

MARCADORES DE INFLAMACION Y DISFUNCION ENDOTELIAL EN NIÑOS CON DIABETES TIPO 1

MARIA S. VELARDE¹, TERESITA DEL R. CARRIZO¹, MARIA M. PRADO¹,
ELBA I. DIAZ¹, MARIA C. FONIO¹, MARIA C. BAZAN², ADELA V. ABREGU¹

¹Cátedra de Práctica Hospitalaria, Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia, Universidad Nacional de Tucumán,

²Servicio de Endocrinología del Hospital del Niño Jesús de San Miguel de Tucumán

Resumen Se ha hallado un estado inflamatorio subclínico ha sido informado en la fase temprana de la diabetes, el cual incrementa los niveles séricos de citoquinas que inducen la síntesis de proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) y el fibrinógeno (Fg), y estimula la expresión endotelial de moléculas de adhesión. Se estudiaron 30 pacientes (15 varones y 15 mujeres) con diabetes tipo 1 (DT1), de 11.8 ± 2.1 años de edad y 3.9 ± 3.2 años de evolución de la enfermedad, sin complicaciones vasculares. Se realizó recuento de leucocitos, velocidad de sedimentación globular (VSG), glucemia en ayunas, hemoglobina glicosilada (HbA1c), Fg, PCR ultrasensible (uPCR), determinación E-selectina soluble (sE-S), molécula de adhesión vascular celular 1 (VCAM-1) y microalbuminuria. Se encontraron niveles aumentados de uPCR, sE-S y VCAM-1 en los pacientes diabéticos comparados con el grupo control [0.60 (0.30-1.25) vs. 0.20 (0.20-0.65) mg/l, $p = 0.013$], [108 (60-150) vs. 68 (56-82) ng/ml, $p = 0.0031$] y [750 (708-826) vs. 721 (674-751) ng/ml, $p = 0.039$] respectivamente. Al agrupar a los diabéticos de acuerdo a la duración de la enfermedad (≤ 3 y $>$ de 3 años), los valores de uPCR fueron mayores en el segundo grupo. La uPCR se correlacionó con sE-S ($r = 0.44$, $p = 0.03$) y con VCAM-1 ($r = 0.49$, $p = 0.02$). Estos resultados sugieren la presencia de un estado proinflamatorio y de activación endotelial estrechamente asociados en la DT1.

Palabras clave: diabetes, inflamación, endotelio, aterosclerosis

Abstract **Inflammation markers and endothelial dysfunction in children with type 1 diabetes.** A subclinical inflammation state was detected in the early step of diabetes, which increases the serum levels of cytokines that induce acute-phase protein synthesis as C-reactive protein (PCR) and fibrinogen (Fg), stimulating the endothelial dysfunction of adhesion molecules. Thirty patients (15 boys, 15 girls) with type 1 diabetes (DT1), without vascular complications, were studied. Their mean age and duration of diabetes were 11.8 ± 2.1 and 3.9 ± 3.2 years, respectively. The laboratory parameters evaluated were: blood leukocytes count, globular sedimentation velocity, fasting glycemia, glycosylated hemoglobin (HbA1c), high sensitivity PCR (uPCR), plasma soluble E-selectin (sE-S), sVCAM-1 and microalbuminuria. Increased levels of uPCR, sE-S and VCAM-1 were found, compared with the control group control [0.60 (0.30-1.25) vs. 0.20 (0.20-0.65) mg/l, $p = 0.013$], [108 (60-150) vs. 68 (56-82) ng/ml, $p = 0.0031$] y [750 (708-826) vs. 721 (674-751) ng/ml, $p = 0.039$] respectively. When diabetic patients were grouped according to duration of disease (≤ 3 and $>$ de 3 years), uPCR values were higher in the second group. uPCR levels were better correlated with sE-S ($r = 0.44$, $p = 0.03$) and VCAM-1 ($r = 0.49$, $p = 0.02$). These results suggest the presence of pro-inflammatory and endothelial activation states, which are strongly associated with DT1.

Key words: diabetes, inflammation, endothelium, atherosclerosis

La diabetes es una enfermedad metabólica asociada a un riesgo mayor de enfermedad vascular prematura y comparte con la aterosclerosis un fenómeno inflamatorio subclínico^{1,2}.

Las evidencias clínicas de complicaciones vasculares han sido poco observadas en niños y adolescentes con

diabetes tipo 1 (DT1); no obstante, anormalidades funcionales y estructurales del endotelio están presentes en estos pacientes antes que las manifestaciones clínicas de angiopatía³.

El fenómeno inflamatorio que tiene lugar durante la fase temprana de la diabetes determina un incremento en los niveles séricos de distintas citoquinas como la interleuquina-1 (IL-1), interleuquina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que por vía sanguínea llegan al hígado promoviendo la síntesis de proteínas de fase aguda tales como la PCR y el Fg⁴. La PCR estimula la expresión endotelial de moléculas de adhesión como E-selectina (E-S), VCAM-1 y molécula de adhesión

Recibido: 14-IV-2009

Aceptado: 24-VI-2009

Dirección postal: Dra. Adela Victoria Abregú, Cátedra Práctica Hospitalaria, Instituto de Bioquímica Aplicada, Pasaje Puerto Argentino 1368, 4000 San Miguel de Tucumán, Argentina
Fax: (0054-381) 4310994 e-mail: vabregu@fbqf.unt.edu.ar

intercelular 1 (ICAM-1), favoreciendo así el desarrollo acelerado de aterosclerosis^{5, 6}.

La E-S, molécula específica de endotelio, aumenta su expresión en respuesta a la IL-1 y/o TNF- α en los procesos inflamatorios, permitiendo la adhesión de macrófagos y leucocitos al endotelio activado. También la VCAM-1 se expresa en el endotelio activado por acción del TNF- α en la inflamación vascular, siendo su ligando una integrina β 1 presente en leucocitos activados, produciendo una firme adhesión y migración leucocitaria⁷.

La presencia en plasma de niveles elevados de formas solubles de estas moléculas de adhesión revela una perturbación endotelial y podrían constituirse como marcadores del estado inflamatorio vascular subclínico^{6, 8}.

La participación de la inflamación en el proceso de aterosclerosis ha llevado a la utilización de indicadores inflamatorios en la predicción de riesgo cardiovascular. La PCR es un miembro de las familias de las pentraxinas, considerada inicialmente sólo de síntesis hepática, evidencias recientes sostienen que también se produce en las células musculares lisas de las arterias coronarias y se expresa preferentemente en los vasos lesionados⁹. Es uno de los biomarcadores más aceptado porque refleja apropiadamente el proceso inflamatorio subyacente y se correlaciona con otras moléculas como VCAM-1, IL-6, Fg, activador tisular del plasminógeno (t-PA), inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1) y el factor VII de coagulación^{10, 11}. También la PCR ultrasensible (uPCR) es considerada un predictor de mortalidad cardiovascular¹².

Otra molécula involucrada en la inflamación es el Fg, un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular que está directamente asociado a la aterosclerosis y a la trombosis^{13, 14}. El aumento de Fg puede incrementar el riesgo cardiovascular por diferentes mecanismos, ya que juega un papel importante en la agregación plaquetaria, en la viscosidad plasmática y en la formación de fibrina además de ser un reactante de fase aguda¹⁵.

De todo lo expuesto, surge el objetivo del presente trabajo que fue evaluar en una población infanto-juvenil con DT1, sin complicaciones vasculares, la presencia de un estado inflamatorio subclínico y de disfunción endotelial mediante la determinación de los niveles plasmáticos de uPCR, Fg y moléculas de adhesión sE-S y VCAM-1.

Materiales y métodos

Se estudiaron 30 pacientes con DT1, 15 mujeres y 15 varones, que concurrieron al Servicio de Endocrinología del Hospital del Niño Jesús de San Miguel de Tucumán durante el período 2007-2008, con una edad promedio de 11.8 ± 2.1 años y un tiempo de evolución de la enfermedad de 3.9 ± 3.2 años, que fueron tratados con insulina corriente y NPH y que no presentaban retinopatía ni nefropatía. Dichos pa-

cientes fueron comparados con un grupo control constituido por 20 individuos sanos, sin antecedentes familiares de diabetes, de sexo y edades semejantes. Todos los pacientes fueron sometidos a una evaluación clínica completa, consignando datos de peso, talla, índice de masa corporal, tiempo de evolución de la enfermedad, presión arterial, examen cardiovascular con registro gráfico y antecedentes familiares de diabetes y/o enfermedad cardiovascular.

La ausencia de retinopatía fue confirmada por el Servicio de Oftalmología del Hospital, a través de un examen oftalmológico con estudio de fondo de ojo. La presencia de nefropatía fue descartada mediante la determinación de microalbuminuria por un método inmunturbidimétrico (*DCA 2000*, Siemens, EE.UU.). Ninguno de los niños incluidos en este estudio presentaba enfermedades inflamatorias o infecciosas al momento del estudio como tampoco patologías hepáticas, renales agudas o crónicas, síndrome de mala absorción, hipotiroidismo u otra endocrinopatía.

El protocolo del presente trabajo fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital del Niño Jesús. Además, los padres o responsables de cada niño firmaron un consentimiento escrito autorizando la participación de los mismos en este estudio.

A toda la población investigada se le tomó una muestra de sangre venosa periférica, previo ayuno de 8 h, que fue analizada en los Laboratorios de la Cátedra de Práctica Hospitalaria de la Facultad de Bioquímica de la Universidad Nacional de Tucumán. Se realizaron las siguientes determinaciones: recuento de leucocitos (*Coulter Act10*); VSG (método de Westergren), glucemia en ayunas (método glucosa-oxidasa, *Wiener Lab*); hemoglobina glicosilada (HbA1c, *DCA 2000*, Siemens, EE.UU.); Fg plasmático (método de Clauss, Diagnostica Stago, Francia); uPCR (método de Quimioluminiscencia *Inmunolite 2000*, Siemens); sE-S (método de ELISA, *R&D System*, EE.UU., con una sensibilidad de hasta 1 ng/ml y un coeficiente de variación intraensayo de 4.8% e interensayo de 5.7%) y VCAM-1, (*R&D System*, EE.UU., con una sensibilidad de hasta 0.6 ng/ml, un coeficiente intraensayo de 3.5% e interensayo de 7.7%).

Los datos fueron analizados con el programa *SPSS 9.0* para Windows y se expresaron como mediana y rango intercuartil. Se usaron los test no paramétricos Mann-Whitney U y Kruskal-Wallis para comparar las variables continuas entre 2 y 3 grupos respectivamente. El coeficiente de Spearman se utilizó para investigar las correlaciones entre las variables estudiadas. Un valor de $p < 0.05$ se consideró significativo.

Resultados

En la Tabla 1 se observan las características clínicas y bioquímicas de los grupos estudiados.

Los pacientes diabéticos presentaron niveles aumentados de uPCR, sE-S y VCAM-1 comparados con el grupo control [0.60 (0.30 - 1.25) vs. 0.20 (0.20 - 0.65 mg/l), $p = 0.013$; 108 (60 - 150) vs. 68 (56 - 82 ng/ml), $p = 0.0031$ y 750 (708 - 826) vs. 721 (674 - 751 ng/ml), $p = 0.039$] respectivamente. Sin embargo, no se observaron diferencias entre ambos grupos para los valores de Fg, número de leucocitos ni VSG.

Cuando se analizaron los pacientes diabéticos según el sexo y estadio puberal de acuerdo a los criterios de Tanner, no se hallaron diferencias significativas en los parámetros evaluados.

TABLA 1.- Características clínicas y bioquímicas de los grupos estudiados

	Diabéticos	Controles	p
n	30	20	-
Varones/mujeres	15/15	13/7	-
Edad (años)	12 (10-13)	13 (13-14)	NS
IMC (kg/m ²)	17.2 (16.0-18.5)	18.6 (18-19.5)	0.004
Evolución (años)	3.0 (2.0-5.5)	-	-
Glucemia (mg/dl)	198 (98-251)	73 (69-75)	0.001
HbA1c (%)	10.5 (9.7-13.7)	5.0 (4.9-5.1)	0.001
Leucocitos (μl)	6900 (5800-7900)	7000 (6200-7600)	NS
Fibrinógeno (mg/dl)	244 (211-296)	241(241-260)	NS
Eritrosedimentación (mm)	5 (3-10)	3 (2-6)	NS
sE-selectina (ng/ml)	108 (60-150)	68 (56-82)	0.003
uPCR (mg/l)	0.60 (0.3-1.25)	0.20 (0.20-0.50)	0.009
VCAM-1(ng/ml)	785 (733-835)	721(674-751)	0.04

Los resultados se expresan como mediana y rango intercuartil. NS: no significativo

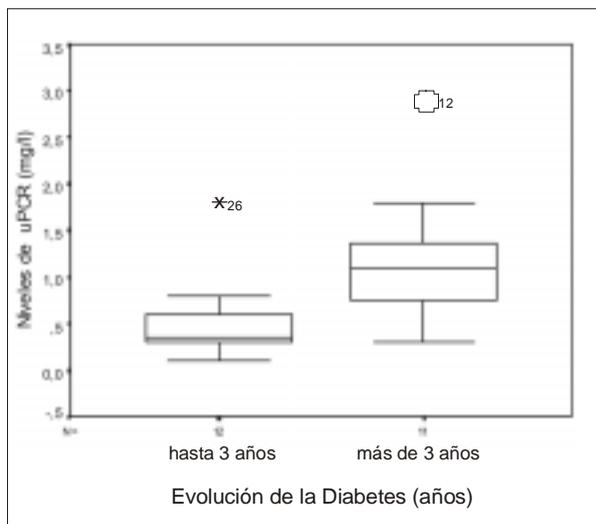


Fig. 1.- Niveles de uPCR según el tiempo de evolución de la diabetes.

Al agrupar a la población diabética considerando el tiempo de evolución de la enfermedad: ≤ 3 años ($n = 15$) y > 3 años ($n = 15$), los valores de uPCR fueron mayores en el segundo grupo [0.4 mg/l (0.3-0.6 mg/l) vs. 1.1 mg/l (0.45 - 1.3 mg/l), $p = 0.01$] como se observa en la Fig. 1. Pero no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos para los valores de Fg, sE-S ni VCAM-1 (dato no mostrado).

En los pacientes diabéticos se encontró una buena correlación entre los niveles de uPCR con los de sE-S ($r = 0.44$, $p = 0.03$) y los de VCAM-1 ($r = 0.49$, $p = 0.02$).

Discusión

Numerosos investigadores han descrito en adultos con DT1 y diabetes tipo 2 (DT2), la presencia de un estado inflamatorio subclínico que contribuye no solo a la etiología de estos desórdenes metabólicos sino también a sus complicaciones cardiovasculares^{16, 17, 18}.

La uPCR, además de ser un sensible marcador de inflamación, es considerada un factor de riesgo de aterosclerosis y mortalidad cardiovascular¹⁹⁻²². Se han referido niveles elevados de uPCR en pacientes con DT2, diabetes gestacional, síndrome metabólico y obesidad^{12, 22, 23}. También se han observado los mismos resultados en adultos con DT1^{24, 25}. Actualmente, la medición de uPCR en adultos es una herramienta útil en la valoración del compromiso cardiovascular. Sin embargo, la importancia de este marcador de inflamación en la estimación del riesgo cardiovascular en la población infanto-juvenil con DT1 ha sido poco estudiada²⁶.

Los resultados del presente trabajo mostraron que la uPCR está aumentada en niños y adolescentes con DT1, coincidiendo con los encontrados por otros investigadores^{19, 27}. Además, Juonola y col. observaron que niveles elevados de uPCR estaban asociados al desarrollo de aterosclerosis en individuos jóvenes, sugiriendo que este marcador colabora en la apreciación del riesgo cardiovascular en la infancia²⁸. Por lo tanto, sería importante la realización de estudios prospectivos que permitan confirmar la utilidad de la uPCR como marcador de riesgo cardiovascular en niños con DT1.

El hallazgo de niveles mayores de uPCR en niños diabéticos con más de 3 años de evolución de la enferme-

dad sugiere el progreso del estado inflamatorio subclínico en este grupo de pacientes.

Asimismo, niveles elevados de Fg, otro reactante de fase aguda, constituyen un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular^{4, 29, 30}. Diversos trabajos realizados en adultos con DT2 y DT1 encontraron valores incrementados de Fg; sin embargo, los datos obtenidos en niños diabéticos son escasos y discordantes^{13, 14}. En el presente trabajo no se observaron diferencias significativas entre diabéticos y controles, coincidiendo con los resultados de otros autores^{27, 31}. De acuerdo al presente estudio, el Fg no sería un parámetro suficientemente sensible para reflejar la presencia de inflamación subclínica en los niños diabéticos estudiados.

La disfunción endotelial es una de las primeras etapas en el proceso de aterosclerosis. Las moléculas de adhesión como sE-S, ICAM-1 y VCAM-1, secretadas como consecuencia de la activación de las células endoteliales, son consideradas, en la actualidad, como marcadores emergentes de aterosclerosis^{16, 32}.

Coincidiendo con otros autores, este estudio muestra que los niveles de sE-S y VCAM-1 en una población infanto-juvenil con DT1 se encuentran significativamente aumentados respecto al grupo control^{33, 34}. Del mismo modo Katakami y col. obtuvieron resultados similares estudiando adultos jóvenes con DT1 sin complicaciones vasculares³⁵. Estos resultados indican que la activación endotelial está presente en los niños diabéticos estudiados, evidenciando así el posible inicio del proceso de aterosclerosis.

La correlación positiva hallada entre los niveles de uPCR y las moléculas de adhesión sE-S y VCAM-1, fue observada también por Schram y col. en adultos con DT1³⁶. Sin embargo, otros autores sólo encontraron correlación significativa entre uPCR y VCAM-1³⁷. Estos hallazgos muestran que la actividad inflamatoria subclínica está asociada a la disfunción endotelial.

En conclusión, en el presente estudio los niños y jóvenes con DT1 sin complicaciones vasculares y con una corta evolución de la enfermedad, presentaron niveles plasmáticos aumentados de uPCR, sE-S y VCAM-1, revelando la presencia de un estado inflamatorio y de disfunción endotelial íntimamente asociados. Esto sugiere que la población diabética estudiada presentaría alteraciones subclínicas, que evidencian un riesgo cardiovascular temprano. Por lo tanto, se considera importante la valoración de estas moléculas a fin de implementar conductas terapéuticas adecuadas para reducir el riesgo cardiovascular en estos pacientes.

Agradecimientos: A la Lic. Adriana Elías por su asesoramiento en el análisis estadístico de los datos.

A la Fundación Infantil de Endocrinología de Tucumán (FIDE) y a Wiener-Lab por la donación de reactivos empleados en la realización de este trabajo.

Este estudio fue financiado en forma parcial por un subsidio otorgado por el Consejo de Investigación de la Universidad Nacional de Tucumán (CIUNT).

Conflictos de intereses: No existe conflicto de intereses de los autores con respecto al presente trabajo.

Bibliografía

1. Basu S, Larsson A, Vessby J, Vessby B, Berne C. Type 1 Diabetes is associated with increased cyclooxygenase and cytokine-mediated inflammation. *Diabetes Care* 2005; 28: 1371-5.
2. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-95.
3. Carrizo T, Prado M, Velarde M, Díaz E, Bazán M, Abregú A. E-Selectin soluble en una población infantojuvenil con diabetes tipo 1. *Medicina (Buenos Aires)* 2008; 68: 193-7.
4. Fujii C, Sakakibara H, Kondo T, Yatsuya H, Tamakoshi K, Toyoshima H. Plasma fibrinogen levels and cardiovascular risk factors in Japanese schoolchildren. *J Epidemiology* 2006; 16: 64-9.
5. Yeh ET, Anderson HV, Pasceri V, Willerson JT. C-reactive protein: linking inflammation to cardiovascular complications. *Circulation* 2001; 104: 974-5.
6. Hartge MM, Unger T, Kintscher U. The endothelium and vascular inflammation in diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res* 2007; 4: 84-8.
7. Macías C, Villaescusa R, del Valle L, et al. Endothelial adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin in patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56:137-44.
8. Serrano M, Morte S, Alvarez V, Zugarramurdi P, Palacios M. El proceso inflamatorio de la enfermedad cardiovascular: nuevos marcadores. *An Sist Sanit Navar* 2001; 24 (3): 315-26.
9. Calabró P, Willerson J, Yeh E. Inflammatory cytokines stimulated c-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2003; 108: 1930-32.
10. Targher G, Bertolini L, Zoppini G, Zenari L, Falezza G. Increased plasma markers of inflammation and endothelial dysfunction and their association with microvascular complications in type 1 diabetic patients without clinically manifest macroangiopathy. *Diabet Med* 2005; 22: 999-1004.
11. Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem* 2008; 54: 24-38.
12. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
13. Klein RL, Hunter SJ, Jenkins AJ, et al. DCCT/ECIC STUDY GROUP. Fibrinogen is a marker for nephropathy and peripheral vascular disease in type1 diabetes studies of plasma fibrinogen and fibrinogen gene polymorphism in the DCCT/EDIC cohort. *Diabetes Care* 2003; 26: 1439-48.
14. Abregú A, Carrizo T, Prado M, et al. Factores de riesgo cardiovascular en niños con diabetes tipo 1 y su relación con el control de la glucemia. *Medicina (Buenos Aires)* 2005; 65: 385-9.

15. Lowe GD. Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-cardiovascular disease. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1618-27.
16. Devaraj S, Cheung AT. Evidence of increased inflammation and microcirculatory abnormalities in patients with type 1 diabetes and their role in microvascular complications. *Diabetes* 2007; 56: 2790-6.
17. Espósito K, Nappo F, Marfella R, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002; 106: 2067-72.
18. Pradhan A. Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: inflammatory basis of glucose metabolic disorders. *Nutr Rev* 2007; 65: S 152-6.
19. Coulon J, Willems D, Dorchy H. Increase in C-reactive protein plasma levels during diabetes in infants and young adults. *Presse Med* 2005; 29: 89-93.
20. Zieske AW, Tracy RP, McMahan CA, et al. Elevated C-reactive protein levels and advanced atherosclerosis in youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 1237-43.
21. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 37S-42S.
22. Järvisalo MJ, Harmoinen A, Hakanen M, et al. Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1323-8.
23. Wolf M, Sandler L, Hsu K, Vossen-Smirnakis K, Ecker JL, Thadhani R. First Trimester C reactive protein and subsequent gestacional diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 819-24.
24. Capuzzi DM, Feeman JS. C-reactive protein and cardiovascular risk in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: controversy and challenge. *Clin Diabetes* 2007; 25: 16-22.
25. Chase HP, Cooper S, Osberg I, et al. Elevated C-reactive protein levels in the development of type 1 diabetes. *Diabetes* 2004, 53: 2569-73.
26. Gomes MB, Piccirillo LJ, Nogueira VG, Matos HJ. Acute-phase proteins among patients with type1 diabetes. *Diabetes Metab*. 2003; 29: 405-11.
27. Piccirillo LJ, Gonçalves M, Clemente E, Gomes MB. Marcadores de inflamação em pacientes con diabetes mellitus tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004; 48: 253-60.
28. Juonala M, Viikari J, Rönnemaa T, Taittonen L, Marniemi J, Raitakari O. Childhood C-reactive protein in predicting CRP and carotid intima-media thickness in adulthood: The cardiovascular risk in young Finns study. *ArteriosclerThromb Vasc Biol* 2006; 26: 1883-8.
29. Reinhart WH. Fibrinogen: marker or mediator of vascular disease?. *Vasc Med* 2003; 8: 211-6.
30. Moreno Téllez E, Acosta Valdés MA, Casas Morell E, Alonso Rodríguez D. Fibrinógeno: índice de riesgo cardiovascular en niños diabéticos insulín dependientes. *Revista Electrónica "Archivo Médico de Camagüey"* 2002; 6.
32. Glowinska-Olszewska B, Urban M, Tolwinska J, Peczynska J, Florys B. Correlation analysis between biochemical and biophysical markers of endothelium damage in children with diabetes type 1. *Endokrinol Diabetol Chor Przemiany Materil Wieku Rozw*. 2005; 11: 221-7.
33. Glowinska B, Urban M, Peczynska J, Florys B. Soluble adhesion molecules (s ICAM-1, VCAM-1) and selectins (sE selectin, sP selectin, sL selectin) levels in children and adolescents with obesity, hypertension and diabetes. *Metabolism* 2005; 54: 1020-6.
34. Dogruel N, Kirel B, Akgun Y, Us T. Serum soluble endothelial-cell specific adhesion molecules in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 287-93.
35. Katakami N, Kaneto H, Matsuhisa M, et al. Serum interleukin- 18 levels are increased and closely asociated with various soluble adhesion molecule levels in type 1 diabetic patientes. *Diabetes Care* 2007; 20: 159-61.
36. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk C. Vascular risk factors and markers of endothelial function as determinants of inflammatory markers in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2165-73.
37. Schalkwijk CG, Poland DC, van Dijk W, et al. Plasma concentration of C-reactive protein is increased in type I diabetic patients without clinical macroangiopathy and correlates with markers of endothelial dysfunction: evidence for chronic inflammation. *Diabetologia* 1999; 42: 351-7.

Les musulmans ont repris aux hébreux les tabues du porc et du sang. On lit dans le Coran:

"Les animaux morts, le sang, la chair du porc, tout ce qui a été tué sous l'invocation d'un autre nom que celui de Dieu, les animaux suffoqués, assommés, tués par quelque chute ou d'un coup de corne ; ceux qui ont été entamés par une bête féroce, à moins que vous ne les ayez purifiés par une saignée ; ce qui a été immolé aux autels des idoles ; tout cela vous est défendu". Ainsi l'hygiène alimentaire et les tabous religieux se mêlaient étroitement dans la diététique des médecins juifs et musulmans du XI^e siècle.

Los musulmanes tomaron de los hebreos los tabúes con respecto al cerdo y a la sangre. Se lee en el Corán:

"Los animales muertos, la sangre, la carne del cerdo, todo aquello que ha sido matado bajo la invocación de otro nombre que el de Dios, los animales asfixiados, molidos a palos, muertos por una caída o por un golpe de cuerno, los que han sido cortajeados por una bestia feroz, a menos que no los hayan purificado por sangrado, aquellos que hayan sido inmolados a los altares de ídolos, todo eso queda prohibido". Así la higiene de los alimentos y los tabúes religiosos se mezclan estrechamente en la dietética de los médicos judíos y musulmanes del siglo XI.