The aim of the thesis is to assess the relationship between HDL-C and prevalence of chronic diabetes complications in people with type 1 diabetes (DM 1). Each of the following complications was analysed individually, and separately in men and women: diabetic kidney disease (DKD), diabetic retinopathy, peripheral neuropathy, cardiac autonomic neuropathy and macroangiopathy.

Another aim of the study was to determine the optimal HDL-C concentration at which the incidence of chronic complications is the lowest.

Material and methods

A group of 1113 patients diagnosed with DM 1 admitted to the Department of Internal Medicine and Diabetology at Poznan University of Medical Sciences between 2010 and 2016 was studied. The following data was assessed retrospectively: glycated hemoglobin (HbA1c), HDL-C, LDL, total cholesterol and triglycerides concentration. Prevalence of chronic diabetes complications was assessed.

Results

In a group of 555 men and 558 women with DM 1 the median age was 39 (IQR: 31-50) years, diabetes duration 21 (15-30) years. Median HDL-C concentration was 64 (54-78) mg/dl, LDL cholesterol 108 (87-134) mg/dl, total cholesterol 189 (165-216) mg/dl and triglycerides 91 (71-122) mg/dl. Median HbA1c was 7.9 (7.1-8.9)%. Diabetic retinopathy was diagnosed in 677 (61%) patients, peripheral neuropathy in 391 (35%), DKD in 259 (23%), cardiac autonomic neuropathy in 129 (12%), and macroangiopathy in 50 (4%) patients.

No differences between HDL-C concentrations were found between groups with and without chronic diabetes complications, with the exception of DKD. Patients free of this complication were characterized by higher HDL-C levels: 65 (54-79) vs 61(50-76) mg/dl, $p=0,007$. In the whole group, men had higher HDL-C concentrations than women: 69 (57-84) vs 61(51-73) mg/dl, $p<0,001$. In linear and square logistic regression analysis, no association between HDL-C and prevalence of chronic diabetes complications was found, with the exception of DKD. In women, association between HDL-C and DKD prevalence was best explained by logistic square U-shaped regression model ($p_M<0,001$), ($p_{HDL^2}=0,011$) adjusted for diabetes duration ($p_{diabetes\ duration}<0,001$). The Optimal HDL-C concentration at which the prevalence of DKD in women was the lowest was 81,4 mg/dl. In men, the prevalence of DKD was best explained by logistic square regression model ($p_M<0,001$), adjusted for diabetes duration ($p_{diabetes\ duration}<0,001$) and HbA1c ($p_{HbA1c}<0,001$). However, quadratic term was not statistically significant ($p_{HDL^2}=0,065$).

Conclusion

Based on the study, it can be assumed that there is a non-linear, U-shaped relationship between HDL-C and DKD prevalence in women with DM 1. The optimal HDL-C at which the prevalence of DKD is the lowest is around 80 mg/dl. In men with DM 1 and DKD there is not a similar relationship, and the prevalence of DKD depends on diabetes duration and HbA1c. There is no association between HDL-C and prevalence of diabetic retinopathy, peripheral neuropathy, cardiac autonomic neuropathy and macroangiopathy.

Literatura

1. Araszkievicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Budzyński A, et al (2019) 2019 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clin Diabetol* 8(1):1–95.
2. (2018) National Diabetes Statistics Report | Data & Statistics | Diabetes | CDC. <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics/statistics-report.html>.
3. Na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia o liczbie pacjentów otrzymujących leki hipoglikemizujące w 2013r.
4. You W-P, Henneberg M (2016) Type 1 diabetes prevalence increasing globally and regionally: the role of natural selection and life expectancy at birth. *BMJ Open Diabetes Res Care* 4(1):e000161.
5. Jarosz-Chobot P, Polanska J, Szadkowska A, et al (2011) Rapid increase in the incidence of type 1 diabetes in Polish children from 1989 to 2004, and predictions for 2010 to 2025. *Diabetologia* 54(3):508–515.
6. Szalecki M, Wysocka-Mincewicz M, Ramotowska A, et al (2018) Epidemiology of type 1 diabetes in Polish children: A multicentre cohort study. *Diabetes Metab Res Rev* 34(2):e2962.
7. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, et al (2018) Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989–2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia*.
8. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al (2019) An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*.
9. American Diabetes Association (2010) Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 33(Supplement_1):S62–S69.
10. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. (1993) *N Engl J Med* 329(14):977–986.
11. Control D, Interventions CT of D, Group CR, others (2003) Intensive diabetes therapy and carotid intima–media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 348(23):2294
12. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial. (1995) *Arch Ophthalmol Chic Ill* 113(1):36–51.
13. Progression of Retinopathy with Intensive versus Conventional Treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. (1995) *Ophthalmology* 102(4):647–661.
14. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. (1995) *Kidney Int* 47(6):1703–1720.

15. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. (1995) *Ann Intern Med* 122(8):561–568.
16. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). (1998) *Diabetologia* 41(4):416–423
17. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the diabetes control and complications trial - - 1995 - *Annals of Neurology* - Wiley Online Library.
18. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, et al (2006) The Effect of Intensive Glycemic Treatment on Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetic Participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes* 55(12):3556–3565.
19. Araszkiwicz A, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Trepinska M, Wierusz-Wysocka B (2008) Knowledge after five-day teaching program in intensive insulin therapy performed at the onset of type 1 diabetes influence the development of late diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract* 81(1):61–67.
20. Araszkiwicz A, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Pilacinski S, Naskret D, Uruska A, Wierusz-Wysocka B (2014) Baseline diabetic knowledge after 5-day teaching program is an independent predictor of subclinical macroangiopathy in patients with type 1 diabetes (Poznan Prospective Study). *Adv Med Sci* 59(2):240–244.
21. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al (2019) Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 42(8):1593–1603.
22. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al (2019) Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care* 42(3):400–405.
23. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, et al (2004) Retinopathy in Diabetes. *Diabetes Care* 27(suppl 1):s84–s87.
24. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, et al (2005) Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 28(1):164–176.
25. Cameron NE, Eaton SEM, Cotter MA, Tesfaye S (2001) Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 44(11):1973–1988.
26. Duh EJ, Sun JK, Stitt AW Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight* 2(14).
27. Zhang X, Saaddine JB, Chou C-F, et al (2010) Prevalence of Diabetic Retinopathy in the United States, 2005–2008. *JAMA J Am Med Assoc* 304(6):649–656.
28. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A (2004) Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye Lond Engl* 18(10):963–983.

29. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T (1983) Diabetic nephropathy in Type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia* 25(6):496–501
30. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, et al (2013) US Renal Data System 2012 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 61(1 Suppl 1):A7, e1-476.
31. Rabkin R (2003) Diabetic nephropathy. *Clin Cornerstone* 5(2):1–11.
32. Stanton RC (2014) Clinical Challenges in Diagnosis and Management of Diabetic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 63(2):S3–S21.
33. Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A, et al (1998) Incidence of cardiovascular disease in Type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia* 41(7):784–790.
34. Marshall SM (2012) Diabetic nephropathy in type 1 diabetes: has the outlook improved since the 1980s? *Diabetologia* 55(9):2301–2306.
35. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, et al (1996) Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 39(11):1377–1384.
36. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, et al (2010) Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care* 33(10):2285–2293.
37. Harrington J, Peña AS, Gent R, Hirte C, Couper J (2010) Aortic Intima Media Thickness is an Early Marker of Atherosclerosis in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Pediatr* 156(2):237–241.
38. Larsen J, Brekke M, Sandvik L, Arnesen H, Hanssen KF, Dahl-Jorgensen K (2002) Silent Coronary Atheromatosis in Type 1 Diabetic Patients and Its Relation to Long-Term Glycemic Control. *Diabetes* 51(8):2637–2641.
39. Deckert T, Poulsen JE, Larsen M (1978) Prognosis of diabetics with diabetes onset before the age of thirty-one. II. Factors influencing the prognosis. *Diabetologia* 14(6):371–377
40. Dorman JS, Laporte RE, Kuller LH, et al (1984) The Pittsburgh Insulin-dependent Diabetes Mellitus (IDDM) Morbidity and Mortality Study: Mortality Results. *Diabetes* 33(3):271–276.
41. Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, Raleigh VS, Lawrenson RA, Colhoun HM (2006) High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the UK: a cohort study using the general practice research database. *Diabetes Care* 29(4):798–804
42. Doria A (2010) Genetics of Diabetes Complications. *Curr Diab Rep* 10(6):467–475.
43. Sandholm N, Van Zuydam N, Ahlqvist E, et al (2017) The Genetic Landscape of Renal Complications in Type 1 Diabetes. *J Am Soc Nephrol JASN* 28(2):557–574.
44. Rask-Madsen C, King GL (2013) Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors. *Cell Metab* 17(1):20–33.

45. Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL (2011) Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol* 7(10):573–583.
46. Orchard TJ, Costacou T, Kretowski A, Nesto RW (2006) Type 1 Diabetes and Coronary Artery Disease. *Diabetes Care* 29(11):2528–2538.
47. Leiden HA van, Dekker JM, Moll AC, et al (2002) Blood Pressure, Lipids, and Obesity Are Associated With Retinopathy: The Hoorn Study. *Diabetes Care* 25(8):1320–1325.
48. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, et al (2002) Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 19(11):900–909.
49. Chaturvedi N, Stephenson JM, Fuller JH (1995) The relationship between smoking and microvascular complications in the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetes Care* 18(6):785–792.
50. Moy CS, LaPorte RE, Dorman JS, et al (1990) Insulin-dependent diabetes mellitus mortality. The risk of cigarette smoking. *Circulation* 82(1):37–43.
51. Michael Pittilo R (2000) Cigarette smoking, endothelial injury and cardiovascular disease. *Int J Exp Pathol* 81(4):219–230.
52. Soulimane S, Simon D, Herman WH, et al (2014) HbA1c, fasting and 2 h plasma glucose in current, ex- and never-smokers: a meta-analysis. *Diabetologia* 57(1):30–39.
53. Clair C, Bitton A, Meigs JB, Rigotti NA (2011) Relationships of cotinine and self-reported cigarette smoking with hemoglobin A1c in the U.S.: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2008. *Diabetes Care* 34(10):2250–2255.
54. Michael Pittilo R (2000) Cigarette smoking, endothelial injury and cardiovascular disease. *Int J Exp Pathol* 81(4):219–230
55. Ford ES, Mokdad AH, Gregg EW (2004) Trends in cigarette smoking among US adults with diabetes: findings from the Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Prev Med* 39(6):1238–1242.
56. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes—2019 | *Diabetes Care*. https://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S1.
57. Braffett BH, Rice MM, Young HA, Lachin JM (2019) Mediation of the association of smoking and microvascular complications by glycemic control in type 1 diabetes. *PLoS One* 14(1):e0210367.
58. Nikkilä EA, Hormila P (1978) Serum Lipids and Lipoproteins in Insulin-treated Diabetes: Demonstration of Increased High Density Lipoprotein Concentrations. *Diabetes* 27(11):1078–1086.
59. Fukui T, Hirano T (2012) High-density lipoprotein subspecies between patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes without/with intensive insulin therapy. *Endocr J* 59(7):561–569.
60. Mattock MB, Cronin N, Cavallo-Perin P, Idzior-Walus B, et al (2001) Plasma lipids and urinary albumin excretion rate in Type 1 diabetes mellitus: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 18(1):59–67

61. Thomas MC, Rosengård-Bärlund M, Mills V, et al (2006) Serum lipids and the progression of nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 29(2):317–322.
62. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, Kaaks R, et al (2012) Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis. *Arch Intern Med* 172(17):1285–1295
63. Sanchis-Gomar F, Santos-Lozano A, Garatachea N, et al (2015) My patient wants to perform strenuous endurance exercise. What's the right advice? *Int J Cardiol* 197:248–253.
64. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al (2016) Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 39(11):2065–2079.
65. Alonzi T, Mancone C, Amicone L, Tripodi M (2008) Elucidation of lipoprotein particles structure by proteomic analysis. *Expert Rev Proteomics* 5(1):91–104.
66. Murray RK BD, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA (2009) Botham KM MP. *Lipid Transport & Storage*. Harper's Illustrated Biochemistry., 28th ed. New York McGraw-Hill
67. Barter P, Kastelein J, Nunn A, Hobbs R, Future Forum Editorial Board (2003) High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions. *Atherosclerosis* 168(2):195–211
68. Kontush A, Lhomme M, Chapman MJ (2013) Unraveling the complexities of the HDL lipidome. *J Lipid Res* 54(11):2950–2963.
69. Costacou T, Evans RW, Orchard TJ (2011) High-density lipoprotein cholesterol in diabetes: Is higher always better? *J Clin Lipidol* 5(5):387–394.
70. deGoma EM, deGoma RL, Rader DJ (2008) Beyond High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels. *J Am Coll Cardiol* 51(23):2199–2211.
71. Kulizskiewicz-Janus M, Mohamed AS, Abod N (2006) Biologia lipoproteiny HDL i jej przeciwmiażdżycowe działanie The biology of HDL lipoprotein and its antisclerotic activity. *J Cover* 60:307–315
72. Farbstein D, Levy AP (2012) HDL dysfunction in diabetes: causes and possible treatments. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 10(3):353–361.
73. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR (1977) High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: The Framingham study. *Am J Med* 62(5):707–714.
74. Taskinen MR (1987) Lipoprotein lipase in diabetes. *Diabetes Metab Rev* 3(2):551–570
75. Johnson JL, Slentz CA, Duscha BD, et al (2004) Gender and racial differences in lipoprotein subclass distributions: the STRRIDE study. *Atherosclerosis* 176(2):371–377.
76. Freedman DS (2004) Sex and Age Differences in Lipoprotein Subclasses Measured by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: The Framingham Study. *Clin Chem* 50(7):1189–1200.

77. Davis CE, Williams DH, Oganov RG, et al (1996) Sex Difference in High Density Lipoprotein Cholesterol in Six Countries. *Am J Epidemiol* 143(11):1100–1106.
78. Wang X, Magkos F, Mittendorfer B (2011) Sex Differences in Lipid and Lipoprotein Metabolism: It's Not Just about Sex Hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 96(4):885–893.
79. Badeau RM, Metso J, Wähälä K, Tikkanen MJ, Jauhiainen M (2009) Human macrophage cholesterol efflux potential is enhanced by HDL-associated 17 β -estradiol fatty acyl esters. *J Steroid Biochem Mol Biol* 116(1):44–49.
80. Badeau RM, Metso J, Kovanen PT, Lee-Rueckert M, Tikkanen MJ, Jauhiainen M (2013) The impact of gender and serum estradiol levels on HDL-mediated reverse cholesterol transport. *Eur J Clin Invest* 43(4):317–323.
81. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al (2016) 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 37(29):2315–2381.
82. Ferranti SD de, Boer IH de, Fonseca V, et al (2014) Type 1 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 37(10):2843–2863.
83. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Haynes R, Jiang L, et al (2013) HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J* 34(17):1279–1291.
84. The HPS2-THRIVE Collaborative Group (2014) Effects of Extended-Release Niacin with Laropiprant in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 371(3):203–212.
85. Berthou L, Duverger N, Emmanuel F, et al (1996) Opposite regulation of human versus mouse apolipoprotein AI by fibrates in human apolipoprotein AI transgenic mice. *J Clin Invest* 97(11):2408–2416
86. Vu-Dac N, Schoonjans K, Kosykh V, et al (1995) Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor. *J Clin Invest* 96(2):741–750
87. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study (2000) Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation* 102(1):21–27
88. Goldenberg I, Benderly M, Goldbourt U, BIP Study Group (2008) Secondary prevention with bezafibrate therapy for the treatment of dyslipidemia: an extended follow-up of the BIP trial. *J Am Coll Cardiol* 51(4):459–465.
89. The HPS3/TIMI55–REVEAL Collaborative Group (2017) Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med* 377(13):1217–1227.
90. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al (2012) Effects of Dalcetrapib in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 367(22):2089–2099.

91. Bots ML, Visseren FL, Evans GW, et al (2007) Torcetrapib and carotid intima-media thickness in mixed dyslipidaemia (RADIANCE 2 study): a randomised, double-blind trial. *The Lancet* 370(9582):153–160.
92. Asztalos BF, Tani M, Schaefer EJ (2011) Metabolic and functional relevance of HDL subspecies. *Curr Opin Lipidol* 22(3):176–185.
93. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG (2017) Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J* 38(32):2478–2486.
94. Mazidi M, Mikhailidis DP, Banach M (2018) Associations between risk of overall mortality, cause-specific mortality and level of inflammatory factors with extremely low and high high-density lipoprotein cholesterol levels among American adults. *Int J Cardiol* 0(0).
95. Wilkins JT, Ning H, Stone NJ, et al (2014) Coronary heart disease risks associated with high levels of HDL cholesterol. *J Am Heart Assoc* 3(2):e000519.
96. Lyons TJ (2004) Diabetic Retinopathy and Serum Lipoprotein Subclasses in the DCCT/EDIC Cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45(3):910–918.
97. Tolonen N, Forsblom C, Thorn L, et al (2007) Relationship between lipid profiles and kidney function in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 51(1):12–20.
98. Molitch ME, Rupp D, Carnethon M (2006) Higher levels of HDL cholesterol are associated with a decreased likelihood of albuminuria in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Care* 29(1):78–82
99. Wierusz-Wysocka B, Zozulinska DA, Araszkiwicz A, Pisarczyk-Wiza D (2006) Higher levels of HDL cholesterol are associated with a decreased likelihood of albuminuria in patients with long-standing type 1 diabetes: Response to Molitch et al. *Diabetes Care* 29(5):1176–1177
100. Pinto CS, Lana JM, Gabbay MA, de Sa JR, Dib SA (2014) HDL cholesterol levels and weight are the main determinants of subclinical atherosclerosis in the young with type 1 diabetes and suitable glycaemic control. *Diab Vasc Dis Res* 11(2):125–128
101. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Prakt* 3(A):1–82
102. Lind JT, Mehlum H (2010) With or Without U? The Appropriate Test for a U-Shaped Relationship. *Oxf Bull Econ Stat* 72(1):109–118.
103. Vergès B (2009) Lipid disorders in type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 35(5):353–360.
104. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, et al (2009) Modern-Day Clinical Course of Type 1 Diabetes Mellitus After 30 Years' Duration. *Arch Intern Med* 169(14):1307–1316.
105. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, et al (1989) Epidemiological Correlates of Diabetic Neuropathy: Report From Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes* 38(11):1456–1461.
106. Tesfaye S, Malik R, Ward JD (1994) Vascular factors in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 37(9):847–854

107. Karamanos B, Porta M, Songini M, et al (2000) Different risk factors of microangiopathy in patients with type I diabetes mellitus of short versus long duration. The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 43(3):348–355
108. Bulum T, Kolarić B, Duvnjak L (2013) Lower levels of total HDL and HDL3 cholesterol are associated with albuminuria in normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *J Endocrinol Invest* 36(8):574–578
109. Rosenson RS, Brewer Jr HB, Ansell BJ, et al (2016) Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 13(1):48–60.
110. Bowe B, Xie Y, Xian H, Balasubramanian S, Zayed MA, Al-Aly Z (2016) High Density Lipoprotein Cholesterol and the Risk of All-Cause Mortality among U.S. Veterans. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 11(10):1784–1793.
111. Hamer M, O’Donovan G, Stamatakis E (2018) High-Density Lipoprotein Cholesterol and Mortality: Too Much of a Good Thing? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 38(3):669–672.
112. Madsen CM, Varbo A, Tybjaerg-Hansen A, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG (2018) U-shaped relationship of HDL and risk of infectious disease: two prospective population-based cohort studies. *Eur Heart J* 39(14):1181–1190.
113. Nam Ki Heon, Chang Tae Ik, Joo Young Su, et al (2019) Association Between Serum High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Progression of Chronic Kidney Disease: Results From the KNOW-CKD. *J Am Heart Assoc* 8(6):e011162.
114. Chang TI, Streja E, Moradi H (2017) Could high-density lipoprotein cholesterol predict increased cardiovascular risk? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 24(2):140–147.
115. Kronenberg F (2018) HDL in CKD—The Devil Is in the Detail. *J Am Soc Nephrol* 29(5):1356–1371.

Aneks

1. Zgoda Komisji Bioetycznej



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIwersytecie Medycznym
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Collegium Maius
ul. Fredry 10
61-701Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51
fax. (+48 61) 854 61 07
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 313/17

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarzy i lekarzy dentysty (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 480); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2008 Nr 45, poz. 271 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010r. nr 222 poz. 1453, z późn. zm.); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010r. nr 107 poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1290); Ustawa z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. 2011 nr 82 poz. 451); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 489); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 491); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznym z Udziałem Ludzi oraz przepisy ICH GCP.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 02 marca 2017 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownik projektu: prof. dr hab. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz

Miejsce prowadzenia badań:

**Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu**

Główny badacz: lek. med. Agata Grzelka

Członkowie zespołu

**badawczego: tech. Agnieszka Przybylska
dr Aleksandra Uruska**

Temat badań:

„Ocena związku stężenia w surowicy cholesterolu HDL z występowaniem przewlekłych powikłań u osób z cukrzycą typu 1”.



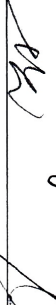











Komisja podjęła Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu zmian wprowadzonych do protokołu powyższego badania, polegających na zmianie tematu badawczego z „Ocena związku stężenia HDL cholesterolu z występowaniem przewlekłych powikłań u pacjentów z cukrzycą typu 1” na powyższy, zgodnie z Aneks nr 1 z dnia 02.03.2017r. do Uchwały Komisji Bioetycznej nr 465/15 z dnia 06.05.2015r.

Metodyka pozostaje bez zmian.

Przewodniczący Komisji

prof. zw. dr hab. med. Paweł Chęciński

Podpisy członków Komisji Bioetycznej podejmujących Uchwałę nr 3/2017 z dnia 02.03.2017r.

Lp.	Imię i Nazwisko	Specjalność	Miejsce Pracy	Podpis
1.	Przewodniczący Komisji prof. dr hab. Paweł Chęciński	chirurgia ogólna, naczyniowa i angiologia	Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej oraz Angiologii UMP, ZOZ MSWiA, ul. Dojazd 34, 60-631 Poznań.	
2.	Z-ca Przewodniczącego Komisji prof. dr hab. Janusz Wiśniewski	filozof	Wydział Nauk Politycznych i Dziennikarstwa UAM, ul. Umultowska 89A, 61-614 Poznań.	
3.	prof. dr hab. Zygmunt Adamski	dermatologia i wenerologia	Katedra i Klinika Dermatologii UMP, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań	
4.	dr Krystyna Babiak	prawnik	Kancelaria Rady Prawnego, dr Krystyna Babiak, ul. Czartoria 1/2, 61-102 Poznań.	
5.	prof. dr hab. Maciej Krawczyński	genetyka kliniczna, okulistyka	Katedra i Zakład Genetyki Medycznej UMP, ul. Rokietnicka 8, 60-806 Poznań.	
6.	mgr Jolanta Łojko-Kołodziejczak	pielęgniarka	Pielęgniarka Oddziałowa Izby Przyjęć Pediatrii Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera UMP, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań.	
7.	mgr Krystyna Malinger	farmaceuta	Apteka Ginekologiczno-Polożniczego Szpitala Klinicznego UMP, ul. Polna 33, 60-535 Poznań.	
8.	prof. dr hab. Andrzej Marszałek	patomorfologia	Katedra i Zakład Patologii i Profilaktyki Nowotworów UMP, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań.	
9.	prof. dr hab. Maciej Owecki	choroby wewnętrzne, endokrynologia	Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych UMP, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań.	
10.	prof. dr hab. Wojciech Służewski	pediatria, neurologia dziecięca, choroby zakaźne	Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej UMP, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań.	
11.	prof. dr hab. Robert Spaczyński	ginekologia i położnictwo	Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu UMP, ul. Polna 33, 60-535 Poznań.	
12.	dr med. Piotr Tomczak	onkologia kliniczna, radioterapia	Klinika Onkologii UMP, ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań.	
13.	prof. dr hab. Joanna Twarowska-Hauser	psychiatria	Klinika Psychiatrii Dorosłych, Zakład Genetyki w Psychiatrii UMP, ul. Rokietnicka 8, 60-806 Poznań.	
14.	ks. prof. dr hab. Jerzy Troska	teologia, etyka	Wydział Teologiczny UAM, ul. Wieżowa 2/4, 61-111 Poznań.	
15.	prof. dr hab. Henryk Wysocki	choroby wewnętrzne, kardiologia	Wysza Szkoła Pedagogiki i Administracji im. Mieszka I w Poznaniu, ul. Bułgarska 55, 60-320 Poznań.	