

**Chronische, subklinische Entzündung:
Bedeutung für Atherosklerose,
Insulinresistenz und Typ 2 Diabetes**

OA Univ. Doz. Dr. Andreas Festa

1. Med., Rudolfstiftung, Wien

festa@magnet.at

Chronische, subklinische Entzündung: Bedeutung für Atherosklerose, Insulinresistenz und Typ 2 Diabetes

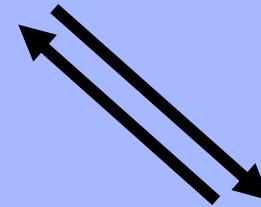
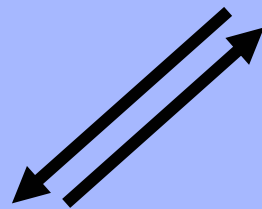
- Akut-Phase-Proteine
 - C-reaktives Protein (CRP)
- Serumspiegel im “oberen Normbereich”
 - CRP: 2-10 mg/L (0.2-1.0 mg/dL)
- CRP
 - Serumspiegel = Syntheserate
 - Hochsensitive, kommerzielle (Immuno-) Assays
 - Studien

Chronische, subklinische Entzündung: Bedeutung für Atherosklerose, Insulinresistenz und Typ 2 Diabetes

- Chronische, subklinische Entzündung und Atherosklerose
- Chronische, subklinische Entzündung und Typ 2 Diabetes
 - Insulinresistenz (Querschnitt)
 - Inzidenter Diabetes (longitudinal)

The interrelationship between inflammation, insulin resistance, and atherosclerosis

Inflammation



**Insulin resistance,
Type-2 diabetes**

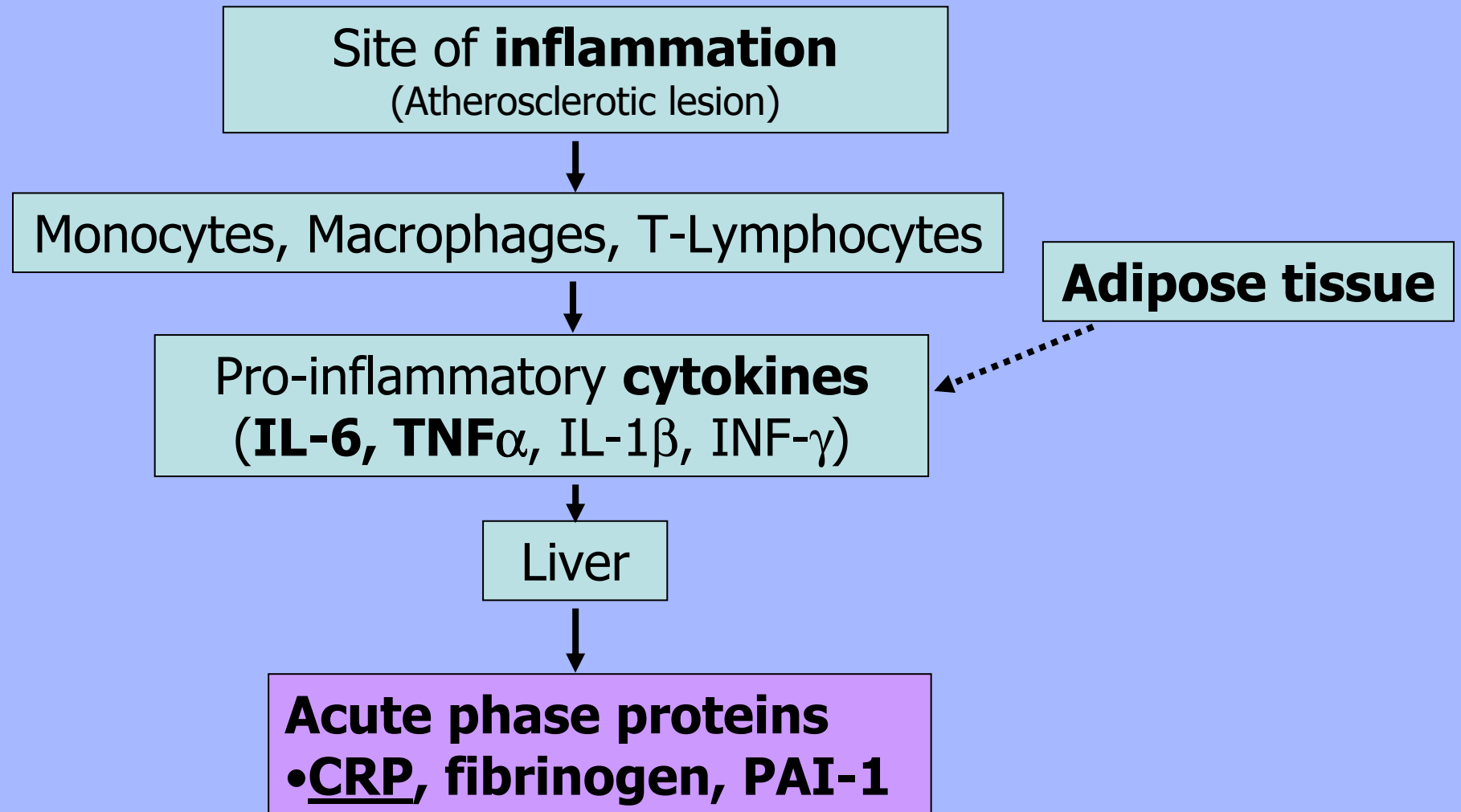


ATHEROSCLEROSIS



**The unsolved clinical problem
of type 2 diabetes**

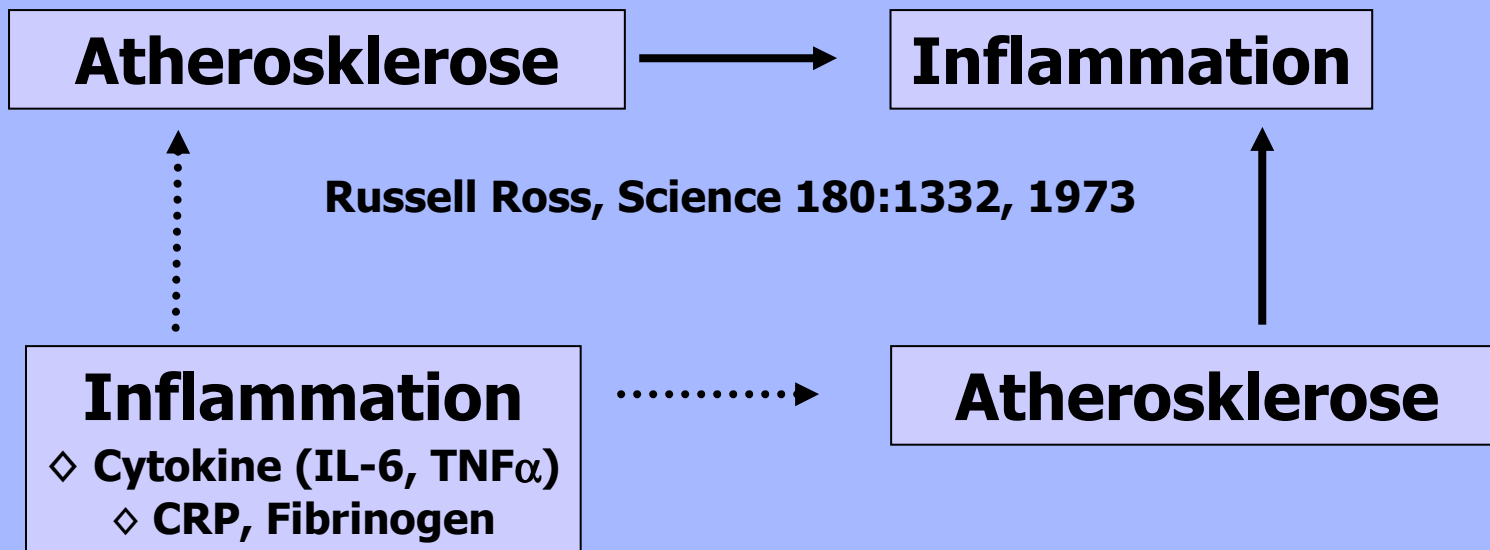
The acute phase response



Der Zusammenhang zwischen Atherosklerose und Entzündung

Ursache

Wirkung



Experimentelle Daten

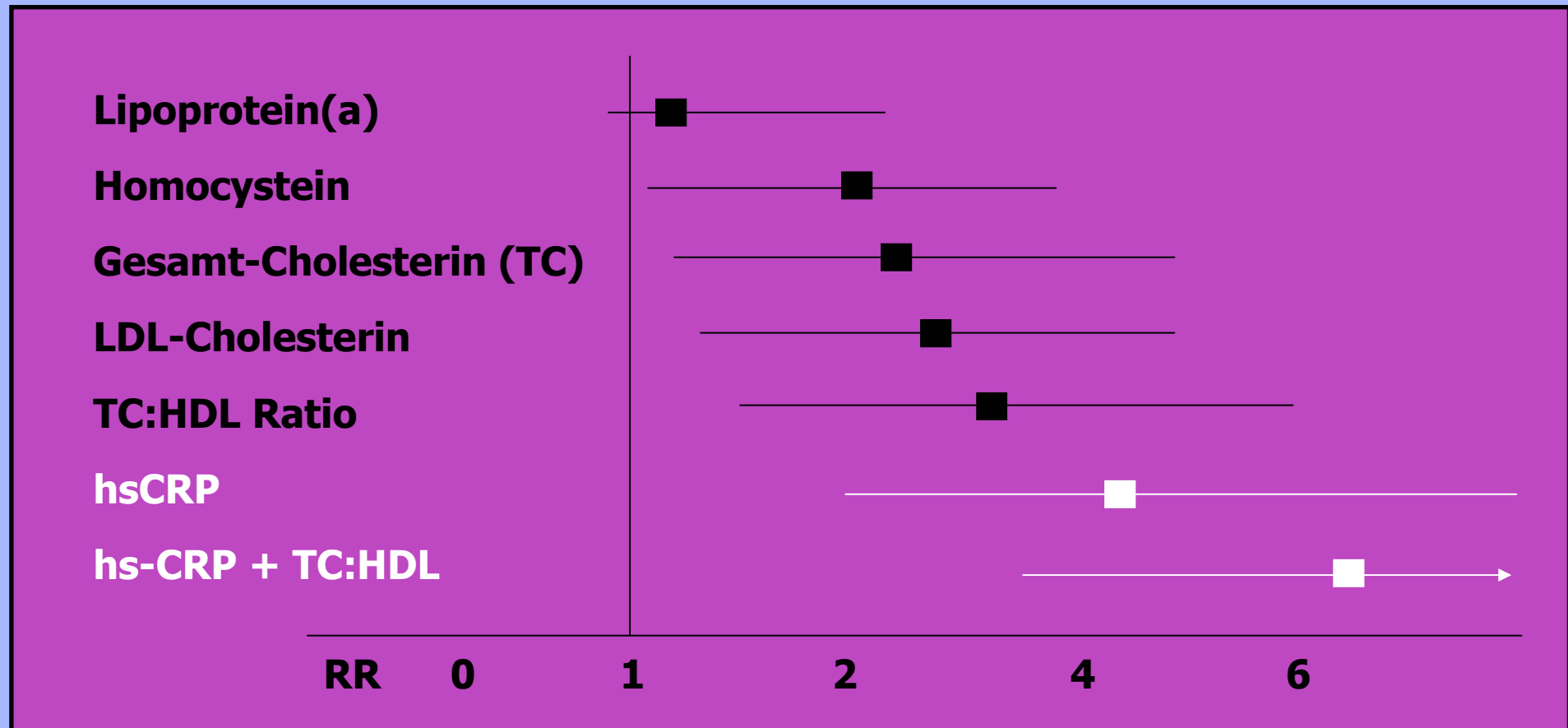
- **Interleukin-6**
 - beeinflusst Plaquestabilität und -proliferation
 - führt zu Atherosklerose bei Mäusen
- **CRP**
 - bindet an Lipoproteine und fördert deren Aggregation
 - stimuliert *tissue-factor*
 - aktiviert das Komplementsystem
 - wird von Monozyten exprimiert und fördert deren *Recruitment*
 - induziert die Expression von Adhäsionsmolekülen und Chemokinen

CRP und IL-6* als Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen

PROSPEKTIVE STUDIEN

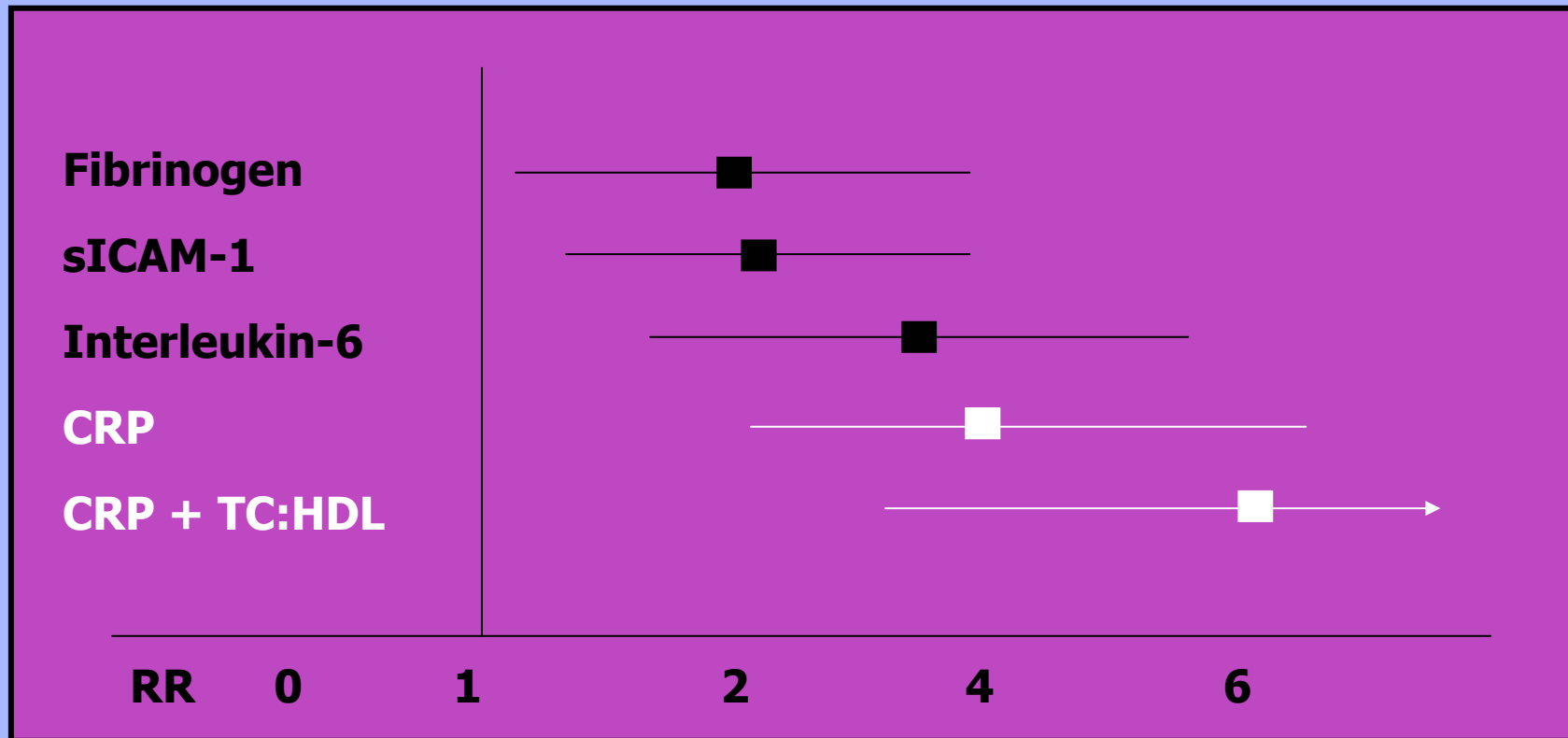
<u>Autor (Journal, Jahr)</u>	<u>n</u>	<u>Zeitraum (Jahre)</u>	<u>klinischer Endpunkt</u>
Thompson (NEJM, 95)	3043	2	akute KHK Komplikationen
Kuller (Am J Epid, 96)	737	-17	KHK Mortalität
Haverkate (Lancet, 97)	2121	2	koronare Ereignisse
Tracy (ATVB, 97)	292	2.4	kardiovaskuläre Ereignisse
Ridker (NEJM, 97)	1086	6	Myokardinfarkt, Schlaganfall
Ridker (Circulation, 97)	617	9	erster Myokardinfarkt
Ridker (Circulation, 97)	366	3	kardiovaskuläre Ereignisse
Ridker (Circulation, 98)	882	5	KHK-Rezidive
Morrow (JACC, 98)	437	14d	Mortalität
König (Circulation, 99)	936	8	erstes KHK Ereignis
Biasucci (Circulation, 99)	53	1	Rezidiv einer instabilen Ap
Muir (Stroke, 99)	228	2.6	Mortalität
*Ridker (NEJM, 00)	28263	3	kardiovaskuläre Ereignisse
*Ridker (Circulation, 00)	14916	6	Myokardinfarkt

Direkter Vergleich kardiovaskulärer Risikofaktoren Relatives Risiko (RR) kardiovaskulärer Ereignisse (erste vs. vierte Quartile) bei gesunden Frauen



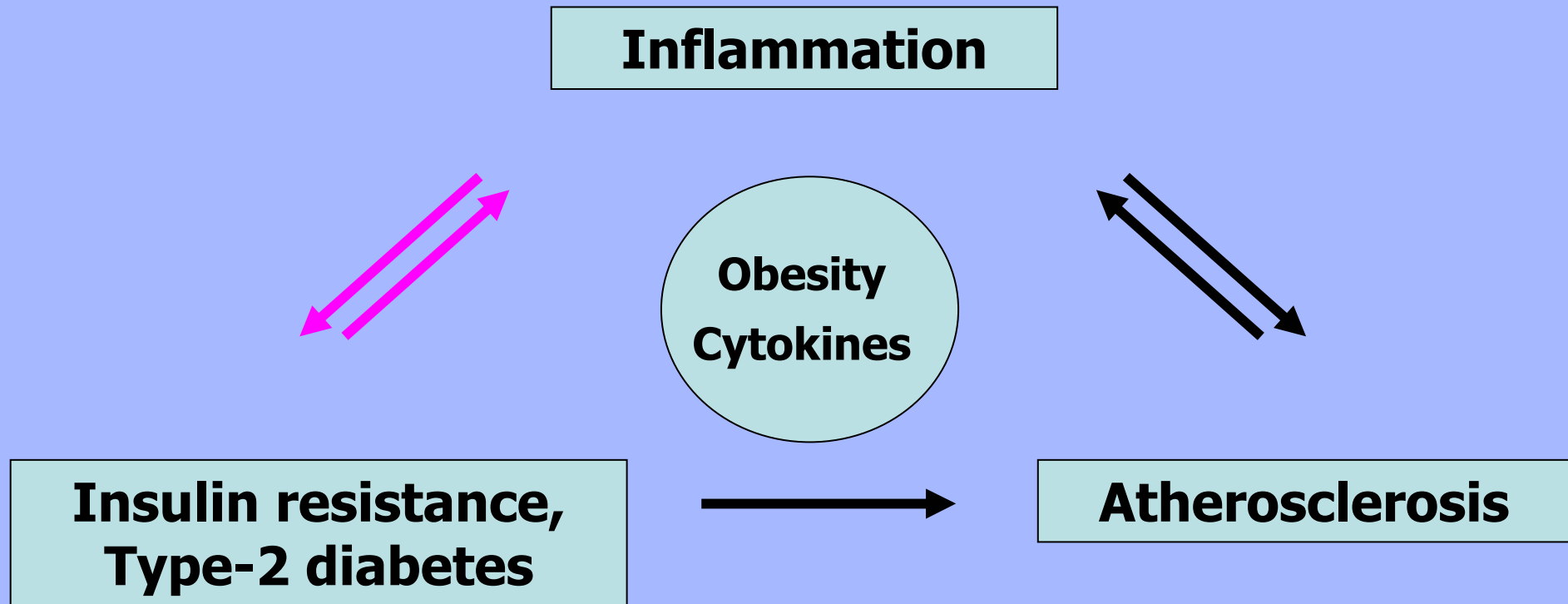
Ridker PM, Circulation 2001; 103:1813-18

Prospektives Herzinfarkttrisiko (RR) bei gesunden Männer nach der Ausgangskonzentration von Entzündungsmarkern



Libby P, Ridker PM, *Circulation* 1999; 100:1148-1150

The interrelationship between inflammation, insulin resistance, and atherosclerosis



The IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study)

Multicenter (San Antonio, Tx, San Luis Valley, Co, Los Angeles, Ca, Oakland, Ca), epidemiological study exploring relationships between insulin resistance, cardiovascular risk factors and cardiovascular disease across different ethnic groups (non-Hispanic Whites, Blacks, Hispanics) and varying states of glucose tolerance (NGT, IGT, type-2 diabetes).

The Insulin Resistance Atherosclerosis Study Study population

- **N=1625**
- **37.8% Non-Hispanic Whites, 33.7% Hispanics, 28.5% Blacks**
- **44% NGT, 23% IGT, 33% type-2 diabetes**

baseline study: 1992 - 1994

follow-up study: 2/1998 - 6/1999

Entzündung und Insulinresistenzsyndrom

- **Nicht-diabetische IRAS Population, n=1008**
- **Methoden**
 - **Insulinresistenz: *frequently sampled intravenous glucose tolerance test (FSIGT)*, mit *minimal model* Analyse**
 - **CRP: hochsensitiver Immunoassay**

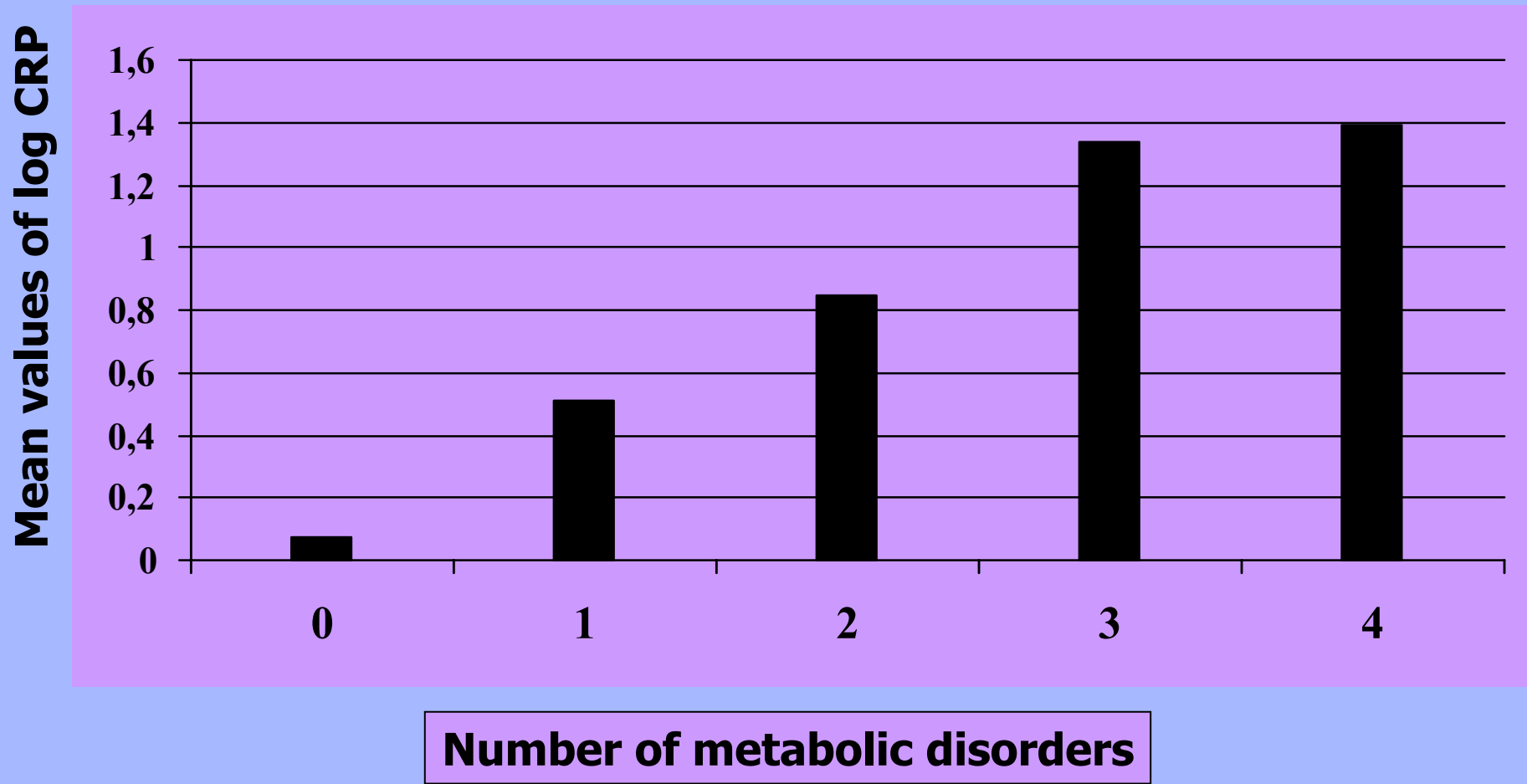
Chronic subclinical inflammation as part of the Insulin Resistance Syndrome
Festa et al: Circulation 102:42-47, 2000

Spearman correlation of inflammatory markers with features of the IRS (adjusted for age, sex, clinic, ethnicity, smoking)

	CRP	WBC	Fibrinogen
BMI	0.40	0.17	0.22
Blood pressure (s)	0.20	0.08*	0.11*
Fasting glucose	0.18	0.13	0.07*
Fasting insulin	0.33	0.24	0.18
Insulin sensitivity	-0.37	-0.24	-0.18

All p-values <0.0001, except * <0.05

CRP values by number of metabolic disorders (dyslipidemia, central adiposity, insulin resistance, hypertension)



Elevated levels of inflammatory proteins in relation to incident type 2 diabetes

<u>Population</u>	<u>Journal, year</u>	<u>N (incident diabetes)</u>	<u>Follow-up (years)</u>	<u>Inflammatory Markers</u>	<u>Main results</u>
ARIC	Schmidt et al., Lancet, 1999	1335	7	WBC, FIB, ALB	OR: 1.2 – 1.9 Mediated by body weight
Women's Health Study	Ridker et al., JAMA, 2001	188	4	CRP, IL-6	RR (multivariate): 2.3 (IL-6), 4.2 (CRP)
IRAS	Festa et al., Diabetes, in press	144	5	CRP, FIB, PAI-1	OR (multivariate): 1.61 (PAI-1), 1.2 (CRP)
Pima Indians	Vozarova et al., Diabetes, in press	48	5	WBC, ALB	RR (multivariate): 3.7 (WBC)

Study population

	Converters	Non-Converters	p-value
N	144	903	
NGT/IGT (%)	32/68	71/29	0.001
Age (years)	56 (8)	55 (9)	0.05
BMI (kg/m²)	31 (6)	28 (6)	0.0001
Fasting insulin (pmd/L)	133 (154)	89 (70)	0.0007
S_I x 10⁻⁴(min⁻¹ uU⁻¹ mL⁻¹)	1.3 (1.6)	2.3 (2.1)	0.0001

Values are mean (SD)

Results

	Converters	Non-Converters	p-value
N	144	903	
Fibrinogen (mg/dL)	287.8±58.8	275.1±56.1	0.018
CRP (mg/L)	4.70±5.9	3.37±5.5	0.012
PAI-1 (ng/mL)	30.0±21.9	20.8±20.2	0.0001

Values are mean ± SD

Risk of developing type 2 diabetes in relation to PAI-1 levels at baseline (logistic regression analysis)

(OR and 95% CIs for 1SD increase in PAI-1 levels)

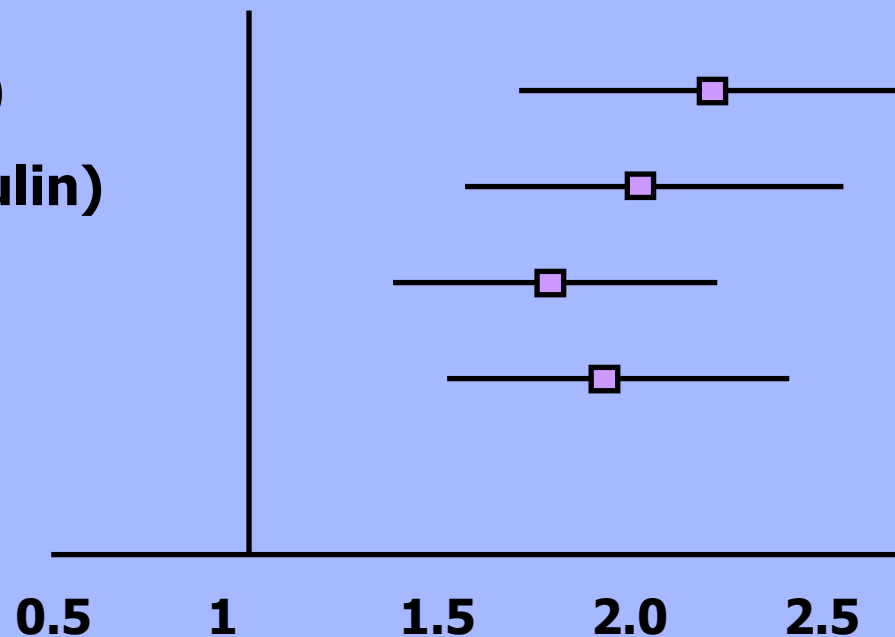
Model (Co-variates)

A (age, sex, clinic)

B (A + fasting insulin)

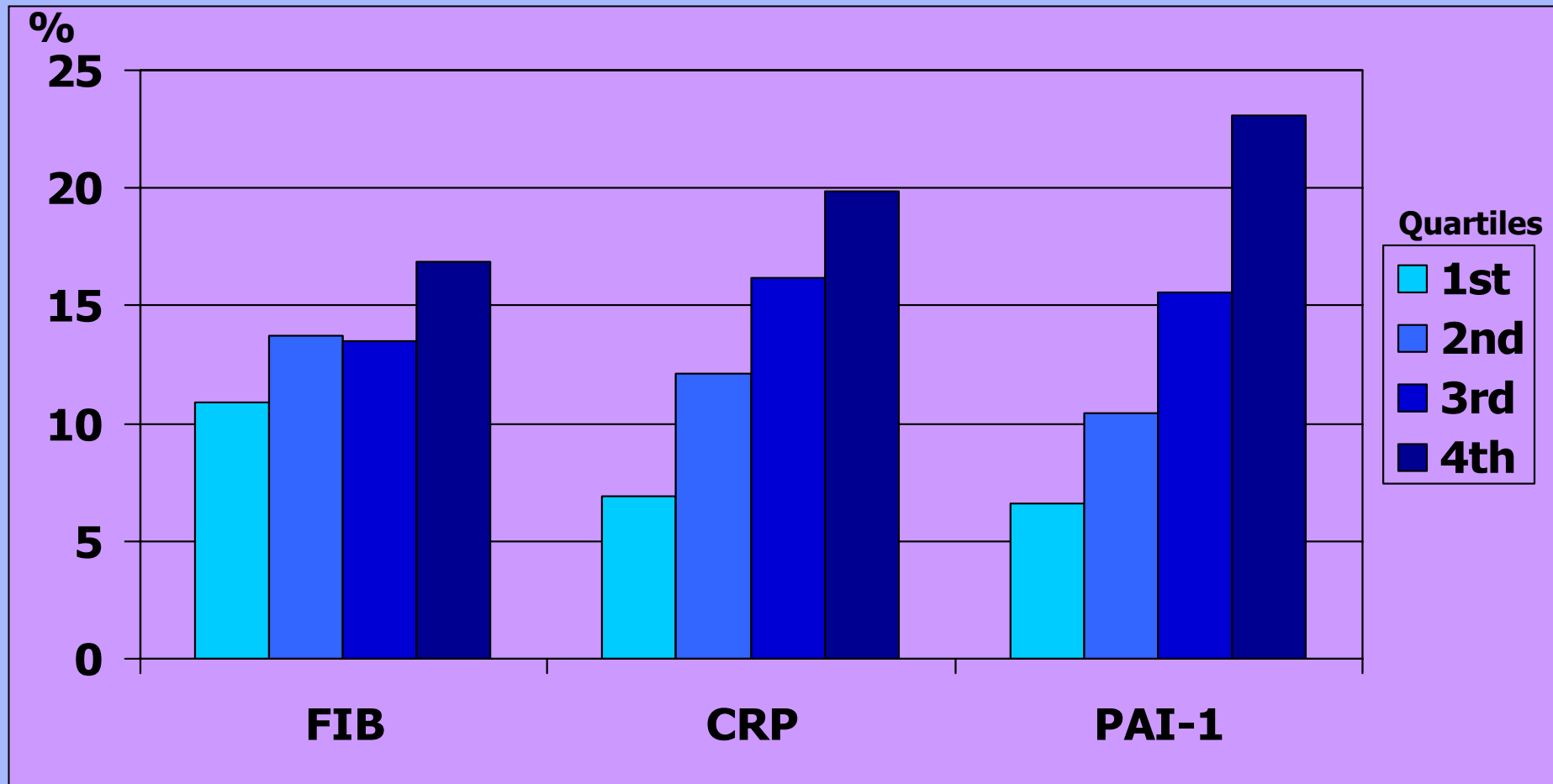
C (A + S_I)

D (A + BMI)



All p-values 0.0001

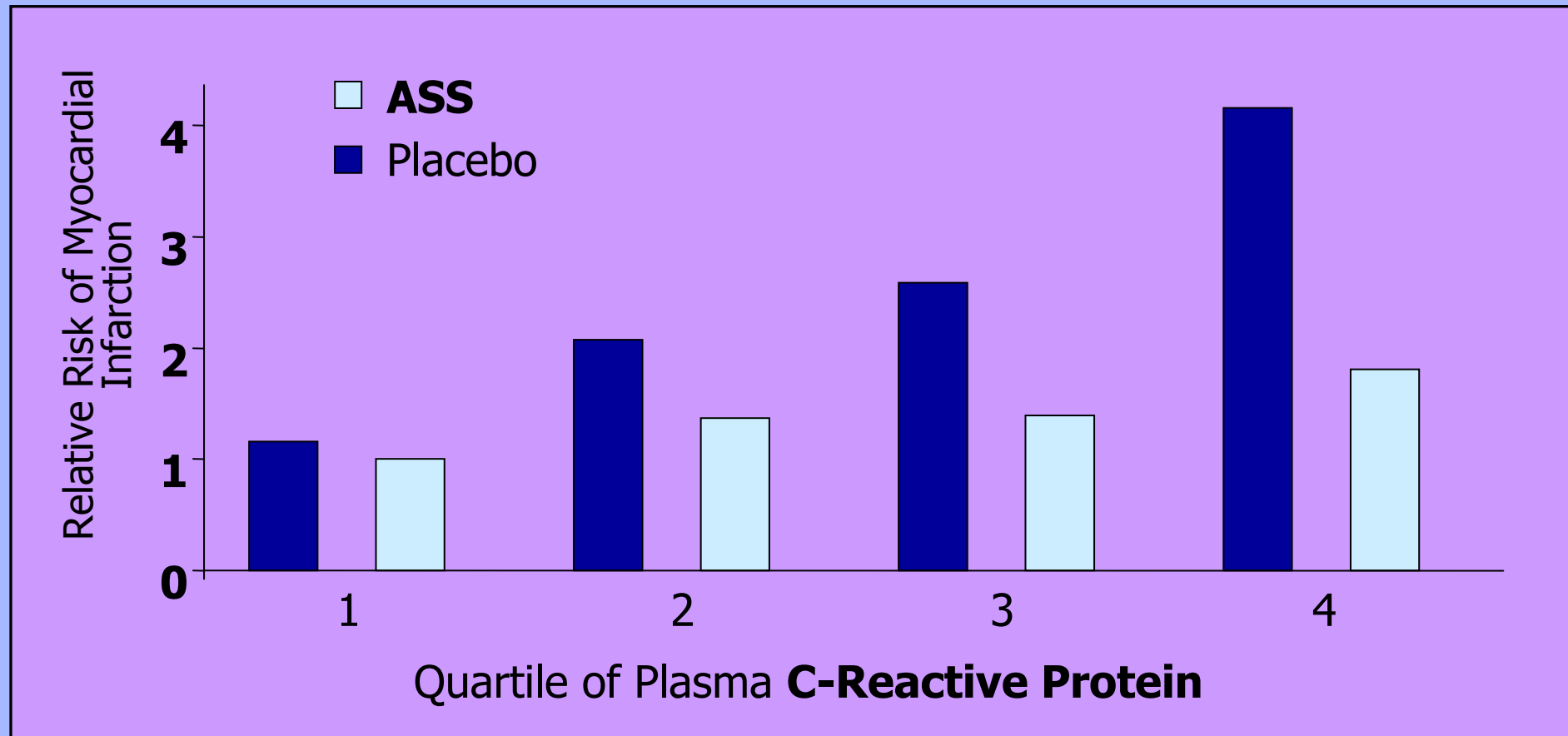
Incidence of type 2 diabetes (%) by quartiles of fibrinogen (FIB), C-reactive protein (CRP), and plasminogen activator inhibitor (PAI-1)



**Chronische, subklinische Entzündung: Bedeutung für
Atherosklerose, Insulinresistenz und Typ 2 Diabetes**
ZUSAMMENFASSUNG

- Es gibt einen Zusammenhang zwischen chronischer, „subklinischer“ Entzündung und **atherosklerose-assoziiierter Erkrankungen**
- Die chronische Entzündung stellt eine **Teilkomponente des Insulinresistenzsyndroms** dar
- Entzündungsphänomene haben eine Bedeutung für die **Pathogenese des Typ 2 Diabetes**

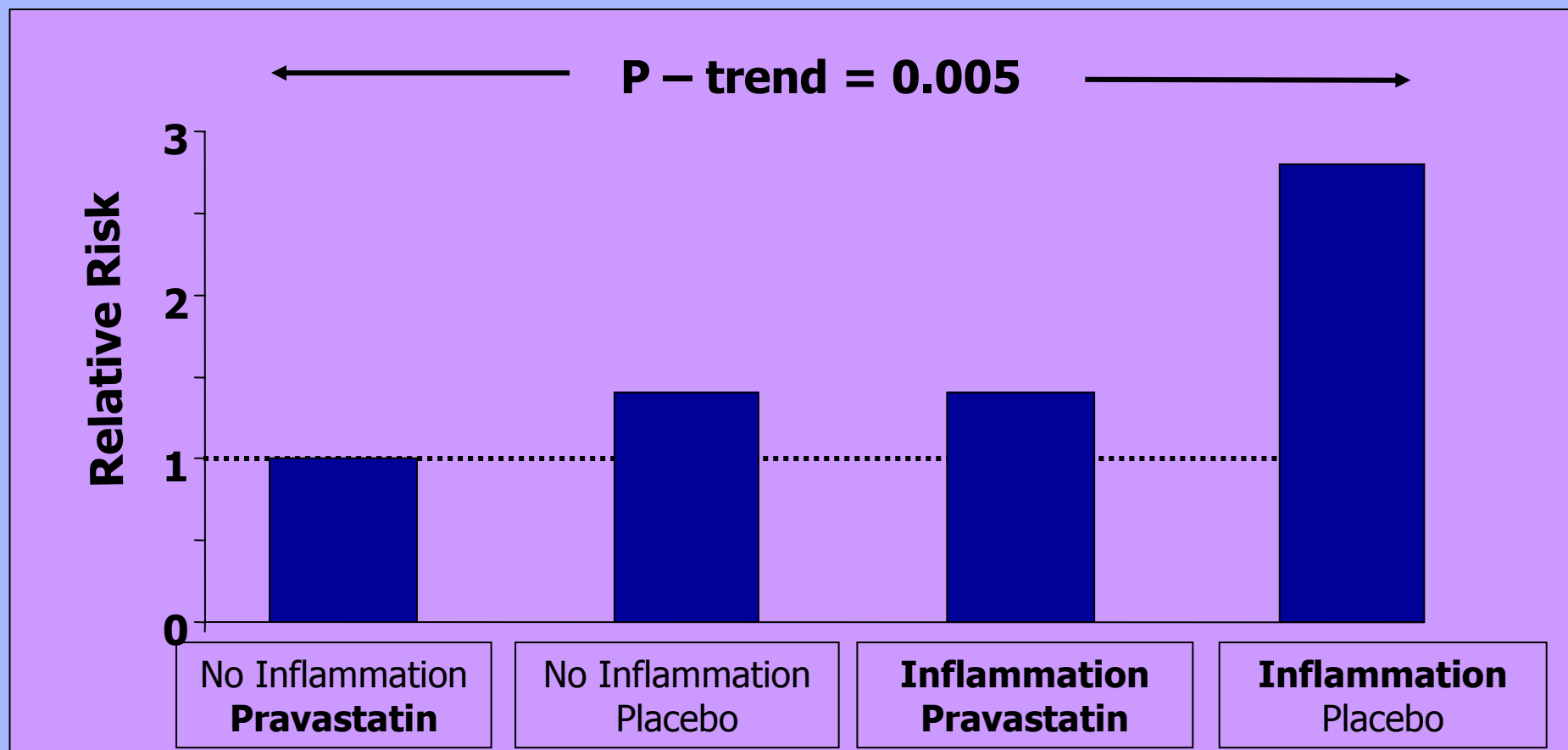
Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men



Ridker et al, New Eng J Med 336: 973-979, 1997

Risk of recurrent coronary events stratified by **inflammation**
(CRP: +/- median) and by **therapy** (Pravastatin/placebo)

CARE Study



Ridker et al: Circulation, 839-844,1998

**Chronische, subklinische Entzündung: Bedeutung für
Atherosklerose, Insulinresistenz und Typ 2 Diabetes**
Mögliche klinische Bedeutung

- CRP: kardiovaskuläre Risikostratifizierung
- Individualisierte Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren (Statine, ASS, Glitazone, ACE-Hemmer)
- Individualisierte Therapie des akuten Koronarsyndroms (Abciximab, Statine)
- Antiinflammatorische Therapie als Diabetes Prävention

Danksagung

Wien

- G Schernthaner
- EJ Menzel
- G Stacher
- N Shnawa
- W Krugluger
- H-P Kopp
- P Hopmeier

San Antonio, Texas

- SM Haffner
- MP Stern
- K Williams

North Carolina

- R D 'Agostino, Jr

Vermont

- RP Tracy

Kuopio, Finland

- L Mykkänen