

Forskning i DD2

**hsCRP og C-peptid er forskellig associeret til
kardiovaskulære hændelser og dødelighed**

Vol. 6

hsCRP og C-peptid er forskellig associeret til kardiovaskulære hændelser og dødelighed af enhver årsag hos personer med type 2 diabetes: et studie på DD2-data

C-reaktivt protein [CRP] anvendes bredt i klinikken som inflammationsmarkør især til identifikation af infektion. C-peptid anvendes ikke så ofte i den kliniske hverdag i almen praksis, men er primært en markør for insuliniveauet i blodet og dermed indirekte for insulinfølsomhed.

Et tidligere dansk studie har vist, at moderat forhøjede niveauer af høj sensitiv CRP (hsCRP) er forbundet med en 30-60% øget almen risiko for både kardiovaskulære hændelser og dødelighed af enhver årsag i befolkningen [Zacho et al 2010; Hwang et al 2018]. Desuden er meget forhøjede niveauer af hsCRP forbundet med en øget risiko for kardiovaskulære hændelser hos personer med type 2 diabetes [T2D].

Yderligere tyder nyere data i DD2 på, at svært forhøjet insuliniveau og insulinresistens i sig selv øger risikoen for at udvikle kardiovaskulære hændelser [eksempelvis en blodprop i hjertet eller hjernen] og dødelighed blandt personer med nydiagnosticeret T2D [Stidsen et al 2022].

Der mangler forsat viden om de kombinerede effekter af inflam-

Baseret på publikationen "CRP, C-Peptide, and Risk of First-Time Cardiovascular Events and Mortality in Early Type 2 Diabetes: A Danish Cohort Study".

Gedebjerg A, Bjerre M, Kjaergaard AD et al.
Diabetes Care 2023;46(5):1-9
<https://doi.org/10.2337/dc22-1353>

Anden reference:

Zacho J et al, C-reactive protein and all-cause mortality--the Copenhagen City Heart Study. Eur Heart J. 2010 Jul;31(13):1624-32. doi: 10.1093/eurheartj/ehq103. Epub 2010 Apr 27. PMID: 20423919.

Hwang YC et al, High-sensitivity C-reactive protein, low-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes in the EXAMINE [Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care] trial. Diabetes Obes Metab. 2018 Mar;20(3):654-659. doi: 10.1111/dom.13136. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29064626; PMCID: PMC5836896.

Stidsen JV et al, Risk of cardiovascular events associated with pathophysiological phenotypes of type 2 diabetes. Eur J Endocrinol. 2022 Jun 27;187(2):279-291. doi: 10.1530/EJE-22-0020. PMID: 35670619.

mation og højt insulinniveau/insulinresistens på risikoen for førstegangstilfælde af kardiovaskulære hændelser og dødelighed hos personer med T2D. Formålet med studiet var derfor at undersøge, hvordan niveauerne af biomarkørerne hsCRP og C-peptid kan forudsige risikoen for kardiovaskulære hændelser og død af enhver årsag hos personer med nydiagnosticeret T2D.

Metode

I studiet blev 7.588 personer med klinisk diagnosticeret T2D fra DD2-kohorten inkluderet. De blev indrulleret i perioden 1. januar 2010 til december 2016.

I studiet blev biomarkørerne hsCRP og C-peptid målt og anvendt som et udtryk for henholdsvis inflammation og insulinniveau/insulinresistens. Serum hsCRP blev målt hos 7.301 personer [96%] med en immuno-fluorometrisk analyse, hvorefter personerne blev inddelt i tre grupper: lav (<1,0 mg/L), middel [1,0-3,0 mg/L] eller høj (>3,0 mg/L) hsCRP. Faste serum C-peptidniveauer blev målt ved at anvende Roche C-peptidanalyse, og C-peptid blev herefter kategoriseret som lav (<1470 pmol/L) eller høj [≥1470 pmol/L]. Dog var C-peptid kun tilgængelig på de første 5.765 indrullerede personer svarende til 76% af DD2-kohorten.

Resultater

Tabel 1: Baselinekarakteristika fordelt på højsensitivt C-reaktivt protein [hsCRP] kategorier.

	Serum hsCRP kategorier		
	Lav (<1,0 mg/L)	Middel (1,0-3,0 mg/L)	Høj (>3,0 mg/L)
Total antal personer	2140 [29,3]	2470 [33,8]	2691 [36,9]
Alder, [år]	63,3 [55,0-69,4]	62,4 [53,9-68,9]	60,5 [51,3-67,8]
Køn, antal [mænd %]	1420 [66,1]	1483 [60,0]	1371 [50,9]
Tid med diabetes, [år]	1,5 [0,5-3,0]	1,3 [0,4-3,0]	1,0 [0,2-2,7]
BMI, [kg/m ²]	27,9 [25,2-31,0]	30,3 [27,1-33,8]	32,8 [29,0-37,6]
HbA1c, [%]	6,5 [6,1-7,0]	6,6 [6,2-7,2]	6,7 [6,2-7,5]
Faste plasma glukose, [mmol/L]	7,0 [6,2-7,9]	7,2 [6,4-8,3]	7,2 [6,5-8,5]
C-peptid, [pmol/L]	964 [733-1304]	1167 [891-1556]	1329 [1010-1734]
Systolisk blodtryk, [mmHg]	130 [124-140]	130 [124-140]	130 [124-140]
Brug af antidiabetisk lægemiddel, n [%]	1828 [85,4]	2105 [85,2]	2272 [84,4]
Brug af lipidsænkende lægemiddel, n [%]	1622 [75,8]	1809 [73,2]	1709 [63,5]

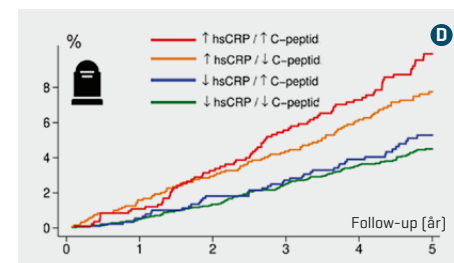
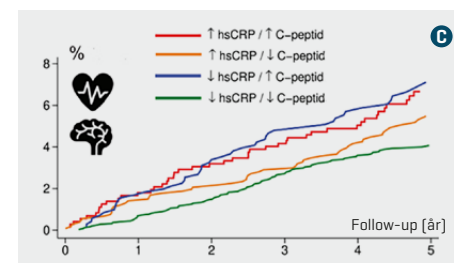
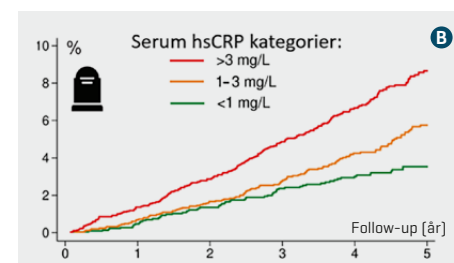
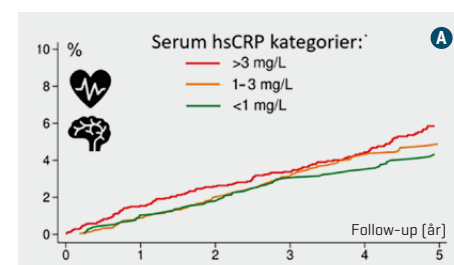
Data er oplyst som median (nedre og øvre kvartil) og n [%].

I tabel 1 ses deltagernes karakteristika fordelt på de tre grupper lav, middel og høj hsCRP. Tabellen viser blandt andet et stigende BMI med stigende niveauer af hsCRP, samt at den glykæmiske kontrol er meget ens mellem grupperne.

Ved at koble data fra indrulleringen i DD2 med de danske sundhedsregistre kunne deltagerne følges gennemsnitligt i 4,8 år. Herved kunne man undersøge, hvor mange personer, der udviklede nye kardiovaskulære hændelser og/eller død. I perioden blev der observeret i alt 314 og 438 hændelser af henholdsvis kardiovaskulær sygdom og død.

Analyserne viste, at højt (>3 mg/L) versus lavt (<1,0 mg/L) hsCRP-niveau ved diagnosetidspunkt var moderat associeret med en øget risiko for udvikling af kardiovaskulære hændelser (figur 1A), mens et forhøjet niveau af hsCRP var en meget stærkere risikomarkør for død i det hele taget (figur 1B).

For at undersøge den kombinerede effekt af hsCRP og C-peptid blev deltagerne stratificeret i fire grupper, som kombinerer, om deltagerne havde henholdsvis høj (≥3 mg/L) eller lav (<3 mg/L) hsCRP samt høj (≥1470 pmol/l) eller lav (<1470 pmol/L) C-peptid. For de fire grupper undersøgte forskerne den kumulative risiko for kardiovaskulære hændelser (figur 1C) og død af enhver årsag (figur 1D).



Figur 1A: Kumulativ risiko af første kardiovaskulære hændelse fordelt på hsCRP kategorier. **Figur 1B:** Kumulativ risiko af død af enhver årsag fordelt på hsCRP kategorier. **Figur 1C:** Kumulativ risiko for kombineret effekt med hsCRP og C-peptid på første kardiovaskulære hændelse. **Figur 1D:** Kumulativ risiko for kombineret effekt af hsCRP og C-peptid på død af enhver årsag.



Forskerne lavede yderligere analyser for også at tage højde for andre faktorer, som potentielt kan påvirke udfaldet. Disse faktorer er alder, køn, T2D-varighed, BMI, hofteomkreds, fysisk aktivitet, alkoholindtag og rygning. For personerne i figur 1C var risikoen for kardiovaskulære hændelser forøget både ved høj hsCRP [hazard ratio (HR)] 1,61 [95% konfidensinterval [95%CI] 1,10–2,34] og ved lav hsCRP [HR 1,54 [95%CI 1,09–2,18]], så længe niveauet af C-peptid var højt. For personerne i figur 1D kunne forskerne se, at selvom niveauet af C-peptid var højt, så ændrede risikoen for død af enhver årsag sig primært af, om hsCRP var højt [HR 2,36 [95%CI 1,73–3,21]] eller lavt [HR 1,15 [95%CI 0,82–1,61]]. Hermed som vist i figur 1C og 1D var høje niveauer af C-peptid altså en større risikofaktor for kardiovaskulære komplikationer end hsCRP (figur 1C), mens hsCRP var en mere betydende risikofaktor for død (figur 1D).

Samlet set viste studiet dermed, at høje niveauer af inflammationsmarkøren hsCRP tæt på T2D-diagnosetidspunktet er en stærk risikofaktor for død. Omvendt er C-peptid som markør for insulinniveau/insulinresistens målt tæt på diagnosetidspunktet en stærkere risikofaktor for udviklingen af kardiovaskulære komplikationer end hsCRP. Slutteligt viste studiet, at der er en stærk sammenhæng mellem høje niveauer af C-peptid/hsCRP og graden af overvægt.

Hazard ratio (HR) er en statistisk måling, der anvendes i overensstemmelsesanalyser som i figur 1 til at sammenligne risikoen for en begivenhed (i dette tilfælde enten kardiovaskulære hændelser eller død af enhver årsag) mellem to grupper, som her er højniveauer af hsCRP og C-peptid. HR beregnes som forholdet mellem risikoen for begivenheden i den ene gruppe og risikoen for begivenheden i den anden gruppe.

Om DD2

DD2 – Dansk center for strategisk forskning i type 2 diabetes – arbejder på at mindske risikoen for følgesygdomme og forbedre livskvaliteten for personer med type 2 diabetes. Målet er at finde den rigtige behandling til den enkelte persons behov.

Vi indsamler data og blod- og urinprøver fra personer med type 2 diabetes. Prøverne samles i en biobank og database til diabetesforskning, der er blandt verdens største.

Konklusion

Højt hsCRP er en meget svagere prognostisk biomarkør for kardiovaskulære hændelser end for dødelighed af enhver årsag blandt personer med nydiagnosticeret T2D. Yderligere er risikoen for kardiovaskulære hændelser tættere associeret med niveauet af C-peptid end hsCRP. Personer med T2D og højt niveau af C-peptid havde betydelig øget risiko for kardiovaskulære hændelser, og niveauet af hsCRP havde meget begrænset yderligere prognostisk information i denne gruppe. Studiet indikerede, at hsCRP >3 mg/L er en stærk markør til at forudsige dødeligheden hos personer med nydiagnosticeret T2D, hvor højt insulinniveau/insulinresistens målt som C-peptidniveau er en stærkere prognostisk biomarkør specifikt for kardiovaskulære hændelser.

Studiegruppens kliniske anbefaling på baggrund af studiet

På baggrund af den tætte relation mellem forhøjet hsCRP/C-peptid og især abdominal overvægt mener vi, at der bør være et øget fokus på at forebygge og behandle den underliggende overvægt, som er svær hos mange personer med T2D, og som formentlig driver de metaboliske observerede risikofaktorer.

DD2 er etableret i 2010, og mere end 11.000 personer med type 2 diabetes har bidraget. DD2 er organisatorisk tilknyttet Steno Diabetes Center Odense og ledes af en bestyrelse bestående af de 5 Stenodirektører.

Indsamlingen af prøverne sker i samarbejde med praktiserende læger, Steno Diabetes Centre, hospitalsambulatorier, apoteker og kommunale tilbud. Driften er finansieret af regionerne og Novo Nordisk Fonden.