

Anna Czech

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Akademii Medycznej w Warszawie

# Patofizjologia wpływu cukrzycy na serce i naczynia

Pathophysiology of the influence diabetes mellitus on the heart and vascular

## STRESZCZENIE

Cukrzyca jest ważnym, niezależnym czynnikiem ryzyka chorób serca. U osób w średnim wieku chorych na cukrzycę ryzyko chorobowości i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jest takie samo jak u osób bez cukrzycy, które przeżyły już zawał serca. Patofizjologiczny wpływ cukrzycy na czynność i strukturę serca wynika z:

- zaburzeń metabolicznych w komórkach mięśnia sercowego;
- mikroangiopatii serca;
- neuropatii autonomicznego unerwienia serca;
- zwiększenia częstości i nasilenia miażdżycy tętnic wieńcowych;
- zwiększenia częstości nadciśnienia tętniczego.

Do głównych mechanizmów powodujących uszkodzenie funkcji i struktury kardiomiocytów należą toksyczne działanie hiperglikemii i glikacja białek serca. Wywołany przez cukrzycę wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych i ciał ketonowych w osoczu powoduje znaczne zahamowanie wychwytu i utleniania glukozy oraz mleczanów, a także nasilenie wytwarzania energii na drodze  $\beta$ -oksydacji wolnych kwasów tłuszczowych. Zmniejsza się także ekspresja GLUT-1 i GLUT-4, a w konsekwencji zmniejsza się zdolność transportu glukozy do wnętrza kardiomiocytów.

Hiperglikemia powoduje także wzrost stężenia wolnych rodników, uszkadzających funkcję zarówno białek kurczliwych mięśnia sercowego, jak i białek enzymatycznych.

Zwiększona glikacja kolagenu jest przyczyną mechanicznej sztywności mięśnia sercowego i upośledzenia napełniania komór w rozkurczu.

Cukrzyca powoduje także zwyrodnienie włóścinek serca (mikroangiopatię serca), które może wpływać na sprawność dostarczania tlenu i składników odżywczych do mięśnia sercowego.

Odnerwienie serca, będące następstwem neuropatii autonomicznej, sprzyja powstawaniu kardiopatii cukrzycowej, ponieważ zaburza regulację czynności biochemicznych i metabolicznych kardiomiocytów.

Cukrzyca jest istotnym, niezależnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej, powodując przyspieszony i nasilony rozwój miażdżycy tętnic wieńcowych. Hiperglikemia w istotny sposób łączy się z aterogenną dyslipidemią, endoteliopatią, nadkrzepliwością i upośledzeniem fibrynolizy, hiperurykemią i hiperhomocysteinemią. Częstość nadciśnienia tętniczego i jego powikłań u chorych na cukrzycę jest co najmniej 2-krotnie większa niż u osób bez cukrzycy.

Naturalna historia choroby niedokrwiennej serca u osób z cukrzycą ulega przyspieszeniu. Szybciej dochodzi do wystąpienia pierwszych objawów niedokrwienia, zawału i niewydolności serca oraz zgonu. Nieme kliniczne zawały serca występują częściej niż u osób bez cukrzycy, a bezobjawowe incydenty martwicy wiążą się z większą śmiertelnością niż zawały serca przebiegające z bólem. U chorych na cukrzycę rokowanie jest 2–3-krotnie gorsze w stosunku do osób z populacji ogólnej.

**Słowa kluczowe:** cukrzyca, choroby serca i naczyń, patofizjologia, konsekwencje kliniczne, odrębności

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Anna Czech  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii  
Akademii Medycznej w Warszawie  
ul. Kondratowicza 8, 02-038 Warszawa

Diabetologia Praktyczna 2004, tom 5, 3, 131–138

Copyright © 2004 Via Medica

Nadesłano: 20.05.2004 Przyjęto do druku: 7.06.2004

Praca wygłoszona na II Karpackiej Konferencji Diabetologicznej w Zakopanem, 20–23.05.2004 r.

**ABSTRACT**

Diabetes mellitus acts as an independent risk factor for cardiovascular system. Middle-aged persons with diabetes mellitus present the same risk of morbidity and death due to ischemic heart disease (IHD) as persons without diabetes mellitus but with past history of myocardial infarction.

Pathophysiology of the influence of diabetes mellitus on the function and structure of heart and vessels is mainly composed of the following disturbances:

- intracellular metabolic disturbances in cardiomyocytes;
- microangiopathy of the heart;
- autonomic neuropathy;
- increased frequency and intensity of the coronary atherosclerosis;
- increased morbidity due to arterial hypertension.

The function and structure of the cardiomyocytes is primarily damaged by toxic effect of hyperglycemia and glycation of heart proteins as induced by the presence of diabetes mellitus. The increased concentration and metabolic turnover of fatty acids inhibits the uptake and oxidation of glucose and lactate by the heart. The proportion of energy for the heart action comes from the increased oxidation of fatty acids. The expression of GLUT-1 and GLUT-4 and, respectively, of cellular transportation of glucose is decreased.

Angiopathic abnormalities in heart circulation limits adaptation to ischemia. The same results from autonomic neuropathy.

Related to hyperglycemia oxidative stress impairs the function of the contractile proteins of the heart as well as of several intracellular enzymes. The proteins of the matrix of the heart are glycated, their proportion increases. It causes the diastolic cardiac insufficiency.

Autonomic neuropathy of the heart also impairs metabolic and hemodynamic properties of the cardiomyocytes. Chronic hyperglycemia, in a very substantial way, is associated with atherogenic dyslipidemia, endotheliopathy, hemostatic disorders, hyperuricemia, hyperhomocysteinemia etc. Coexistence of arterial hypertension in diabetes persons creates special, pathological demands for heart function.

The natural history of the IHD in the diabetic persons is therefore accelerated with faster and more severe of manifestation of heart ischemia, myocardial infarction, heart failure and cardiac death. Quite often this history is complicated by silent myocardial infarction connected with higher mortality.

The general prognosis of the IHD in diabetic persons is still 2–3 times worse in the comparison with

general population. It creates special challenge for contemporary diabetology and cardiology.

**Key words:** diabetes mellitus, cardiovascular disease, pathophysiology, clinical consequences, specific problems

Cukrzyca powoduje wzrost ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Dotyczy ono przede wszystkim chorych na cukrzycę typu 2, ale także typu 1, zwłaszcza powikłaną nefropatią cukrzycową [1]. Ryzyko to jest około 2-krotnie większe u mężczyzn i 4-krotnie większe u kobiet w porównaniu z populacją bez cukrzycy [2].

Wskaźniki śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę są także 2–3-krotnie wyższe niż wskaźniki śmiertelności z tych samych przyczyn u osób bez cukrzycy [3].

Haffner i wsp. wykazali, że u chorych na cukrzycę typu 2 bez objawów choroby wieńcowej ryzyko zgonu z powodu zawału serca jest takie samo jak u osób bez cukrzycy ale po przebytym zawale serca [4].

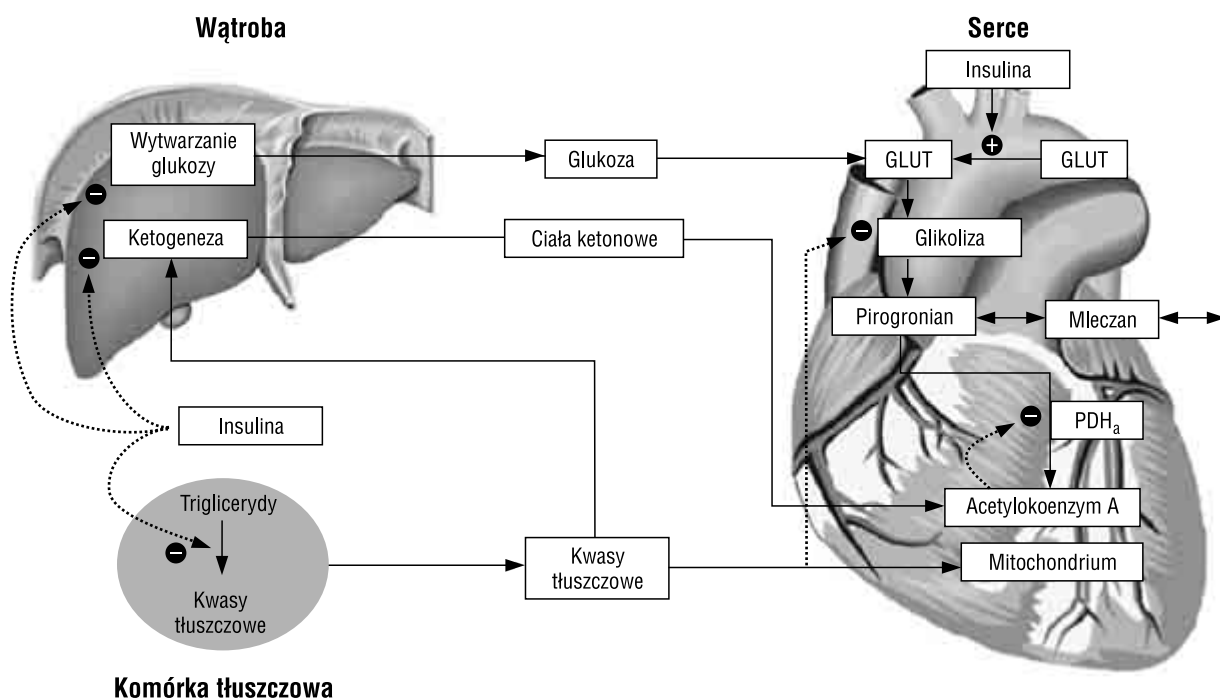
Większość danych epidemiologicznych dotyczących związku między chorobami układu sercowo-naczyniowego a cukrzycą to wyniki badań nad cukrzycą typu 2. Laing i wsp. badali śmiertelność w grupie 23 751 chorych na cukrzycę typu 1. We wszystkich grupach wiekowych wskaźniki śmiertelności z powodu choroby niedokrwiennej serca były wyższe niż w populacji ogólnej, a szczególnie u młodych kobiet chorych na cukrzycę typu 1 [5]. Dane uzyskane z badań epidemiologicznych, klinicznych, a także doświadczalnych stały się podstawą do uznania cukrzycy za ważny, niezależny czynnik ryzyka chorób serca i naczyń.

### **Wpływ cukrzycy na czynność i strukturę serca**

Cukrzyca wpływa niekorzystnie na czynność i strukturę serca poprzez wiele mechanizmów. Należą do nich:

- zaburzenia metaboliczne w komórkach mięśnia sercowego;
- mikroangiopatia serca;
- neuropatia autonomicznego unerwienia serca;
- zwiększenie częstości i nasilenia zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych;
- zwiększenie częstości nadciśnienia tętniczego.

W wielu pracach klinicznych i doświadczalnych przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że cukrzyca wywołuje znaczne zaburzenia metabolicz-



Rycina 1. Metabolizm mięśnia sercowego u chorych na cukrzycę

ne w sercu. Zmniejszone stężenie insuliny i/lub oporność komórek na jej działanie powodują wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, ciał ketonowych i glukozy w osoczu (ryc. 1). Równocześnie zmniejsza się ekspresja transportera glukozy 1 (GLUT-1, *glucose transporter*) i GLUT-4, a w konsekwencji także zdolność transportu glukozy do komórek mięśnia sercowego.

Stwierdzone w cukrzycy obniżenie aktywności dehydrogenazy pirogronianowej w miocytach dodatkowo powoduje zmniejszenie utleniania pirogronianu w mitochondriach i wynikające z tego upośledzenie utleniania glukozy i mleczanu [6]. Niewystarczające metabolizowanie glukozy w mięśniu sercowym prowadzi do nasilenia wytwarzania energii na drodze  $\beta$ -oksydacji wolnych kwasów tłuszczowych. Serce chorego na cukrzycę uzyskuje więc acetylokoenzym A głównie z kwasów tłuszczowych i ciał ketonowych [7]. Toksyczne produkty przemiany tłuszczowej mogą się gromadzić w komórce i wywoływać kolejne niekorzystne efekty śródkomórkowe, takie jak: zwiększenie napływu  $Ca^{++}$ , zmniejszenie napływu  $Mg^{++}$  oraz utratę  $K^+$ . Notuje się upośledzenie wypływu  $Ca^{++}$  z kardiomiocytów w czasie rozkurczu na skutek obniżenia aktywności sarkoplazmatycznej pompy wapniowej, blokowanie ATP-zależnego kanału potasowego i upośledzenie aktywności  $Na^+/K^+$  ATP-azy. Zwiększenie produkcji diacyloglicerolu pobudza aktywność kinazy białkowej C (PKC, *protein kinase C* — izoforma  $\beta_2$ ), dodatkowo przyczyniając się do zaburzeń przepuszczalności

błony komórkowej kardiomiocytów [6, 8] oraz do rozwoju kardiomiopatii [9].

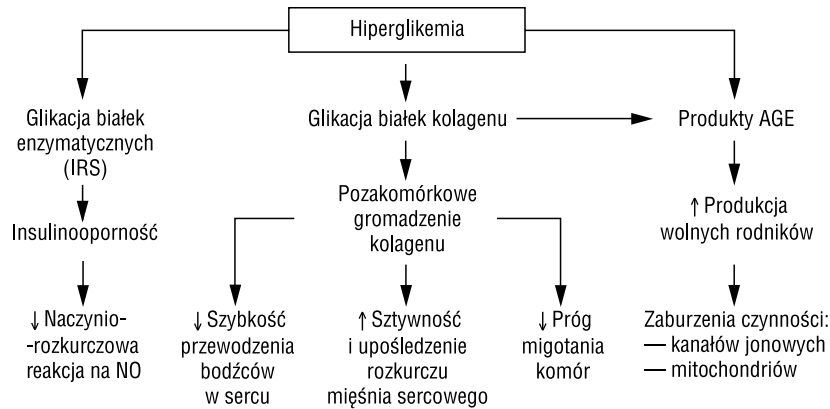
Nadmiar kwasów tłuszczowych powoduje ich kumulację w kardiomiocytach i zjawisko tak zwanej lipotoksyczności, którego wynikiem może być upośledzenie kurczliwości serca [10–12].

Hiperglikemia niekorzystnie wpływa na mięsień sercowy poprzez wiele mechanizmów (ryc. 2). Jednym z nich jest powodowanie insulinooporności, między innymi w wyniku glikacji białek enzymatycznych, takich jak substrat receptora insuliny [13]. Insulinooporność hamuje naczyniorozkurczową reakcję na NO, a niedobór insuliny upośledza jego produkcję.

Przewlekła hiperglikemia powoduje także glikację innych białek, na przykład kolagenu, gromadzenie końcowych produktów zaawansowanej glikacji (AGE, *advanced glycosylation end-products*). Glikowany kolagen jest mniej podatny na degradację i gromadzi się pozakomórkowo, powodując zwiększenie mechanicznej sztywności i upośledzenie rozkurczu mięśnia sercowego. Zmniejsza się także szybkość przewodzenia bodźców w sercu oraz obniża się próg migotania komór [14].

Końcowe produkty glikacji powodują zwiększoną produkcję wolnych rodników, które zaburzają czynność kanałów jonowych, homeostazę  $Ca^{++}$  i czynność mitochondriów, a nawet inicjują apoptozę [12].

W sercu osoby z długotrwałą cukrzycą stwierdza się także zwyrodnienie włóścińcek serca (mikro-



Rycina 2. Wpływ hiperglikemii na serce (glukotoksyczność); IRS (*insulin receptor substrates*) — substraty receptora insulinowego

angiopatię serca), charakteryzujące się między innymi nieprawidłową strukturą błony podstawnej włóścinek, jej pogrubieniem i powstawaniem mikrotętniaków. Zmiany te mogą wpływać na sprawność dostarczania tlenu i składników odżywczych do mięśnia sercowego [8] i w konsekwencji upośledzają jego wydolność.

Hiperglikemia jest również przyczyną powstawania czynnościowych i strukturalnych zmian w unerwieniu autonomicznym serca — parasympatycznym i sympatycznym. Neuropatia autonomiczna serca u chorych na cukrzycę zaburza regulację procesów biochemicznych i metabolicznych w kardiomiocytach, a także powoduje zwiększenie reaktywności naczyń na noradrenalinę, skłonność tętnic wieńcowych do skurczów, niestabilność ciśnienia tętniczego krwi, tachykardię spoczynkową oraz przedłużenie i zmienność odstępu QT [15, 16], przez co może zwiększyć skłonność do migotania komór (tab. 1).

Z badań epidemiologicznych wynika, że wskaźnik śmiertelności 5-letniej wśród chorych na cukrzycę i neuropatię autonomiczną serca jest 5-krotnie wyższy niż wśród chorych na cukrzycę, ale bez tego powikłania [17].

Tabela 1. Wpływ neuropatii autonomicznej na czynność serca i naczyń u chorych na cukrzycę

Zaburzenie regulacji procesów biochemicznych i metabolicznych kardiomiocytów
Zwiększenie reaktywności na noradrenalinę
Niestabilność ciśnienia tętniczego krwi
Nasilenie skłonności do skurczów tętnic wieńcowych
Zwiększenie częstości pracy serca w spoczynku
Przedłużenie i zmienność odstępu QT (zwiększenie skłonności do migotania komór)

W wielu badaniach sugerowano, że cukrzyca ma bezpośredni, niekorzystny wpływ na serce, niezależny od zmian w tętnicach wieńcowych. Wykazywano wzrost masy lewej komory i pogrubienie jej ściany oraz upośledzenie czynności mięśnia sercowego. Zmiany te były niezależne od wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) i ciśnienia tętniczego [18].

Zaburzenia metaboliczne kardiomiocytów, mikroangiopatia i neuropatia autonomiczna serca są przyczynami powstania kardiomiopatii cukrzycowej, zwiększającej częstość niewydolności serca stwierdzanej w populacji chorych na cukrzycę [19, 20].

### Patofizjologiczny wpływ cukrzycy na naczynia

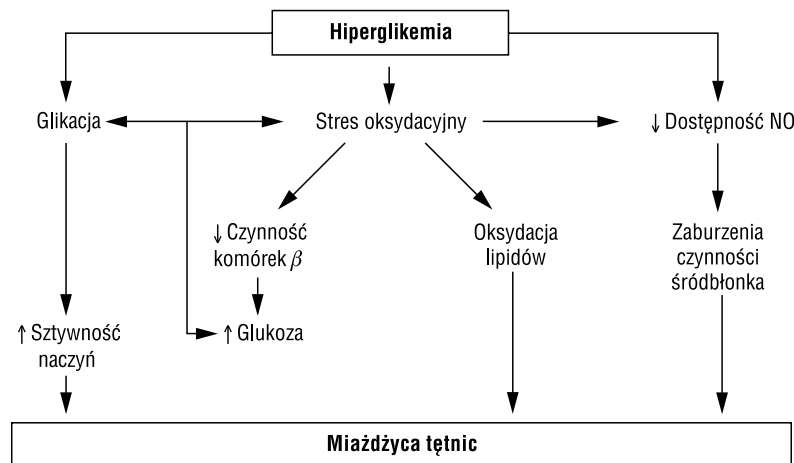
Cukrzyca jest istotnym, niezależnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej, powodując przyspieszony i nasilony rozwój miażdżycy tętnic wieńcowych.

### Znaczenie hiperglikemii

Badania koronarograficzne wykazują, że u chorych na cukrzycę zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych są bardziej nasilone niż u osób bez cukrzycy, niezależnie od innych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [21]. W tabeli 2

Tabela 2. Czynniki zwiększające ryzyko rozwoju miażdżycy u chorych na cukrzycę

Toksyczny wpływ glukozy
Stres oksydacyjny
Zaburzenia czynności śródbłonna
Zwiększenie aktywności prozakrzepowej i upośledzenie fibrynolizy
Dyslipidemia cukrzycowa



Rycina 3. Mechanizm patogenetycznego działania hiperglikemii na układ naczyniowy

podano najważniejsze czynniki zwiększające ryzyko rozwoju miażdżycy u chorych na cukrzycę.

Głównym czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój miażdżycy jest hiperglikemia. Jej aterogenny wpływ polega na zwiększeniu glikacji białek, wywoływaniu stresu oksydacyjnego, zaburzeń czynności śródbłonna oraz nasileniu aktywności prozakrzepowej [22] (ryc. 3).

Glikacja białek ściany naczyń — szczególnie kolagenu — zmienia ich właściwości. Glikowany kolagen jest mniej podatny na trawienie pepsyną i kolagenazą. Zwiększona liczba wiązań krzyżowych przyczynia się do wiązania krążących w krwi białek (albumin, IgG) przez grupy karbonylowe glukozy końcowych produktów glikacji (AGE), znajdujących się w ścianie naczynia. Oba te procesy powodują postępujące grubienie ściany naczyń, zwężenie ich światła oraz zmniejszenie elastyczności [23]. Zmniejsza się także reakcja wazodylatacyjna na działanie NO [24].

Glikacja dotyczy także błon komórkowych erytrocytów i płytek krwi, które są bardziej podatne na agregację, oraz antytrombiny III, powodując zwiększenie aktywności prozakrzepowej. Glikacji może podlegać również fibryna, stając się mniej wrażliwa na procesy fibrynolizy. Glikacja cholesterolu frakcji LDL przyczynia się natomiast do zmniejszenia ich klirensu i zwiększenia stężenia we krwi, a także do zwiększenia skłonności cząsteczek cholesterolu frakcji LDL do oksydacji i tworzenia komórek piankowatych [25].

### Stres oksydacyjny

Hiperglikemia stymuluje także produkcję wolnych rodników kilkoma sposobami [26]. Należą do nich: nieenzymatyczna glikacja, autooksydacja glukozy i pobudzenie szlaku polioliowego. Wolne rod-

niki, jeśli nie są wychwytywane przez antyoksydanty, mogą uszkadzać czynność komórek  $\beta$  (co prowadzi do hiperglikemii) oraz zwiększać oksydację lipidów, które stają się toksyczne dla śródbłonna [27]. Działanie wolnych rodników przyczynia się do zwiększenia przepuszczalności śródbłonna, pobudzenia czynników wzrostu i uwalniania cząsteczek adhezyjnych, biorących udział w procesie wiązania płytek i monocytów do śródbłonna. Ponadto, aktywują płytki z uwolnieniem płytkopochodnego czynnika wzrostu, tromboksanu A2 i 5-hydroksytryptofanu. Dwa ostatnie czynniki mają silne właściwości obkurczające naczynia i, w przypadku uszkodzenia śródbłonna, mogą wywoływać skurcz naczyń.

Wolne rodniki mogą także aktywować monocyty (makrofagi), które uwalniają cytokiny uszkadzające śródbłonek.

Zmniejszenie biodostępności NO u osób z hiperglikemią jest spowodowane spadkiem jego produkcji przez śródbłonek i zwiększoną degradacją przez wolne rodniki [28].

### Rola zaburzeń śródbłonna i hemostazy

W cukrzycy zaburzenie czynności śródbłonna charakteryzuje się nie tylko obniżeniem syntezy NO i prostacykliny, lecz także zwiększonym wytwarzaniem naczyniokurczących prostanoidów i endoteliny [29]. Endotelina 1 ma szczególne znaczenie w patogenezie zmian naczyniowych, ponieważ sprzyja powstawaniu stanów zapalnych oraz powoduje proliferację i migrację komórek mięśni gładkich naczyń [30].

Zaburzona czynność śródbłonna przyczynia się także do rozwoju trombofilii cukrzycowej, która zwiększa ryzyko tworzenia skrzepu i upośledza fibrynolizę. Na podstawie licznych badań stwierdzono, że

hiperglikemia jest najważniejszym czynnikiem patogenetycznym zaburzeń krzepnięcia, wywoływanych przez takie mechanizmy, jak: nieenzymatyczna glikacja, zmniejszenie ilości siarczanu heparanu w błonie podstawnej włóscinek oraz stres oksydacyjny. Znaczenie nieenzymatycznej glikacji omówiono powyżej. W wielu badaniach doświadczalnych wykazano, że w cukrzycy zmniejsza się wytwarzanie siarczanu heparanu przez śródbłonek, komórki śródbłonka, narażone na działanie stresu oksydacyjnego, hamują syntezę tego związku. Jego niedobór sprzyja powstawaniu zakrzepów.

Najbardziej stałym objawem zaburzeń hemostatycznych w cukrzycy jest wzrost stężenia fibrynogeny i czynnika von Willebranda, który jest uważany za wskaźnik uszkodzenia śródbłonka [31]. Podwyższone są także stężenia czynników VII i X. Równocześnie stwierdza się obniżoną aktywność antytrombiny III, która jest naturalnym inhibitorem czynnika X. Maleje także aktywność kofaktora II heparyny — proteazy, która hamuje trombinę. Dodatkowo, zmniejsza się stężenie białka C, które jest inhibitorem procesu krzepnięcia [31].

Wzmoczenie adhezji i agregacji płytek krwi, obserwowane w cukrzycy, może być spowodowane nie tylko glikacją, ale także zwiększoną syntezą tromboksanu A<sub>2</sub> przez śródbłonek, zmniejszoną syntezą prostacykliny, jak również zwiększoną aktywnością inhibitorów glikoproteiny IIb/IIIa [32, 33].

W wyniku uszkodzenia czynności śródbłonka przez hiperglikemię zaburzeniu ulega także układ fibrynolizy. Maleje wytwarzanie aktywatora plazminogenu przez śródbłonek zarówno w cukrzycy typu 1, jak i typu 2. Zmniejsza się także wytwarzanie trombomoduliny i białka C [34]. Zwiększa się natomiast synteza inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1, *plasminogen-activator inhibitor-1*) [35, 36].

### Dyslipidemia cukrzycowa

Hiperglikemia w istotny sposób łączy się z atrogeną dyslipidemią. Określenie to obejmuje wzrost stężenia małych, gęstych cząsteczek cholesterolu frakcji LDL, niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL oraz hipertriglicerydemię. Obecność małych, gęstych cząsteczek cholesterolu frakcji LDL (podklasy B) 3-krotnie zwiększa ryzyko zawału serca [37]. W wielu badaniach stwierdzono także wyraźną zależność między stężeniem cholesterolu frakcji nie-HDL a częstością chorób układu sercowo-naczyniowego. Wzrastające stężenie cholesterolu frakcji nie-HDL wykazuje znamiennej, paraboliczną zależność ze wskaźnikiem ryzyka tych chorób, szczególnie choroby wieńcowej serca [38].

W badaniu *Lipid Research Clinics Program Follow-up Study* stężenie cholesterolu frakcji nie-HDL było silniejszym czynnikiem ryzyka zgonu z powodu choroby układu sercowo-naczyniowego niż stężenie cholesterolu frakcji LDL [39].

Wysokie stężenie triglicerydów uznaje się za niezależny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą [40], szczególnie u tych, u których podwyższone jest także stężenie cholesterolu frakcji nie-HDL [41]. Wskaźnik ryzyka u chorych na cukrzycę z wysokim stężeniem triglicerydów wynosił 1,54, natomiast u osób, u których hipertriglicerydemia współistniała z wysokim stężeniem cholesterolu frakcji nie-HDL wskaźnik ten zwiększał się do 2,12 [41].

### Nadciśnienie tętnicze a choroby serca i naczyń u osób z cukrzycą

Częstość nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę jest większa niż w populacji ogólnej. Występuje ono u około 30–40% chorych na cukrzycę typu 1 oraz u 60–70% chorych na cukrzycę typu 2. Nadciśnienie przyspiesza rozwój i postęp mikro- i makroangiopatii cukrzycowej, a także powoduje uszkodzenie serca, w tym przerost i zaburzenie czynności rozkurczowej lewej komory. Wykazano, że u chorych na cukrzycę zwiększa się podatność naczyniowa na uszkodzenia spowodowane wysokim ciśnieniem [42].

Nadciśnienie tętnicze często współistnieje z cukrzycą jako składnik zespołu insulinooporności w cukrzycy typu 2 lub objaw choroby nerek w cukrzycy typu 1. U osób z cukrzycą typu 1 jego rozwój łączy się ściśle z mikroalbuminurią, a więc z nefropatią cukrzycową [43]. Zależność między nadciśnieniem a miażdżycą w cukrzycy typu 1 jest mniej udokumentowana niż w cukrzycy typu 2, ale istnieją dane, które wskazują, że podwyższone skurczowe ciśnienie tętnicze zwiększa chorobowość i śmiertelność z powodu zespołów makroangiopatii w tej subpopulacji [44].

W rozwoju miażdżycy u chorych na cukrzycę nadciśnienie tętnicze może mieć większe znaczenie niż czynniki metaboliczne. Agmon i wsp. wykazali, że w tej grupie chorych zmiany miażdżycowe w aorcie były 3-krotnie bardziej nasilone niż u osób bez cukrzycy. Stwierdzono istotną zależność między skurczowym ciśnieniem tętniczym oraz ciśnieniem tętna a nasileniem miażdżycy [45].

Często występujący w cukrzycy przerost lewej komory serca zazwyczaj zależy nie tylko od nadciśnienia tętniczego, ale także od współistniejącej kardiomiopatii cukrzycowej [46]. Jak wynika z badania

*Strong Heart Study*, nadciśnienie wyraźnie nasila hipertrofię i dysfunkcję mięśnia sercowego oraz sztywność tętnic [18]. Zarówno w cukrzycy typu 1, jak i typu 2 stwierdza się ponadto zmniejszenie elastyczności tętnic, które klinicznie objawia się wzrostem skurczowego ciśnienia tętniczego, ciśnienia tętna oraz szybkości fali tętna [47]. Rozwój tego zaburzenia jest przede wszystkim następstwem zwiększonej glikacji białek ściany tętnic i gromadzenia końcowych produktów zaawansowanej glikacji oraz obecnością zmian miażdżycowych.

Wiele badań klinicznych wskazuje, że dobra kontrola ciśnienia tętniczego wyraźnie zmniejsza chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji chorych na cukrzycę [48–50]. Jest to pośredni dowód na znaczenie nadciśnienia tętniczego w rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych.

### Odrębności kliniczne choroby niedokrwiennej serca u osób z cukrzycą

Cukrzyca zmienia naturalną historię i obraz kliniczny choroby niedokrwiennej serca [51]. Objawy niedokrwienia występują zwykle wcześniej — u chorych z długotrwałą cukrzycą typu 1 pojawia się już w 3. lub 4. dekadzie życia, a u chorych na cukrzycę typu 2 w 5. lub 6. dekadzie życia, często jednak krótko po rozpoznaniu cukrzycy, a nawet przed jej rozpoznaniem.

U osób z cukrzycą stwierdza się obecność licznych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca swoistych dla cukrzycy, a także od niej niezależnych. Około 30% chorych na cukrzycę nie odczuwa typowych objawów klinicznych niedokrwienia serca (nieme niedokrwienie), co może być przyczyną opóźnienia rozpoznania i leczenia bezobjawowego niedokrwienia lub martwicy mięśnia sercowego.

Rokowanie u chorych na cukrzycę jest gorsze niż u osób bez cukrzycy ze względu na:

- zwiększoną śmiertelność z powodu zawału serca;
- częstsze występowania niewydolności serca i zaburzeń rytmu oraz przewodnictwa i wieloogniskowych zmian w tętnicach wieńcowych;
- częste współwystępowania innych zespołów naczyniowych na tle miażdżycy, takich jak udar mózgu lub miażdżycę tętnic kończyn dolnych.

### Podsumowanie

Cukrzyca powoduje 2–4-krotny wzrost chorobowości i śmiertelności z powodu chorób serca i naczyń. Zwiększona chorobowość wynika z zaburzeń metabolicznych i obecności licznych czynników ryzyka swoistych dla cukrzycy, sprzyjających rozwojowi miażdżycy oraz kardiomiopatii. Poprawę roko-

wania można uzyskać w wyniku wczesnego wykrywania czynników ryzyka oraz wdrożenia postępowania prewencyjnego i leczniczego.

### PIŚMIENNICTWO

1. Soedamah-Muthu S.S., Chaturvedi N., Toeller M. i wsp.: Risk factors for coronary heart disease in type 1 diabetic patients in Europe (The EUODIAB Prospective Complications Study) *Diabetes Care* 2004; 27: 530–537.
2. Lee W.L., Cheung A.M., Cape D., Zinman B.: Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2000; 23: 962–968.
3. Barrett-Connor E., Ferrara A.: Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1236–1239.
4. Haffner S.M., Lehto S., Ronnema 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; 339: 229–234.
5. Laing S.P., Swerdlow A.J., Slater S.D. i wsp.: Mortality from heart disease in a cohort of 23 000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003; 46: 760–765.
6. Chatham J.C. The effects of diabetes on myocardial glucose metabolism. W: Chatham J.C., Forder J.R., McNeill J.H. red. *The Heart and Diabetes*. Norwell Mass: Kluwer Academic 1996; 189–212.
7. Stanley W.C., Lopaschuk G.D., McCormack J.G.: Regulation of energy substrate metabolism in diabetic heart. *Cardiovascular Res.* 1997; 34: 25–33.
8. Tatoń J.: Kardiomiopatia cukrzycowa oraz zaburzenia rytmu i przewodzenia u chorych na cukrzycę. W: Tatoń J., Czech A., Bernas M. red. *Kardiadiabetologia*, VIA MEDICA, Gdańsk 2002; 158–167.
9. Wakasaki H., Koya D., Schoen F. i wsp.: Targeted overexpression of protein kinase C  $\beta$  isoform in myocardium causes cardiomyopathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997; 94: 9320–9325.
10. Zhou Y., Grayburn P., Karim A. i wsp.: Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97: 1784–1789.
11. Taegtmeier H., McNulty P., Young M.E.: Adaptation and Maladaptation of the Heart in Diabetes. Część I: General Concepts. *Circulation* 2002; 105: 1727–1733.
12. Young M.E., McNulty P., Taegtmeier H.: Adaptation and Maladaptation of the Heart in Diabetes. Część II: Potential Mechanisms. *Circulation* 2002; 105: 1861–1870.
13. McClain D.A., Crook E.D.: Hexosamines and insulin resistance. *Diabetes* 1996; 45: 1003–1008.
14. Stanley W.C.: Zaburzenia metaboliczne w sercu chorego na cukrzycę. W: Stanley W.C., Ryden L. red. *Choroba niedokrwien- na serca a cukrzyca*. VIA MEDICA, Gdańsk 2000; 15–33.
15. Dekker J.M., Feskens E.J., Schouten E.G., Klootwijk P., Pool J., Kromhout D.: QTc duration is associated with levels of insulin and glucose intolerance. The Zutphen Elderly Study. *Diabetes* 1996; 45: 376–380.
16. Borra M., Gea V.M.B.: Prevalence of Qtc prolongation in type 2 diabetes: an italian population based cohort. *Diabetologia* 2001; 44 (supl. 1): A 295 (streszczenie).
17. Ziegler D.: Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. *Diabetes Reviews* 1999; 7: 300–315.
18. Devereux R.B., Roman M.J., Paranicas M. i wsp.: Impact of diabetes on cardiac structure and function. The Strong Heart Study. *Circulation* 2000; 101: 2271–2276.

19. Bell D.S.: Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2433–2441.
20. Bertoni A.G., Hundley W.G., Massing M.W., Bonds D.E., Burke G.L., Goff D.C.: Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 699–703.
21. Natali A., Vichi S., Landi P., Severi S., L'Abbate A., Ferrannini E.: Coronary atherosclerosis in Type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome. *Diabetologia* 2000; 43: 632–641.
22. Tan K.C., Chow W.S., Ai V.H. i wsp.: Advanced glycation end products and endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1055–1059.
23. Huijberts M.S., Wolffbuttel B.H., Boudier H.A. i wsp.: Aminoguanidine treatment increases elasticity and decreases fluid filtration of large arteries from diabetic rats. *J. Clin. Invest.* 1993; 92: 1407–1411.
24. Williams S.B., Cusco J.A., Roddy M.A. i wsp.: Impaired nitric oxide — mediated vasodilatation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 567–574.
25. Brownlee M.: Negative consequences of glycation. *Metabolism* 2000; 49: 9–13.
26. West I.C.: Radicals and oxidative stress in diabetes. *Diabet. Med.* 2000; 17: 171–180.
27. Vink H., Constantinescu A.A., Spaan J.A.: Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer: implications for platelet-endothelial cell adhesion. *Circulation* 2000; 101: 1500–1502.
28. Arnal J.F., Dinh-Xuan A.T., Pueyo M. i wsp.: Endothelium-derived nitric oxide and vascular physiology and pathology. *Cell Mol. Life Sci.* 1999; 55: 1078–1087.
29. De Vriese A.S., Verbeuren T.J., Van de Voorde J. i wsp.: Endothelial dysfunction in diabetes. *Br. J. Pharmacol.* 2000; 130: 963–974.
30. Hopfner R.L., Gopalakrishnan V.: Endothelin: emerging role in diabetic vascular complications. *Diabetologia* 1999; 42: 1383–1394.
31. Schneider D.J., Sobel B.E.: Diabetes and thrombosis. W: Johnstone M.T., Veves A. red. *Diabetes and Cardiovascular Disease*. Humana Press, Totowa 2001; 149–168.
32. Roffi M., Chew D.P., Mukherjee D. i wsp.: Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 2767–2771.
33. Vinik A.I., Erbas T., Park T.S. i wsp.: Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1476–1485.
34. Hafer-Macko C.E., Ivey F.M., Gyure K.A. i wsp.: Thrombomodulin deficiency in human diabetic nerve microvasculature. *Diabetes* 2002; 51: 1957–1963.
35. Sobel B.E., Woodcock-Mitchell J., Schneider D.J., Holt R.E., Marutsuka K., Gold H.: Increased plasminogen activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomy specimen from type 2 diabetic compared with nondiabetic patients: a potential factor predisposing to thrombosis and its persistence. *Circulation* 1998; 97: 2213–2221.
36. Pandolfi A., Cetrullo D., Polishuck R. i wsp.: Plasminogen activator inhibitor type 1 is increased in the arterial wall of type II diabetic subjects. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21: 1378–1382.
37. Austin M.A., Breslow J.L., Hennekens C.H., Buring J.E., Willett W.C., Krauss R.M.: Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260: 1917–1921.
38. Lu W., Resnick H.E., Jablonski K.A. i wsp.: Non-HDL-cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in Type 2 diabetes: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 16–23.
39. Cui Y., Blumenthal R.S., Flaws J.A. i wsp.: Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 1413–1419.
40. Hokanson J.E., Austin M.A.: Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J. Cardiovasc. Risk* 1996; 3: 213–219.
41. Bos G., Dekker J.M., Nijpels G. i wsp.: A combination of high concentrations of serum triglyceride and non-high-density-lipoprotein-cholesterol is a risk factor for cardiovascular disease in subjects with abnormal glucose metabolism — The Hoorn Study. *Diabetologia* 2003; 46: 910–916.
42. Williams B.: The unique vulnerability of diabetes subjects to hypertensive injury. *J. Hum. Hypertension* 1999; 13: 3–8.
43. Poulsen P.L., Hansen K.W., Mogensen C.E.: Ambulatory blood pressure in the transition from normo- to microalbuminuria. A longitudinal study in IDDM patients. *Diabetes* 1994; 43: 1248–1253.
44. Soedaman-Muthu S.S., Chaturvedi N., Toeller M. i wsp.: Risk factors for Coronary Heart Disease in Type 1 Diabetic Patients in Europe. The EURODIAB Prespective Complications Study. *Diabetes Care* 2002; 27: 530–537.
45. Agmon Y., Khandheria B.K., Meissner I. i wsp.: Independent association of high blood pressure and aortic atherosclerosis: a population-based study. *Circulation* 2000; 102: 2087–2093.
46. Sowers J.R., Epstein M., Frohlich E.D.: Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 2001; 37: 1053–1059.
47. Brooks B.A., Molyneaux L.M., Yue D.K.: Augmentation of central arterial pressure in Type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2001; 18: 374–380.
48. Cooper M.E., Johnston C.I.: Optimizing treatment of hypertension in patients with diabetes. *JAMA* 2000; 283: 3177–3179.
49. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. i wsp.: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
50. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction and stroke in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–153.
51. Tatoń J.: Niedokrwienna choroba serca u osób z cukrzycą. W: Tatoń J., Czech A., Bernas M. red. *Diabetologia*. PZWL, Warszawa 2001; tom 2: 196–227.