

Evaluation de la CRP ultrasensible et de la microalbuminurie comme marqueurs de risque cardio-vasculaire chez des patients diabétiques de type 2 marocains.

Evaluation of ultrasensitive CRP and microalbuminuria as cardiovascular risk markers in type 2 diabetic Moroccan patients.

Fatima El Boukhrissi¹, Imane Benbella¹, Hassan Ouleghzal², Soumia Safi², Youssef Bamou¹, Lhousain Balouch¹

1-Service de Biochimie-Toxicologie, hôpital militaire Moulay Ismail Meknès / Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, faculté de médecine et de pharmacie de Fès, Maroc.

2-Service d'Endocrinologie, hôpital militaire Moulay Ismail Meknès / Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, faculté de médecine et de pharmacie de Fès, Maroc

R É S U M É

Introduction : Le diabète de type 2 est une maladie chronique dont la prévalence est en augmentation exponentielle. Cette affection constitue un facteur de risque des maladies cardiovasculaires, principale cause de décès chez les personnes diabétiques.

Objectif : Etudier la corrélation entre la CRP hs, la microalbuminurie, les paramètres de surveillance du diabète et la présence de complications vasculaires chez un groupe de patients diabétiques non insulinodépendants suivis au service d'endocrinologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

Méthodes : l'étude a porté sur 250 patients diabétiques de type 2 et 120 sujets témoins. Les patients ont été subdivisés en deux : groupe I (n = 110) est composé de patients sans complications vasculaires du diabète. Le groupe II (n = 90) est constitué de patients présentant au moins une complication microvasculaire. Les paramètres relevés étaient l'âge, le sexe, l'IMC, l'ancienneté du diabète et l'existence des complications vasculaires. Les paramètres biologiques étudiés étaient la CRP hs, microalbuminurie, HbA1c et le bilan lipidique.

Résultats : Les patients diabétiques avec complications avaient des taux significativement plus élevés de CRP hs et de microalbuminurie comparés aux patients diabétiques sans complications et aux témoins (8,37 vs 5,94 vs 2,63 ; p < 0,001 et 62,10 vs 34,56 vs 5,67 ; p < 0,0001). Les taux de la CRP hs étaient significativement corrélés à l'HA1c, au cholestérol total, au C-LDL, à l'index d'athérogénicité, à la microalbuminurie et à la durée du diabète pour les 2 groupes de patients. Une corrélation significative entre la CRP hs et l'âge n'a été retrouvé que chez le groupe I.

Conclusion : Le dosage de la CRP semble avoir un intérêt dans le dépistage des complications vasculaires chez les diabétiques de type2.

M o t s - c l é s

Diabète de type 2 ; protéine C-réactive ; microalbuminurie ; complication cardiovasculaire ; inflammation chronique.

S U M M A R Y

Introduction: Type 2 diabetes is a chronic disease whose prevalence is increasing exponentially. This condition is a risk factor for cardiovascular disease, the leading cause of death among diabetics.

Objective: To study the correlation between hs CRP, microalbuminuria, diabetes monitoring parameters and the presence of vascular complications in a group of non-insulin dependent diabetic patients followed in endocrinology department of the Moulay Ismail Military Hospital in Meknes.

Methods: The study involved 250 patients with type 2 diabetes and 120 control subjects. Patients were subdivided on 2 groups: group I consisting of patients without diabetes vascular complications. Group II involved patients with at least one vascular complication. The parameters measured were age, sex, BMI, duration of diabetes and the presence of vascular complications. The studied biological parameters were hs CRP, microalbuminuria, HbA1c and lipid profile.

Results: Diabetic patients with complications had significantly higher levels of hs CRP and microalbuminuria compared with diabetic patients without complications and with controls (8.37 vs 5.94 vs 2.63; p < 0.001 vs 62.10 vs 34.56 vs 5.67; p < 0.0001). The rate of hs CRP were significantly correlated with HA1c, total cholesterol, the LDL-C, index atherogenicity microalbuminuria and duration of diabetes for the two patient groups. A significant correlation between hs CRP and age was only found in Group I.

Conclusion: CRP appears to be interested in the detection of vascular complications in diabetic type2.

Key - words

Type 2 diabetes ; protein C-réactive ; microalbuminuria ; cardiovascular complication ; chronic inflammation.

L'incidence du diabète est en croissance exponentielle dans le monde. Le diabète de type 2 représente la forme la plus répandue, qui pose un problème majeur de santé publique par ses taux de prévalence épidémiques et ses complications lourdes et invalidantes. Ainsi, en 2013, la prévalence du diabète à l'échelle mondiale est estimée à 8.4% avec plus de 382 millions de personnes vivant avec le diabète et dont les complications seraient responsables de près de 5 millions de décès (1). Les complications cardiovasculaires représentent la principale cause de décès dans cette population. Ainsi la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires notamment la protéine C-réactive (CRP) et la microalbuminurie vise à rationaliser la prévention cardiovasculaire. Dans le présent travail nous nous proposons d'étudier la corrélation entre la CRP hautement sensible (CRP hs), la microalbuminurie, les paramètres usuels de surveillance du diabète (HbA1c, bilan lipidique) et la présence de complications vasculaires chez un groupe de patients diabétiques non insulinodépendants suivi dans une structure hospitalière marocaine.

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude prospective effectuée entre Mars et juin 2015, qui a intéressée 250 patients diabétiques de type 2 suivis au service d'endocrinologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (Maroc). Nous avons inclus dans cette étude, toutes les personnes précédemment diagnostiquées diabétiques et qui ont acceptés de participer à l'études après signatures d'un consentement éclairé. Après constitution de la base de données, nous avons consulté les dossiers médicaux des participants afin de rechercher leurs antécédents pathologiques. Ainsi, nous avons exclu de l'étude les patients ayant développés une complication macrovasculaire (atteinte coronaire, pied diabétique...) (n = 18), les patients ayant présentés une pathologie inflammatoire aiguë ou chronique pendant la période d'étude et ceux ayant reçu un traitement anti-inflammatoire pendant les deux semaines précédant le prélèvement (n = 32). Les paramètres relevés étaient l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), l'ancienneté du diabète et la présence de complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie, neuropathie). Les patients ont été ensuite classés en deux groupes. Le groupe I (n = 110) est composé de patients sans complications vasculaires du diabète. Le groupe II (n = 90) est constitué de patients présentant au moins une complication microvasculaire. Pour la série témoin, nous avons recrutés 120 sujets en bon état de santé apparente et appariés pour l'âge et le sexe. Tous les patients et les témoins ont été prélevés le matin, sur tube hépariné et EDTA, après un jeûne de 10 à 12 heures. Les examens urinaires ont été effectués sur les urines recueillis de 24 heures. Les paramètres

biochimiques étudiés ont été évalués sur l'automate Cobas ®6000 de la société Roche Diagnostic. Ainsi nous avons dosés par des méthodes enzymatiques le cholestérol total (CT), le cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL), les triglycérides (TG) et la glycémie. Le cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL) a été calculé selon la formule de Friedewald $C-LDL = CT - (C-HDL + TG/5)$ pour des taux de TG < 4 g/l. Afin d'apprécier le risque lipidique, nous avons calculé l'index d'athérogénicité (IA = CT/C-HDL), un risque étant considéré comme élevé si l'index est supérieur ou égal à 5. L'hémoglobine A1c a été dosée par immunoturbidimétrie, avec des valeurs usuelles de 4,5 à 5,9 % selon le système NGSP/DCCT. La CRP hs et la microalbuminurie ont été dosé par immunoturbidimétrie, avec respectivement des valeurs usuelles inférieures à 5mg/l et à 30mg/l.

Pour l'analyse statistique, les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne \pm écart type. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage. La comparaison des moyennes a été réalisée par le test t de Student. Les corrélations ont été établies selon le test de Spearman. Nous avons retenu la valeur $p < 0.05$ comme seuil de significativité.

RÉSULTAT

Les caractéristiques démographiques de la population diabétique étudiée ainsi que celle des témoins sont représentées dans le tableau 1. Le groupe témoin était constitué de 120 sujets non-diabétiques (97 hommes et 23 femmes) âgés de 43 à 81 ans. Les 200 patients diabétiques inclus ont été répartis en deux groupes : le groupe I comprenait 110 patients (81 hommes et 29 femmes), dont l'âge moyen était de 53 ans, l'IMC moyen de 30 Kg/m² et l'ancienneté du diabète d'environ 10 ans au moment de l'étude. Le groupe II est constitué de 90 patients (70 hommes et 20 femmes) ayant développé au moins une complication microvasculaire (rétinopathie 43 cas, neuropathie 34 cas, néphropathie 4 cas et association au moins deux complications 9 cas). Les patients diabétiques du groupe II avaient un âge moyen de 59 ans, un IMC moyen de 27 Kg/m² et une ancienneté du diabète d'environ 13 ans au moment de l'étude.

Les données biologiques des sujets diabétiques et des témoins sont représentés dans le tableau 2. La comparaison des moyennes des concentrations des paramètres biologiques entre les témoins et les sujets diabétiques du groupe I et du groupe II a montré une différence significative pour les taux de la glycémie à jeun (0,95 vs 1,62 vs 2,06 - $p < 0,0001$), de l'HbA1c (5,45 vs 7,53 vs 9,05 - $p < 0,0001$), des triglycérides (1,14 vs 1,43 vs 1,54 - $p < 0,05$), de l'index d'athérogénicité (2,81 vs 4,93 vs 4,63 - $p < 0,01$), du c-LDL (1,14 vs 1,53 vs 1,91 - $p < 0,05$) et du cholestérol total (1,83 vs 2,22 vs 2,41 - $p < 0,01$). Par contre, aucune différence significative n'a été

observée pour les taux du C-HDL entre les patients diabétiques et les témoins.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques des témoins et des patients diabétiques du groupe I (sans complications vasculaires) et du groupe II (avec complications vasculaires).

	Témoins (n=120)	Groupe I (n=110)	Groupe II (n=90)	p
Age (ans)	57 ± 6.2	53 ± 7.1	59 ± 9.8	<0.01
Sexe ration (H/F)	4.22	2.79	3.5	NS
Ancienneté du diabète (ans)	-	10.2 ± 6.4	12.7 ± 9.7	NS
IMC (Kg/m ²)	28.1 ± 3.2	29.9 ± 4.1	27.2±2.5	

Résultats exprimés par la moyenne ± déviation standard.

IMC : indice de masse corporelle

Tableau 2 : Les données biologiques des témoins et des sujets diabétiques du groupe I (sans complication) et du groupe II (avec complication vasculaire).

Paramètres	Témoins (n=120)	Groupe I (n=110)	Groupe II (n=90)	P
Glycémie à jeun (g/l)	0.95 ± 0.18	1.62 ± 0.49	2.06 ± 0.95	<0.0001
HbA1c (%)	5.45 ± 0.81	7.53 ± 1.92	9.05 ± 1.69	<0.0001
CT (g/l)	1.83 ± 0.45	2.22 ± 0.64	2.41 ± 0.82	<0.01
C-HDL (g/l)	0.43 ± 0.15	0.44 ± 0.11	0.39 ± 0.19	Ns
C-LDL (g/l)	1.14 ± 0.2	1.53 ± 0.38	1.91 ± 0.63	<0.05
TG (g/l)	1.14 ± 0.81	1.43 ± 0.61	1.54 ± 0.74	<0.05
IA	2.81 ± 0.11	4.93 ± 0.49	4.63 ± 0.84	<0.01
CRP hs (mg/l)	2.63 ± 2.37	5.94 ± 3.44	8.37 ± 6.56	<0.001
µalb (mg/l)	5.67 ± 3.09	34.56 ± 14.25	62.10 ± 28.32	<0.0001

Résultats exprimés par la moyenne ± une déviation standard

HbA1c : hémoglobine A1c ; CT : cholestérol total ; TG : triglycérides ; c-HDL : cholestérol des lipoprotéines de haute densité ; c-LDL : cholestérol des lipoprotéines de faible densité ; IA : index d'athérogénicité ; CRP hs: protéine C-réactive hautement sensible ; µalb : microalbuminurie, NS : non significatif

Il est à noter que la moyenne de la CRP hs était significativement plus élevée chez les patients diabétiques avec complications vasculaires par rapport aux diabétiques sans complications (8.37 ± 6.56 vs 5.94 ± 3.44, $p < 0.001$). De même pour la microalbuminurie dont la moyenne était significativement plus élevée chez les patients diabétiques avec complications par rapport à ceux n'ayant pas développés de complications vasculaires (62.10 ± 28.32 vs 34.56 ± 14.25, $p < 0.0001$). Les patients diabétiques avec complications avaient un diabète déséquilibré avec une HbA1c moyenne significativement augmentée en comparaison avec le groupe sans complications qui était par contre équilibré (9.05 ± 1.69 vs 7.53 ± 1.92, $p < 0.0001$).

Le tableau 3 montre les corrélations de Spearman obtenues entre les différents paramètres étudiés chez les témoins et les patients diabétiques. Ainsi, chez les témoins, une corrélation significative a été observée entre la CRP hs et l'âge ($r = 0.51$; $p < 0.001$), l'IMC ($r = 0.26$; $p < 0.01$), le c-LDL ($r = 0.23$; $p < 0.01$), ainsi qu'avec la microalbuminurie ($r = 0.12$; $p < 0.01$).

Chez les patients diabétiques du groupe I et II, la concentration de la CRP hs a été significativement corrélée à l'HbA1c ($r = 0.21 - p < 0.01$ vs $r = 0.34 - p < 0.001$), au CT ($r = 0.28 - p < 0.01$ vs $r = 0.21 - p < 0.01$), au c-LDL ($r = 0.21 - p < 0.01$ vs $r = 0.25 - p < 0.01$), à l'IA ($r = 0.23 - p < 0.01$ vs $r = 0.29 - p < 0.001$), à la microalbuminurie ($r = 0.28 - p < 0.001$ vs $r = 0.22 - p < 0.01$) et à la durée du diabète ($r = 0.24 - p < 0.01$ vs $r = 0.39 - p < 0.001$). Par ailleurs, une corrélation significative entre la CRP hs et l'âge n'a été retrouvée que chez le groupe I.

Tableau 3 : Les corrélations de Spearman obtenues entre la CRP hs et les paramètres anthropométriques et biologiques.

	Témoins		Groupe I		Groupe II	
	r	p	r	p	r	p
Glycémie à jeun	-0,034	NS	0.15	NS	0.11	NS
HbA1c	0,125	NS	0.21	<0.01	0.34	<0.001
CT	0,082	NS	0.28	<0.01	0.21	<0.01
C-HDL	0,011	NS	-0.11	NS	0.09	NS
C-LDL	0,23	<0.01	0.21	<0.01	0.25	<0.01
IA (CT/C.HDL)	0,16	NS	0.23	<0.01	0.29	<0.001
TG	0,11	NS	0.12	NS	-0.14	<NS
Microalbuminurie	0,12	<0.01	0.28	<0.001	0.22	<0.01
Age	0,51	<0.001	0.36	<0.001	0.11	NS
Durée du diabète	-	-	0.24	<0.01	0.39	<0.001
IMC	0.26	<0.01	-0.11	NS	0.14	NS

DISCUSSION

Le diabète de type 2 est une maladie chronique qui s'accompagne d'une inflammation persistante caractérisée par l'augmentation des taux plasmatiques de cytokines tels que le tumor necrosis factor (TNF), l'interleukin 6 (IL-6) et la protéine C-réactive (CRP) (2,3). Cette dernière est à l'origine d'une activation de la production de l'intracellulaire adhesion molecule-1 (ICAM-1) (4) et le monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) par les cellules endothéliales (5). Ces deux molécules seraient responsables du développement de l'athérosclérose d'où l'intérêt grandissant du dosage de la CRP comme marqueur de la souffrance vasculaire. C'est ainsi que plusieurs études ont démontré que les personnes diabétiques de type 2 et ayant des taux élevés de CRP présenteraient des risques élevés de maladies cardiovasculaires (6).

Les patients diabétiques avaient des taux de CRP hs augmentés par rapport aux sujets témoins. Cette augmentation variait entre 2 fois chez le groupe diabétique relativement équilibré (HbA1C à 7,5%) et sans complications vasculaires et 3 fois la valeur normale chez les sujets diabétiques avec complications microvasculaires. Ces résultats sont concordants avec ceux rapportés par de nombreuses études publiées (7,8,9).

Cette augmentation témoigne de la présence d'un phénomène inflammatoire plus important chez les patients diabétiques, par rapport aux sujets témoins. Cette inflammation chronique serait encore plus importante chez les sujets souffrant de complications vasculaires et qui présentaient une HbA1c moyenne de 9,05%.

Notre étude a également mis en évidence une corrélation hautement significative entre la CRP hs et les marqueurs traditionnels du risque cardiovasculaire à savoir le cholestérol total, le c-LDL, l'HA1c et l'index d'athérogénicité chez les deux groupes de patients diabétiques. Une corrélation significative a été également retrouvée avec la durée du diabète chez les 2 groupes. Par contre, nous n'avons pas trouvé de corrélation significative entre la CRP hs et l'âge et l'IMC des patients. Ce résultat suggère que chez la population de patients diabétiques le processus d'athérogénicité dépend de l'interaction de plusieurs facteurs. En effet, l'hyperglycémie chronique lors du diabète serait responsable d'une part, d'une dyslipidémie et d'autre part d'une glycation non enzymatique des protéines tissulaires et circulantes, et une accumulation de produits terminaux de la glycation avancée (AGE) responsable de l'accroissement du stress oxydatif (10). Il en résulte une stimulation de synthèse d'interleukines 1 et 6, responsables de l'augmentation du taux de CRP (11). Par ailleurs, plusieurs études expérimentales suggèrent un rôle direct de la CRP dans l'initiation et la progression de l'athérosclérose avec un effet stimulateur du facteur tissulaire par les cellules macrophagiques. Ainsi, il y a activation du système du complément avec une action sur les lipoprotéines telles que les LDL et les VLDL favorisant ainsi leur effet athérogène (4,12).

Ces données ont poussé L'American Heart Association à proposer, depuis 2003, une stratification du risque cardiovasculaire en fonction des taux de CRP : risque faible <1mg/l, risque intermédiaire compris entre 1 et 3mg/l, risque élevé >3mg/l (7). Ainsi, des taux de CRP hs dans les limites supérieures des valeurs usuelles (CRP>3mg/l) chez des sujets adultes apparemment sains avec un profil lipidique normal, serait associés à un risque de pathologie cardiovasculaire multiplié par 3 pour les 5 années à venir, celui d'accident vasculaire cérébral ou de maladies artérielles périphérique par 2 (8). Dans une autre étude, il a été rapporté que le risque de maladie coronaire attribuable uniquement à une CRP> 3mg/l était de 11% (13).

Par ailleurs, la microalbuminurie est un marqueur précoce de la néphropathie diabétique. Elle consiste en une élévation modérée (supra physiologique) de l'excrétion urinaire d'albumine. L'augmentation de la microalbuminurie traduit un phénomène d'altération vasculaire diffuse, avec une mortalité trois fois supérieure à celle d'un sujet présentant une excrétion urinaire d'albumine normale. Elle est également considérée

comme un marqueur de risque cardiovasculaire très important chez les patients diabétiques et hypertendus (8).

Dans notre travail, nous avons évalué le taux de la microalbuminurie et le développement de complications vasculaires chez un groupe de patients diabétiques marocains non insulino-dépendants. Les résultats de notre étude ont montré que les valeurs de la microalbuminurie sont significativement plus élevées chez les patients ayant développés des complications vasculaires comparés aux diabétiques sans complications. Ce résultat confirme l'intérêt du dosage de la microalbuminurie pour dépister la néphropathie diabétique débutante dont elle constitue le principal signe d'appel. Cela permettrait alors d'intervenir au moment où l'atteinte rénale est encore réversible. En effet, le contrôle glycémique strict couplé au contrôle tensionnel par l'utilisation des bloqueurs du système rénine-angiotensine, tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, permettrait d'éviter l'évolution des lésions rénales à des stades irréversibles.

Par ailleurs, nous avons analysé la corrélation de Spearman entre la CRP hs et la microalbuminurie chez les témoins et les deux groupes de patients diabétiques avec et sans complications vasculaires. Les résultats ont montré qu'il existe une corrélation significative entre ces deux marqueurs aussi bien chez les témoins que chez les patients diabétiques. La corrélation la plus significative a été trouvée chez les patients diabétiques sans complications ($r=0,28$ - $p<0,001$), stade où l'atteinte rénale est réversible, ce qui suggère que l'augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine serait due à l'inflammation subclinique. Cette hypothèse a également été avancée par Nakamura et al. (14) lors de son étude de la relation entre la CRP et la microalbuminurie dans la population générale. Les résultats de cette étude avaient montré une association significative entre ces deux marqueurs aussi bien chez les hommes que chez les femmes. En effet, les concentrations sériques élevées de glucose chez les patients diabétiques et la formation des AGE, peuvent avoir un effet direct dévastateur sur le glomérule. Cette interaction se traduit principalement dans un épaississement de la membrane basale glomérulaire par l'expansion de la matrice extracellulaire. La membrane de filtration glomérulaire devient déformée et plus perméable ; ainsi, de grosses molécules comme l'albumine passent à travers. Cette albuminurie a un effet pathologique sur les cellules du tubule proximal et peut induire un stress oxydant. En outre, l'absorption de ces protéines par les cellules tubulaires stimule la libération de plusieurs chémokines et de cytokines pro inflammatoires responsables de l'inflammation du tissu interstitiel puis de la fibrose (15,16).

Par contre chez les diabétiques avec complications, la microalbuminurie (voire la protéinurie) trop élevée traduit

un phénomène d'atteinte endothéliale diffuse (17). Cette dysfonction endothéliale constituerait alors un marqueur d'un stade avancé de l'athérosclérose (18).

Notre étude présente quelques limites. En effet elle ne porte que sur un échantillon de patients diabétiques ayant un accès à l'hôpital militaire avec une prise en charge médicale gratuite ce qui n'est pas représentatif de la population des diabétiques marocains. D'autre part, la population étudiée était constituée majoritairement par des hommes ce qui peut également constituer un autre biais de sélection. Enfin, nous pensons qu'une augmentation de la taille de notre série avec l'inclusion de participants d'autres structures du CHU de Fes permettrait d'améliorer la précision de nos résultats.

CONCLUSION

Selon les résultats de notre étude, les taux de CRP étaient significativement plus élevés chez les patients diabétiques par rapport aux témoins. Nous avons

également mis en évidence une corrélation significative entre la CRP et les principaux indicateurs biologiques du risque cardiovasculaires. Ainsi nous pensons que la CRP peut constituer un marqueur intéressant et précoce pour l'évaluation du risque cardiovasculaire aussi bien chez la population générale que chez les patients diabétiques non insulino-dépendants. Nous pensons également qu'il serait intéressant d'associer leurs dosages aux autres paramètres habituels de surveillance du diabète et particulièrement à celui de la microalbuminurie afin d'améliorer la prise en charge des patients diabétiques et de diminuer le risque de mortalité cardiovasculaire toujours élevé chez cette catégorie. L'existence d'une valeur élevée de CRP hs serait associée à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires et nécessiterait une prise en charge thérapeutique.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Références

1. Centre des médias : Organisation mondiale de la santé. Maladies non transmissibles. Aide-mémoire N°355. Mars 2013. [cited 2016 Sep14] Available from : <http://www.who.int/ media centre/factsheets/fs355/fr>.
2. Puglisi MJ, Fernandez ML. Modulation of C-reactive protein, tumor necrosis-alpha and adiponectin by diet, exercise and weight loss. *J Nutr* 2008;138(12):2293-6.
3. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Applied Physiol* 2005;98(4):1154-62.
4. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102(18):2165-8.
5. Pasceri V, Chang JS, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001;103(21):2531-4.
6. Pannaciuoli N, Cantatore FP, Minenna A, Bellacicco M, Giorgino R, De Pergola G. C-reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and insulin resistance in adult women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 Oct;25(10):1416-20.
7. Coulon J, Willems D, Dorchy H. augmentation de la concentration plasmatique de la protéine C-réactive dans le diabète de l'enfant et de l'adulte jeune. *Presse Med* 2005;34:89-93.
8. El Oudi M, Aouni Z, Ouertani H et al. CRP et microalbuminurie : nouveaux marqueurs du risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2011;60:207-210.
9. Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type2 diabetes in women. *Diabetes* 2004;53:693-700.
10. Alexandraki K, Piperi C, Kalofoutis C, Singh J, Alaveras A, Kalofoutis A. Inflammatory process in type 2 diabetes: the role of cytokines. *Ann NY Acad Sci* 2006;1084:89-117.
11. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2094-9.
12. Verma S, Wang CH, Lonn E et al. Cross-sectional evaluation of brachial artery flow-mediated vasodilatation and C-reactive protein in healthy individuals. *Eur Heart J* 2004; 25(19):1754-60.
13. Cushman M, Arnold M A, Bruce M et al. C-Reactive Protein and the 10-Year Incidence of Coronary Heart Disease in Older Men and Women The Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2005;112:25-31.
14. Nakamura M, Onoda T, Itai K et al. Association between serum C-reactive protein levels and microalbuminurie: a population based cross-sectional study in northern Iwate, Japan. *Intern Med* 2004;43:919-25.
15. Kanwar YS, Wada J, Sun L, et al. Diabetic nephropathy: mechanisms of renal disease progression. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008;233(1):4-11.
16. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-6.
17. Stehouwer CD, Nauta JJ, Zeldenrust GC et al. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1992;340:319- 23.
18. Bilous R. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic nephropathy?. *Diabet Med* 2008;25(Suppl 2):25-9.

