

Bogna Wierusz-Wysocka

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego, Szpital im. F. Raszei w Poznaniu

Związki patogenetyczne między mikro- i makroangiopatią cukrzycową

Część II. Nowe spojrzenie na patogenezę makroangiopatii cukrzycowej

Pathogenetic relationship between diabetic micro- and macroangiopathy
Part II. New opinions concerning pathogenesis of diabetic macroangiopathy

STRESZCZENIE

W niniejszej pracy przedstawiono aktualne poglądy dotyczące rozwoju makroangiopatii cukrzycowej. Szczególną uwagę zwrócono na rolę hiperglikemii oraz mikroangiopatii w powstawaniu nietypowego obrazu miażdżycy u chorych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Podkreślono udział w tym zjawisku komórek odpowiedzi zapalnej, czynników wzrostu i angiogenezy naczyń odżywczych (*vasa vasorum*). Przytoczono także nowe hipotezy dotyczące równoległego występowania w warunkach hiperglikemii zaburzeń arteriogenezy. (Diabet. Prakt. 2009; 10, 5: 173–179)

Słowa kluczowe: cukrzyca, hiperglikemia, angiogeneza, makroangiopatia, miażdżycza

ABSTRACT

Current opinions concerning diabetic macroangiopathy development are presented. The role of hy-

perglycemia and microangiopathy in specific atherosclerotic changes formation in persons with carbohydrate metabolism disturbances were evaluated. Particular interest was concentrated on participation in this atherosclerotic process both inflammatory cells and mediators of growth and proliferation (angiogenesis) of *vasa vasorum*. New hypotheses of simultaneous occurrence of arteriogenesis disturbances and hyperglycemia are suggested. (Diabet. Prakt. 2009; 10, 5: 173–179)

Key words: diabetes mellitus, hyperglycaemia, angiogenesis, macroangiopathy, atherosclerosis

Makroangiopatia cukrzycowa (przedwczesna miażdżycza) obejmuje swoim zasięgiem błonę wewnętrzną i środkową tętnic dużego, średniego oraz małego kalibru. Różni się ona istotnie od zmian miażdżycowych obserwowanych u osób bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Błaski miażdżycowe u chorych na cukrzycę występują bowiem w miejscach nietypowych, są zazwyczaj rozsiane, mają znacznie szerszy zasięg, obejmując również naczynia małego kalibru, a ponadto pojawiają się wcześniej. Pokrywa ich łatwiej też pęka, sprzyjając występowaniu ostrych zespołów wieńcowych lub udarów niedokrwiennych mózgu [1]. Zmianom miażdżycowym zlokalizowanym w miejscach nietypowych towarzyszy sztywność naczyń. Są one twarde,

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Bogna Wierusz-Wysocka
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
Szpital im. F. Raszei, ul. Mickiewicza 2, 60-834 Poznań
tel./faks: (061) 847 45 79, e-mail: bww@pro.onet.pl
Diabetologia Praktyczna 2009, tom 10, 5, 173–179

Copyright © 2009 Via Medica

Nadesłano: 14.10.2009 Przyjęto do druku: 27.10.2009

mało podatne na zmiany hemodynamiczne. Również przebieg kliniczny schorzeń układu sercowo-naczyniowego, rozwijających się na podłożu miażdżycy u chorych na cukrzycę, jest odmienny od notowanego w populacji bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej. U osób znajdujących się w okresie „stanu przedcukrzycowego” lub z rozwiniętą cukrzycą ostry zespół wieńcowy ma często charakter bezbólowy, a jego objawami klinicznymi mogą być zasłabnięcie, poty lub ostra niewydolność lewokomorowa. Również w obrazie EKG zmiany odcinka ST-T mogą być niecharakterystyczne [2]. Bezbólowy przebieg zawału w wielu przypadkach jest odpowiedzialny za niedostateczną interwencję terapeutyczną w tym okresie.

Istnienie ścisłych powiązań między zaburzeniami gospodarki węglowodanowej a rozwojem groźnych dla życia przewlekłych powikłań, brak klasycznych objawów schorzeń układu sercowo-naczyniowego oraz rozległość zmian miażdżycowych i niestabilność blaszek miażdżycowych mogą tłumaczyć 2–3-krotny wzrost śmiertelności w tej grupie chorych. Powszechnie wiadomo, że postęp w zakresie terapii ostrych zespołów wieńcowych, jaki osiągnięto w ostatnich latach, znacznie zmniejszył śmiertelność w całej populacji, czego nie zaobserwowano jednak u chorych na cukrzycę [3]. Ponadto rokowanie u pacjentów z cukrzycą typu 2 jest podobne jak u osób bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej po przebyciu zawału serca [4]. Spowodowało to, że cukrzycę zakwalifikowano do grupy schorzeń obciążonych najwyższym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego.

Zwiększona śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego dotyczy nie tylko pacjentów z cukrzycą typu 2, u których oprócz hiperglikemii występują także inne czynniki ryzyka miażdżycy, takie jak dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, otyłość i zmniejszona wrażliwość tkanek obwodowych na działanie insuliny (insulinooporność). Podobnie niekorzystnie i nietypowo przebiega choroba niedokrwienna serca u osób znajdujących się w „stanie przedcukrzycowym”, a nawet u chorych na cukrzycę typu 1. Krolewski i wsp. w 1987 roku po raz pierwszy zwrócili uwagę, że choroba niedokrwienna serca stanowi główną przyczynę zgonów po 30. roku życia wśród osób z cukrzycą typu 1 [5]. Spostrzeżenia potwierdzono w badaniu *Pittsburgh Epidemiology Diabetes Study*, w którym wykazano, że śmiertelność z powodu choroby wieńcowej w populacji chorych na cukrzycę typu 1 w wieku 35–45 lat życia wynosi około 59% [6].

Znaczna częstota występowania choroby niedokrwiennej serca u młodych osób z długim okresem trwania cukrzycy typu 1, u których nadciśnienie

nie tętnicze i dyslipidemia występują sporadycznie, sugeruje rolę hiperglikemii w odmienności obrazu klinicznego, a także przebiegu miażdżycy u chorych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Hanefeld i Temelkova-Kurktschiew, a także inni autorzy podkreślają, że za przyspieszony rozwój zmian miażdżycowych u chorych na cukrzycę typu 2 jest odpowiedzialna przede wszystkim hiperglikemia poposiłkowa [7–9]. U osób z cukrzycą typu 1 decydującą rolę w tym zakresie rolę mogą odgrywać duże wahania glikemii we krwi — od hiper- do hipoglikemii [10, 11]. Wiadomo jednak, że podwyższone wartości glikemii są odpowiedzialne bezpośrednio za rozwój mikroangiopatii ujawniającej się klinicznie w postaci retinopatii, nefropatii, a także kardiomiopatii cukrzycowej, natomiast dobre wyrównanie metaboliczne umożliwia cofanie się zmian w obrębie mikrokrążenia. Charakteryzuje się ona zwiększoną przepuszczalnością naczyń, remodelingiem ścian naczyń i nasiloną angiogenezą naczyń o średnicy poniżej 0,1 μm . Powstające w warunkach hiperglikemii zaburzenia w obrębie ich ścian naczyń również noszą znamiona typowego ogniska zapalnego [12–14].

Przedłużone w czasie badanie *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), a także STENO 2 ujawniły, że po wielu latach skutecznego leczenia cukrzycy typu 2 zmniejsza się ryzyko występowania zgonów, zgonów zależnych od cukrzycy oraz zawałów serca [15, 16]. Obserwacje te potwierdziły wcześniejsze przypuszczenia, że nie tylko mikroangiopatia, lecz również zmiany miażdżycowe (*atherosclerosis*) u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej mogą ulec regresji w wyniku długotrwałego, prawidłowego leczenia.

Określenie *atherosclerosis* jest znane od czasów antycznych. Po raz pierwszy zjawisko to opisał Fallopius w 1575 roku. Zmiany w tętnicach określił on jako zmiany degeneracyjne. Od tego czasu pojawiło się wiele teorii miażdżycy tętnic, z których najbardziej są znane teorie: zapalna Hadgsona (1815 r.), zakrzepowa Rokitańskiego (1841 r.), lipidowa Vogela (1847 r.) oraz naciekowa Virchofa (1856 r.). Obecnie miażdżycę definiuje się jako występującą ogniskowo dysfunkcję śródbłonnków, z towarzyszącym przewlekłym procesem zapalnym, z proliferacją fibroblastów, z tworzeniem zakrzepów i nasiloną angiogenezą [14]. Proces zapalny obejmujący błonę wewnętrzną i środkową tętnic przyczynia się do retencji zmodyfikowanych lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low density lipoprotein*) oraz rozwoju stresu hemodynamicznego i oksydacyjnego. W badaniu *Pathobiological Determinant of Atherosclerosis*

in Youth (PADY) ujawniono, że proces miażdżycowy rozpoczyna się już u młodzieży i młodych dorosłych [17]. Od dawna wiadomo również, że u osób z zespołem metabolicznym, stanem przedcukrzycowym i jawną cukrzycą typu 2 proces miażdżycowy ma wyjątkowo agresywny przebieg. Zmiany w obrębie dużych naczyń krwionośnych u chorych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej często są określane jako patologiczna miażdżyca (*atherosclerosis*), co wskazuje na ich specyfikę (twardość i sztywność naczyń) w tej grupie pacjentów.

Hiperglikemia a makroangiopatia

Zmiany miażdżycowe u osób bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej rozwijają się w ścianie tętnic dużego i średniego kalibru. Pojawiają się w miejscach najsilniejszego działania sił tarcia (*shear stress*), a więc rozwidlenia tętnic lub odejścia odgałęzień. Natomiast u osób z zaburzeniami metabolizmu glukozy ogniska miażdżycowe powstają w miejscach nietypowych i obejmują swoim zasięgiem również tętnice małego kalibru. Naczynia tętnicze charakteryzują się budową trójwarstwową. W skład ich ściany wchodzi warstwa wewnętrzna (*intima*), środkowa (*media*) i zewnętrzna (przydanka — *adventitia*). Charakterystyczną cechą tętnic o budowie trójwarstwowej jest obecność w przydance naczyń odżywczych (*vasa vasorum*). Ich budowa i funkcja odpowiadają tętniczkom przedwłosowatym mikrokrążenia. Ponieważ najbardziej swoistym dla cukrzycy powikłaniem naczyniowym jest mikroangiopatia, można założyć, że w warunkach hiperglikemii mogą się rozwijać swoiste zmiany również w naczyniach odżywczych tętnic [18–20]. Na rolę *vasa vasorum* w rozwoju miażdżycy po raz pierwszy zwrócił uwagę Boerhaave w XVIII wieku. Na podstawie badań anatomicznych twierdził on, że do usztywnienia tętnic dochodzi dopiero wówczas, gdy zwężeniu i zwapnieniu ulegają małe naczynia *vasa vasorum*. Ponownie teorię udziału naczyń odżywczych w rozwoju miażdżycy podjęto w 1984 roku. Barger i wsp. zaobserwowali bowiem, że w obrębie błony środkowej i wewnętrznej tętnic w obszarach zmienionych miażdżycowo dochodzi do wnikania małych naczyń krwionośnych pochodzących z *vasa vasorum* przydanki [21]. Wkrótce Kuamoto i wsp. potwierdzili, że naczynia błony wewnętrznej i środkowej w miejscach objętych miażdżycą 28-krotnie częściej pochodzą z *vasa vasorum* przydanki niż ze strony światła naczynia [22].

Vasa vasorum stanowią fizjologiczny system przenoszenia do głębszych warstw ściany naczynia materiałów odżywczych, progenitorów komó-

rek śródbłonna, komórek zapalnych, składowych układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), cytokin i czynników wzrostu, a także natywnych i zmodyfikowanych w procesie oksydacji i/lub glikacji cząsteczek LDL. Stanowią również podstawowy mechanizm usuwania resztek metabolicznych z zaopatrywanych przez nie obszarów [23]. Zwiększona tą drogą podaż lipidów sprzyja tworzeniu nacieków tłuszczowych w obrębie ściany naczyniowej, stanowiących pierwszy etap rozwoju procesu miażdżycowego [24].

Sugano i wsp. ujawnili ostatnio, że niezależnie od LDL także granulocyty obojętnochłonne (PMN, *polymorphonuclear neutrophils*) odgrywają kluczową rolę w inicjowaniu procesu prowadzącego do rozwoju miażdżycy [25]. Fizjologicznie, jako komórki nieaktywowane, krążą we krwi przez kilka godzin w gotowości do przejścia w stan pobudzenia [26]. W odpowiedzi na bodziec stymulujący, w tym również na hiperglikemię, PMN zmieniają swoje własności reologiczne. Tracą wówczas między innymi zdolność do odkształcania, umożliwiającą im przechodzenie przez naczynia o najmniejszym kalibrze. Czołując w tych warunkach światło naczyń mikrokrążenia o kalibrze mniejszym od ich średnicy, wywołują miejscową hipoksję, a z ziarnistości granulocytów są wówczas uwalniane enzymy proteolityczne, uszkadzające otaczające tkanki (ściana naczynia). Z kolei niedotlenienie jest odpowiedzialne za uwalnianie z komórek śródbłonna licznych czynników prozapalnych, a zwłaszcza czynników nasilających przepuszczalność ściany naczyniowej i warunkujących tworzenie nowych naczyń — czynnika indukowanego hipoksją (HIF 1, *hypoxia induced factor 1*) i śródbłonkowo-naczyniowego czynnika wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) [27].

Järvisalo i wsp. wykazali, że już u dzieci z niewyrównaną metabolicznie cukrzycą typu 1, prawdopodobnie w następstwie tworzenia nacieków lipidowych, dochodzi do pogrubienia błony wewnętrznej tętnic szyjnych — wczesnego symptomu rozwijającej się miażdżycy [28]. Również w badaniach własnych u młodych chorych na cukrzycę typu 1 obecności mikroangiopatii towarzyszyły wykładniki wczesnego etapu zmian miażdżycowych [29]. Obserwacje te sugerują wyraźnie istnienie powiązań obu powikłań naczyniowych typowych dla cukrzycy: mikro- i makroangiopatii. Na taką zależność wskazują również wyniki badań epidemiologicznych, które ujawniają, że nie tylko nefropatia cukrzycowa, lecz również retinopatia są czynnikami ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego.

Makro- a mikroangiopatia

Nadal nie w pełni wyjaśniono patogenetyczne związku między mikro- a makroangiopatią cukrzycową. W tym zakresie istnieje wiele hipotez i sugestii. Wiadomo jednak z całą pewnością, że śródbłonek naczyń tętniczych dużego i średniego kalibru, w odróżnieniu od mikrokrążenia, fizjologicznie nie jest przepuszczalny dla roztworów. Szczelność bariery krew-ściana naczyniowa przez dłuższy okres uniemożliwia wnikanie tą drogą do warstwy podśródbłonkowej nie tylko glukozy, lecz przede wszystkim lipidów i komórek fagocytujących (monocytów), stanowiących podstawę dla tworzenia blaszki miażdżycowej.

Blaszka miażdżycowa swoją budową przypomina typowe ognisko zapalne. W jej powstawaniu istotną rolę odgrywa nie tylko nacieczenie lipidowe, lecz także komórki odpowiedzi zapalnej, stanowiące źródło między innymi metaloproteinaz tkankowych. Są to enzymy proteolityczne, których ekspresję na komórkach ściany naczyniowej zwiększają prozapalne cytokiny i czynniki wzrostu. Układ metaloprotein tkankowych jest odpowiedzialny bezpośrednio za destrukcję białek ściany naczyniowej. Zjawisko to rozpoczyna przebudowę ściany naczyniowej i tworzenie blaszki miażdżycowej. W skład rdzenia blaszki, oprócz komórek piankowatych (zmodyfikowane makrofagi) oraz złogów estrów i kryształów cholesterolu, wchodzi komórki zapalenia, takie jak limfocyty T i makrofagi. Pokrywę tworzą fibroblasty i komórki mięśni gładkich, stanowiących źródło gromadzonych w blaszce proteoglikanów i włókien kolagenu. Twarda, zwapniała pokrywa zawierająca dużo włókna warunkuje stabilność blaszki. Jej niestabilność wiąże się natomiast z cienką i słabą pokrywą, charakteryzującą się obecnością nacieków zapalnych złożonych z komórek odpowiedzi zapalnej oraz ze znacznej liczby nowotworzonych naczyń (angiogeneza) [31, 32].

Ostatnio sugeruje się, że zmiany w ścianie dużych naczyń, przynajmniej w warunkach hiperglikemii, nie muszą być bezpośrednią reakcją na uszkodzenie ich śródbłonna, rozwijające się w następstwie nasilonej adhezji monocytów do powierzchni naczyń większego kalibru, i na wtórne nagromadzenie zmodyfikowanych lipidów w błonie wewnętrznej. Pojawia się coraz więcej dowodów, że proces zapalny rozpoczyna się od zewnątrz ściany naczynia, w przydanie (hipoteza *outside-in*), w skład której wchodzi między innymi naczynia odżywcze (*vasa vasorum*) i komórki odpowiedzi zapalnej [33, 34]. Taki mechanizm tworzenia blaszki miażdżycowej sugerują wyniki badań nad zjawiskiem restenoz, występującym

po przezskórnej angioplastyce, a także ostatnie ustalenia w zakresie rozwoju tętniaków aorty brzusznej. Ujawniły one, że przydanka jest tkanką niezwykle aktywną prozapalnie. W jej obrębie dochodzi do gromadzenia granulocytów obojętnochłonnych, makrofagów oraz innych komórek apoptotycznych, których udział w procesie zapalnym nie budzi wątpliwości [35, 36]. Wykazano również, że przy uszkodzeniu ściany naczynia właśnie w przydanie dochodzi do przekształcania fibroblastów w miofibroblasty. Dourron i wsp. zaobserwowali, że stres oksydacyjny ujawniający się w zewnętrznej błonie naczynia jest czynnikiem inicjującym to zjawisko [37]. Dopiero w kolejnym etapie komórki te migrują do wnętrza ściany naczyniowej pod wpływem czynnika wzrostu TGF- β , produkowanego przez zmodyfikowane fibroblasty (miofibroblasty). Obecnie komórkom tym przypisuje się kluczową rolę w tworzeniu blaszki miażdżycowej [38, 39]. Są one bowiem zasadniczym źródłem kolagenu, wpływającego między innymi na miejscową przebudowę naczynia. Sugeruje się również, że w procesie rozwoju zmian zapalnych od strony przydanki istotną rolę odgrywa okołonaczyniowa tkanka tłuszczowa, będąca bogatym źródłem cytokin prozapalnych i czynników wzrostu. W swoim działaniu jest ona bowiem podobna do tkanki tłuszczowej trzewnej [40]. Niektóre spośród biologicznie aktywnych czynników uwalnianych z tkanki tłuszczowej okołonaczyniowej odgrywają rolę czynników chemotaktycznych (TGF- β , MCP-1) dla komórek nagromadzonych w przydanie. Pod ich wpływem migrują one do błony środkowej naczynia, powodując powstanie nacieczenia w miejscu tworzenia nowej błony (*neointima*) lub blaszki miażdżycowej. Sugeruje się również, że infiltracja monocytami jest poprzedzona migracją granulocytów obojętnochłonnych [35]. Limfocyty T pojawiają się tam zdecydowanie później. Chociaż przypisuje się im rolę w ograniczaniu procesu zapalnego, to jednak nie uczestniczą bezpośrednio w destrukcji ściany naczynia [39].

Typowe dla blaszki miażdżycowej nowotworzenie naczyń jest powszechnie znanym zjawiskiem. Wiadomo, że dieta bogatocholesterolowa przyspiesza angiogenezę, w tym również tworzenie nowych naczyń odżywczych [41]. W ostatnich badaniach, które przeprowadzili Gössl i wsp., stwierdzono nasilone nowotworzenie *vasa vasorum* już na bardzo wczesnych etapach rozwoju zmian miażdżycowych [42]. Wyprzedza ono gromadzenie się makrofagów w miejscu tworzenia blaszki miażdżycowej [43], a także dysfunkcję śródbłonna naczyń nasierdżiowych [44]. Moreno i Fuster ostatnio ujawnili, że na-

silona angiogeneza (tworzenie nowych naczyń mikrokrążenia) jest niezbędnym warunkiem gromadzenia się makrofagów w blaszce miażdżycowej bogatej w lipidy, w warunkach hiperglikemii [45]. Tworzenie nowych naczyń w początkowym etapie rozwoju blaszki miażdżycowej może być korzystnym zjawiskiem. Stwarzają one bowiem dogodne warunki dla drenażu nacieków lipidowych. W warunkach obniżenia stężenia lipidów we krwi, w tym również przepływającej przez mikrokrążenie, cząsteczki lipoprotein zwrotnie mogą przechodzić z nacieku do strumienia krwi, zmniejszając ryzyko progresji zmian miażdżycowych.

Makrofagi do nacieku lipidowego dostają się z prądem krwi naczyń odżywczych od strony przydanki. Czynniki chemotaktycznymi (powodującymi ukierunkowany ruch komórek) są dla nich cząsteczki LDL zmodyfikowane na drodze oksydacji i/lub glikacji. Miejscową aktywację tych komórek powoduje również fagocytoza (pochląnianie) znajdujących się w blaszce fragmentów erytrocytów. W tych warunkach makrofagi uwalniają szereg enzymów, między innymi metaloproteinazy odpowiedzialne za pękanie pokrywy i tworzenie zakrzepów [46]. Moreno i wsp. sugerują, że mikronaczynia blaszki miażdżycowej pochodzące z *vasa vasorum* stanowią stały łącznik między krążeniem systemowym a czynnikami sprzyjającymi rozwojowi miażdżycy [47].

Nasilona angiogeneza jest przede wszystkim zjawiskiem typowym dla mikroangiopatii cukrzycowej (np. retinopatia proliferacyjna). Nowe naczynia są jednak na tyle kruche, że niewielkie zmiany hemodynamiczne przyczyniają się do przerwania ciągłości ich ściany i krwotoku do otaczających tkanek. W obrębie niestabilnej blaszki miażdżycowej, podobnie jak w siatkówce oka w obecności retinopatii proliferacyjnej, też łatwo dochodzi do krwotoku z nowo utworzonych, patologicznych naczyń krwionośnych. Wynaczynienie krwi ułatwia pękanie pokrywy, co z kolei prowadzi do przerwania ciągłości śródbłonna zajętego naczynia i tworzenia skrzepliny w jego świetle. Proces zapalny przyczyniający się do neowaskularyzacji naczyń rozpoczyna się od przydanki i stopniowo obejmuje pozostałe warstwy naczynia (błona środkowa, błona wewnętrzna), powodując ich atrofię z następowym włóknieniem. Teorię *outside* potwierdziły badania eksperymentalne, w których ujawniono tworzenie zmian miażdżycowych w aorcie zwierząt doświadczalnych, bez uprzedniego naruszenia struktury śródbłonna dużego naczynia [48]. Wykazano również, że tworzenie nowej przydanki z nasiloną angiogenezą wyraźnie poprzedza

przebudowę (remodeling) ściany naczyniowej [22, 49]. Najsilniejszymi stymulatorami angiogenezy są VEGF i HIF-1, których stężenia wyraźnie wzrastają w warunkach szybko narastającej hiperglikemii [19, 50]. Podobnie hipoksja i hipoglikemia są odpowiedzialne za wzrost ich aktywności.

Proces zapalny inicjowany w przydance i przesuwany się w głąb ściany naczyniowej najprawdopodobniej dopiero w końcowym etapie przyczynia się do przerwania bariery krew-ściana naczyniowa. Niezależnie jednak, czy pojawiające się wówczas zaburzenia funkcji śródbłonna dużego naczynia są następstwem oddziaływania czynników prozapalnych od światła (teoria *in-side*), czy od strony naczynia (teoria *out-side*), to zawsze w tych warunkach dochodzi do rozwoju stresu oksydacyjnego. Jest on następstwem aktywacji komórek zapalnych, a dodatkowo w warunkach hiperglikemii i/lub dyslipidemii — wynikiem wewnątrzkomórkowych zaburzeń metabolicznych prowadzących do naruszenia równowagi oksydacyjno-redukcyjnej [51]. Do nasilenia stresu oksydacyjnego prowadzi również hipoglikemia, miejscowa hipoksja tkankowa, a także aktywacja komórek śródbłonna przez angiotenzynę II — przynoszoną z prądem krwi przez naczynia odżywcze.

Hiperglikemia a zaburzenia arteriogenezy

Rokowanie chorych z ostrym zespołem wieńcowym i z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej pogarsza nie tylko nasilona angiogeneza, lecz również nieprawidłowe u nich tworzenie krążenia obocznego (arteriogeneza) [20, 52]. Zjawisko tworzenia i przebudowy tętniczek i tętnic małego kalibru jest odpowiedzią na ostre i przewlekłe niedokrwienie. Ujawnia się ono w miejscu o szczególnie silnym działaniu sił tarcia (*shear stress*), które inicjują przebudowę istniejących tam kolaterali. W zjawisku arteriogenezy kluczową rolę odgrywa wzmożona sekrecja tlenku azotu (NO, *nitric oxide*) z następową wazodylatacją naczyń. W tych warunkach dochodzi do przebudowy ściany naczyniowej, gromadzenia się monocytów, degradacji macierzy pozakomórkowej i poprawy miejscowego przepływu. W warunkach hiperglikemii stwierdza się natomiast upośledzenie wielu faz angiogenezy — począwszy od zaburzeń wazodylatacji naczyń, przez hamowanie chemotaksji monocytów, do nieprawidłowego wzrostu kolaterali. Sasso i wsp. sugerowali ostatnio, że zasadniczą rolę w tym zakresie u chorych na cukrzycę odgrywa obniżona, między innymi w ko-

mórkach śródbłonna, mięśnia sercowego, monocytów, ekspresja receptora dla VEGF (Flk-1) [20, 53]. Jego fosforylacja w warunkach hiperglikemii jest wyraźnie obniżona, co wpływa na zmniejszenie aktywności seryno-treoninowej kinazy białkowej i syntazy tlenu azotu (eNOS), a w następstwie — na zaburzenia rozkurczu naczyń i nasilenie procesu zapalnego. Przyjmuje się ostatnio, że za zmniejszenie ekspresji receptora Flk-1 są odpowiedzialne końcowe produkty glikacji, a zwłaszcza glikacja czynników wzrostu. W tych warunkach kompensacyjnie zwiększa się produkcja VEGF, najważniejszego stimulatora angiogenezy (nowotworzenie naczyń mikrokrążenia) [20]. Występowanie tych zaburzeń może stanowić ogniwo łączące nasiloną angiogenezę z upośledzoną arteriogenezą u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej.

Potwierdzenie przedstawionych hipotez wymaga dalszych badań w tym zakresie. Dotychczasowa wiedza wskazująca na ścisłe związki między mikroangiopatią cukrzycową a odmiennym przebiegiem miażdżycy u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej dostarcza wielu istotnych wskazówek klinicznych. Od czasu badań *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) wiadomo, że za rozwój przewlekłych powikłań cukrzycy, a zwłaszcza mikroangiopatii, jest odpowiedzialna przede wszystkim hiperglikemia [54]. W tym samym okresie Brownlee w badaniach eksperymentalnych udowodnił, że wewnątrzkomórkowe zaburzenia indukowane hiperglikemią utrzymują się przez kilka lat, mimo dobrej kontroli metabolicznej [55]. W inicjowaniu makroangiopatii zasadniczą rolę może jednak odgrywać dyslipidemia, a zaburzenia gospodarki węglowodanowej i towarzyszące im nadciśnienie tętnicze przyspieszają tworzenie zmian miażdżycowych. Poznanie związków patogenetycznych łączących mikro- i makroangiopatię cukrzycową pozwala lepiej zrozumieć wyniki przedłużonego w czasie badania UKPDS i Steno-2 [15, 16]. Ujawniły one bowiem, że w warunkach dobrego wyrównania metabolicznego najpierw ulegają zahamowaniu zmiany w obrębie mikrokrążenia, a dopiero po wielu latach wykładniki makroangiopatii. Objawiło się to klinicznie w postaci zmniejszenia liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, częstości zawałów serca i potrzeby pilnej rewaskularyzacji. Tłumaczą one także brak korzyści wielu strategii terapeutycznych w tym zakresie, dla oceny których czas badania wynosił tylko 5–6 lat. Należy więc sądzić, że bez intensywnego, wielokierunkowego leczenia metabolicznego, podejmowanego już nawet na bardzo wczesnym etapie zaburzeń gospodarki wę-

glowodanowej (stan przedcukrzycowy), nie będzie możliwa poprawa rokowania w chorobach układu krążenia w tej grupie pacjentów.

PIŚMIENNICTWO

1. Gray R.P., Yudkin J.S. Cardiovascular disease in diabetes mellitus. W: Pickup J., Williams G. Textbooks of diabetes. Blackwell Science Ltd., Oxford 1997; 57: 1–57.22.
2. Banasiak W., Ponikowski P. Choroba niedokrwienna w cukrzycy. W: Sieradzki J. (red.). Cukrzyca. Via Medica, Gdańsk 2006; 897–929.
3. Sobel B.E., Frye R., Detre K. Burgeoning dilemmas in the management of diabetes and cardiovascular disease: rationale for the bypass angioplasty revascularization investigation 2 diabetes (BARI 2D) Trial. *Circulation* 2003; 107: 636–641.
4. Haffner S.M., Lehto S., Ronnemaa T. i wsp. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1998; 3: 339–347.
5. Krolewski A.S., Kosinski E.J., Warram J.H. i wsp. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin dependent diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 1987; 59: 750–757.
6. Orchard T.J., Stevens L.K., Forrest K.Y., Fuller J.H. Cardiovascular disease in insulin dependent diabetes mellitus: similar rates but different risk factors in the US compared with Europe. *Eur. Int. J. Epidemiol.* 1998; 27: 976–981.
7. Hanefeld M., Temelkova-Kurktschiev T. The postprandial state and the risk of atherosclerosis. *Diabet. Med.* 1997; 14 (supl. 3): S6–S8.
8. Hu F.B., Manson J.E., Stampfer M.J. i wsp. Diet, life style, and risk type 2 diabetes mellitus in women. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 790–798.
9. de Vegt F., Dekker J.M., Ruhe H.G. i wsp. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999; 42: 926–931.
10. Quagliaro L., Piconi L., Assaloni R., Martinelli L., Motz E., Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells. The role protein kinase C and NAD(P)H oxidase activation. *Diabetes* 2003; 52: 2795–2804.
11. El-Osta A., Brasacchio D., Yao D. i wsp. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *J. Exp. Med.* 2008; 205: 2409–2417.
12. Lopes-Virella M.F., Virella G. Immune mechanism of atherosclerosis in diabetes mellitus. *Diabetes* 1992; 41 (supl. 2): 86–91.
13. Morigi M., Angioletti S., Imberti B. i wsp. Leukocyte-endothelial interaction is augmented by high glucose concentrations and hyperglycaemia in a NF- κ B-dependent fashion. *J. Clin. Invest.* 1998; 101: 1905–1915.
14. Ross R. Atherosclerosis — the inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 115–126.
15. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1577–1589.
16. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O. Effect of multifactorial intervention on mortality in diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 580–591.
17. Strong J.P., Malcom G.T., McMahan C.A. i wsp. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescent and young adults: implication for prevention from the Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 1999; 281: 727–735.
18. Moreno P.R., Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 2293–3000.

19. Hayden M.R., Tyagi S.C. Vasa vasorum in plaque angiogenesis, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis: a malignant transformation. *Cardiovasc. Diabetol.* 2004; 3: 1–11.
20. Simons M. Angiogenesis, arteriogenesis, and diabetes. Paradigm reassessed? *JACC* 2005; 46: 835–837.
21. Barger A.C., Beeuwkes R., Lainey L.L., Silverman K.J. Hypothesis: vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries. A possible role in pathophysiology of atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310: 175–177.
22. Kumamoto M., Nakashima Y., Sueishi K. Intimal neovascularization in human coronary atherosclerosis: its origin and pathophysiological significance. *Hum. Pathol.* 1995; 26: 450–456.
23. Pagano P.J., Gutterman D.D. The adventitia: the outs and ins of vascular disease. *Cardiovasc. Res.* 2007; 75: 636–639.
24. Jeziorska M., Wooley D.M. Neovascularization in early atherosclerotic lesions in human carotid arteries: its potential contribution to plaque development. *Hum. Pathol.* 1999; 30: 919–925.
25. Sugano R., Matsuoka H., Haramaki N. i wsp. Polymorphonuclear neutrophils may impair endothelial function: results of crossover randomized study of lipid-lowering therapies. *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 1262–1267.
26. Wierusz-Wysocka B., Wysocki H., Siekierka H., Wykretowicz A., Klimas R. Evidence of polymorphonuclear neutrophils (PMN) activation in patients with diabetes mellitus. *J. Leuk. Biol.* 1987; 42: 519–523.
27. Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nature Rev.* 2006; 6: 173–182.
28. Järvisalo M.J., Raitakari M., Toikka J.O. i wsp. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation* 2004; 109: 1750–1756.
29. Rogowicz A., Baliński M., Zozulińska D., Wierusz-Wysocka B., Wykretowicz A. Mikroangiopatia cukrzycowa a zmiany naczyniowe w tętnicach szyjnych u chorych na cukrzycę. *Diabet. Pol.* 2007; 13: 65.
30. Moreno P.R., Purushothaman R., Fuster V., O'Connor W. Intimomedial interference damage and endothelial inflammation is increased beneath disrupted atherosclerosis in the aorta. Implication for plaque vulnerability. *Circulation* 2002; 105: 2504–2509.
31. Moreno P.R., Purushothaman R., Fuster V. i wsp. Plaque neovascularization is increase in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta. Implications for plaque vulnerability. *Circulation* 2004; 110: 2032–2038.
32. Orasanu G., Plutzky J. The pathologic continuum of diabetes vascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: S35–S42.
33. Scott N.A., Cipolla G.D., Ross C.E. i wsp. Identification of a potential role for the adventitia in vascular lesion formation after balloon overstretch injury of porcine coronary arteries. *Circulation* 1996; 93: 2178–2187.
34. Maiellaro K., Taylor W.R. The role of adventitia in vascular inflammation. *Cardiovascular Res.* 2007; 75: 640–648.
35. Li A.C., Glass C.K. The macrophage foam cells as a target for therapeutic intervention. *Nat. Med.* 2002; 8: 1235–1242.
36. Best P.J.M., Hasdai D., Sangiorgi G. i wsp. Apoptosis: basic concepts and implications in coronary artery disease. *Atheroscl. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 14–22.
37. Dourron H.M., Jacobson G.M., Park J.L. i wsp. Perivascular gene transfer of NADPH oxidase inhibitor suppresses angiotensin-induced neointimal proliferation of rat carotid artery. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005; 288: H946–H953.
38. Powell D.W., Mifflin R.C., Valentich J.D. i wsp. Myofibroblasts: I. Paracrine cells important in health and disease. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 1999; 277: C1–C19.
39. Shi Y., O'Brien J.E., Mannion J.D., Mannion J.D., Wang D., Zalewski A. Adventitial myofibroblasts contribute to neointimal formation in injured porcine coronary arteries. *Circulation* 1996; 94: 1655–1664.
40. Yazici I., Siemionow M. The abdominal adipofascial flap: a new model for direct in vivo observation of microcirculatory hemodynamic of the abdominal FAT tissue In rat. *Ann. Plast. Surg.* 2008; 60: 698–702.
41. Kwon H.M., Sangiorgi G., Ritman E.L. i wsp. Enhanced coronary vasa vasorum neovascularization in experimental hypercholesterolemia. *J. Clin. Invest.* 1998; 101: 1551–1556.
42. Gössl M., Varsari D., Mannheim D., Ritman E.L., Lerman L.D., Lerman A. Increased spatial vasa vasorum density in proximal LAD in hypercholesterolemia — implications for vulnerable plaque-development. *Atherosclerosis* 2007; 192: 246–252.
43. Moulton K.S., Vakili K., Zurakowski D. i wsp. Inhibition of plaque neovascularization reduces macrophage accumulation and progression of advanced atherosclerosis. *PNAS* 2003; 100: 4736–4741.
44. Herrman J., Lerman L.O., Rodriguez-Porcel M. i wsp. Coronary vasa vasorum neovascularization precedes epicardial endothelial dysfunction in experimental hypercholesterolemia. *Cardiovasc. Res.* 2001; 51: 762–766.
45. Moreno P.R., Fuster V. New aspects in pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 2293–2300.
46. Fuster V., Moreno P.R., Fayad Z.A., Corti R., Badimmon J.J. Atherothrombosis and high-risk plaque. Part I: evolving concepts. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 937–954.
47. Moreno P.R., Purushothaman K.R., Levy A.P., Fuster V. Neovascularization and human atherosclerosis. *Circulation* 2006; 113: 2245–2252.
48. Herrman J., Lerman L.O., Rodriguez-Porcel M. i wsp. Coronary vasa vasorum neovascularization precedes epicardial endothelial dysfunction in experimental hypercholesterolemia. *Cardiovascular Research* 2001; 51: 762–776.
49. El-Remessy A., Behzadian A.M., Abou-Mohamed G., Franklin T., Caldwell R.W., Caldwell R.B. Experimental diabetes caused breakdown of the blood-retina barrier by a mechanism involving tyrosine nitration and increases in expression of vascular endothelial growth factor and urokinase plasminogen activator receptor. *Am. J. Pathol.* 2003; 162: 1995–2004.
50. Ferrara N., Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocrinol. Rev.* 1997; 18: 4–25.
51. Ceriello A., Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 816–822.
52. van Golde J.M., Ruiter M.S., Schaper N.C. i wsp. Impaired collateral recruitment and outward remodeling in experimental diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 218–223.
53. Sasso F.C., Torella D., Carbonara O. i wsp. Increased vascular endothelial growth factor expression but impaired endothelial growth factor receptor signaling in the myocardium in type 2 diabetic patients with chronic coronary heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 827–834.
54. Diabetes Control and Control and Complications Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977–986.
55. Brownlee M. Glycation products and the pathogenesis of diabetes complications. *Diabetes Care* 1992; 15: 1835–1843.