

Elwira Przybylik-Mazurek, Bohdan Huszno, Monika Leder, Małgorzata Kieć-Klimczak

Katedra i Klinika Endokrynologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Zaburzenia lipidowe w przebiegu cukrzycy typu 2 a współwystępowanie nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca i otyłości

Lipid profile disorders in diabetes mellitus type 2 coexisting with hypertension, CAD and obesity

Endokrynologia, Otyłość, Zaburzenia Przemiany Materii 2006, tom 2, nr 3, s. 86-93

STRESZCZENIE

WSTĘP. Obecnie cukrzycę uważa się za chorobę cywilizacyjną. Jednym z najważniejszych powikłań cukrzycy jest wczesny rozwój choroby niedokrwiennej serca (CAD, *coronary artery disease*). Początek i przebieg izolowanej CAD znacząco różni się w porównaniu z CAD u chorych leczonych dodatkowo z powodu cukrzycy. Inną chorobą związaną z cukrzycą jest nadciśnienie tętnicze. W insulino niezależnej cukrzycy, nadciśnienie tętnicze wiąże się z otyłością centralną, insulinoopornością, wysokim stężeniem insuliny we krwi i zaburzeniami lipidowymi. Wszystkie te objawy tworzą obraz zespołu metabolicznego.

MATERIAŁ I METODY. Badaniem objęto 113 osób: 46 mężczyzn i 67 kobiet w wieku 61 ± 35 lat leczonych z powodu cukrzycy typu 2 z współistniejącą chorobą niedokrwinną serca, nadciśnieniem tętniczym oraz otyłością. Analizowano wybrane parametry metaboliczne w odniesieniu do płci, wieku i współistnienia nadciśnienia tętniczego, CAD oraz wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*).

WYNIKI. W badanej grupie chorych znacząco częściej CAD występowała u kobiet, natomiast nadciśnienie tętnicze w obu grupach występowało jednakowo często. W grupie kobiet częściej niż u mężczyzn CAD współistniała z cukrzycą typu 2.

Wyższe wartości BMI częściej odnotowano u kobiet niż u mężczyzn. W grupie mężczyzn chorujących na CAD wartości BMI były wyższe w porównaniu z mężczyznami, u których choroba ta nie wystąpiła. U kobiet wartości BMI były porównywalne, niezależne od CAD.

W grupie kobiet stwierdzono wyższe niż u mężczyzn stężenia cholesterolu frakcji HDL i frakcji LDL.

WNIOSKI. Wiek to najistotniejszy czynnik ryzyka CAD. Podwyższone stężenie glukozy na czczo wpływa na zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji HDL u kobiet, a u mężczyzn na zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji LDL. Większe ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2 zależy od hipercholesterolemii.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, insulinooporność, choroba niedokrwienności serca, nadciśnienie tętnicze, otyłość

ABSTRACT

INTRODUCTION. Diabetes is one of the most common metabolic diseases. One of the most relevant complication of diabetes is early development of coronary artery disease (CAD). The onset and the progress of CAD is different in patients with and without diabetes. Another illness connected with diabetes is hypertension. In insulin-non depended diabetes, hypertension is connected with central

Adres do korespondencji: dr med. Elwira Przybylik-Mazurek
Katedra i Klinika Endokrynologii Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński
ul. Kopernika 17, Kraków
tel.: (0 12) 424 75 00, faks: (0 12) 424 73 99
e-mail: elwiramazurek@interia.pl
Copyright © 2006 Via Medica
Nadesłano: 17.10.2006 Przyjęto do druku: 13.12.2006

obesity, insulin resistance, high level of insulin in blood and lipid disorders. All those symptoms together are called metabolic syndrome.

MATERIAL AND METHODS. In 113 patients, 46 male and 67 female, correlations between individual metabolic disorders in diabetes type 2 (lipid disorders: total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol; triglyceride; fasting glucose) were analysed.

RESULTS. Research concerns connections between metabolic disorders and CAD, hypertension and obesity, illnesses which are closely connected with diabetes (depending on age and sex).

CONCLUSIONS. Age is the most important risk factor of CAD in patients with diabetes type 2. It was observed, that increased level of fasting glucose and high value of BMI have significant influence on a reduction of HDL-cholesterol level, which is independent risk factor of CAD development. Hypercholesterolaemic patients with diabetes type 2 are at the risk of increased hypertension.

Key words: diabetes mellitus type 2, insulin resistance, coronary artery disease, arterial hypertension, obesity

Wstęp

Rozwój cukrzycy typu 2 to powolny, wieloletni proces, w którym główną rolę odgrywa stopniowo narastająca insulinooporność i zaburzenia wydzielania insuliny (tzw. okres przedcukrzycowy), prowadzące do hiperinsulinemii [1–3]. U pacjentów z niedawno rozpoznaną cukrzycą typu 2 często, już w momencie rozpoznania, występują powikłania o charakterze makroangiopatii, szczególnie choroba niedokrwienna serca (CAD, *coronary artery disease*). Chorzy w okresie przedcukrzycowym wykazują cechy zespołu metabolicznego, który opisuje kombinację czynników ryzyka CAD [4]. Coraz więcej faktów świadczy o uznaniu tego stanu jako okresu poprzedzającego wystąpienie pełnoobjawowej cukrzycy, która u pacjentów z otyłością wynika głównie z insulinooporności.

Zgodnie z definicją *International Diabetes Federation* (IDF) z 2005 roku u osoby z zespołem metabolicznym muszą występować: otyłość centralna (obwód w talii ≥ 94 cm u Europejczyków i ≥ 80 cm u Europejki) oraz przynajmniej 2 z następujących czynników:

- 1) hipertriglicerydemia ($> 1,7$ mmol/l) lub zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji HDL ($< 1,0$ mmol/l u mężczyzn i $< 1,3$ mmol/l u kobiet);
- 2) podwyższone ciśnienie tętnicze ($\geq 130/85$ mm Hg);
- 3) zwiększone stężenie glukozy na czczo ($\geq 5,6$ mmol/l).

Rozwój i przebieg CAD u chorych na cukrzycę typu 2 jest zupełnie odrębny w porównaniu z pacjentami z CAD bez cukrzycy. Zmiany miażdżycowe w cukrzycy są bardziej rozległe i cechują się szybszą progresją. Występująca w hiperglikemii nieenzymatyczna glikacja białek i lipoprotein oraz zaburzenia metabolizmu lipidów polegające na powstawaniu wolnych kwasów

tłuszczowych i bogatych w triglicerydy lipoprotein toksycznie działających na śródbłonek i ścianę naczyń oraz niekorzystnych zmian w układzie krzepnięcia i fibrynolizy przyspieszają aterosclerogenezę [5, 6]. Końcowe produkty glikacji białek kumulują się w ścianie naczyń, zwiększając ich sztywność oraz przyleganie komórek odpowiedzi immunologiczno-zapalnej, co stymuluje wydzielanie czynników wzrostowych i proliferację miocytów. Wynikiem uszkodzenia śródbłonna i zwiększenia sztywności ścian naczyń jest zaburzenie regulacji tonusu naczyniowego, przyczyniające się do rozwoju CAD i nadciśnienia tętniczego.

Aktualnie cukrzycę uznaje się za jeden z głównych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Spośród pacjentów z CAD aż u 20–30% stwierdza się cukrzycę, a u około 3/4 chorych na cukrzycę — CAD. Wykazano także zwiększoną zachorowalność i śmiertelność z powodu CAD u chorych z nietolerancją glukozy [7]. Hiperinsulinemia stanowi niezależny czynnik CAD, co potwierdziły badania epidemiologiczne [8]. W warunkach insulinooporności synteza tlenu azotu w komórkach endotelium ulega zahamowaniu, a insulina dodatkowo pobudza wytwarzanie związków stymulujących mitogenezę. Insulinooporność to stan, w którym dochodzi do upośledzenia wrażliwości receptorów insuliniowych w mięśniach i tkance tłuszczowej, co objawia się upośledzeniem tolerancji glukozy, charakteryzującej się dłuższą utrzymującą się hiperglikemią i triglicerydemią postprandialną oraz zwiększonym wyrzutem insuliny.

Chorzy na cukrzycę typu 2 są narażeni na wystąpienie neuropatii cukrzycowej, która występuje u 50% chorych po 10 latach trwania choroby. Patogeneza neuropatii cukrzycowej jest złożona i nie do końca wyjaśniona. Do rozwoju neuropatii przyczyniają się: czas trwania cukrzycy, brak wyrównania metabolicznego cukrzycy, płeć męska, palenie tytoniu, małe wydzielanie insuliny, obecność innych powikłań cukrzycy. W patogenezie neuropatii znaczenie ma zaburzenie przemian cyklu polioliowego, w wyniku czego dochodzi do nadmiernej kumulacji sorbitolu, zmniejszenia stężenia mioinozytolu, hamowania ATP-azy sodowo-potasowej oraz retencji sodu. Proces ten prowadzi do obrzęku komórki i mieliny, przzerwiania połączeń aksonalno-glejiowych i degeneracji komórki nerwowej. Prawdopodobnie zmiany w mikrokrążeniu mają znaczenie, gdyż powodują uszkodzenie naczyń odżywczych nerwów [9–11]. Poza najczęściej występującą neuropatią czuciowo-ruchową u 10–20% występuje tak zwana neuropatia kardiowaskularna. Objawy, to na przykład tak zwane „ciche” niedokrwienie mięśnia sercowego oraz zawał bezbólony, charakteryzujący się większą śmiertelnością.

Cel pracy

Celem pracy była ocena zależności między głównymi zaburzeniami metabolicznymi występującymi w cukrzycy typu 2 (cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, cholesterolu frakcji HDL, triglicerydów, glukozy na czczo) oraz ich związek z chorobami często współwystępującymi, takimi jak choroba niedokrwienna serca (CAD), nadciśnienie tętnicze i otyłość, a także korelacje tych zależności z wiekiem i płcią.

Materiał i metody

Badaniem objęto grupę 113 osób (67 kobiet i 46 mężczyzn) w wieku 61 ± 35 lat. Wszystkich chorych leczono z powodu cukrzycy typu 2 insuliną lub doustnymi lekami hipoglikemizującymi. U części pacjentów rozpoznawano CAD i/lub nadciśnienie tętnicze.

Retrospektywne badania przeprowadzono na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej, historii choroby oraz karty ambulatoryjnej. Chorobę niedokrwieną serca rozpoznawano na podstawie wcześniejszych badań przeprowadzonych przed przyjęciem do kliniki. U wszystkich osób oznaczono profil lipidowy: cholesterol całkowity, cholesterol frakcji HDL, cholesterol frakcji LDL, triglicerydy, stężenie glukozy na czczo, dobowy profil glikemii, wartości ciśnienia tętniczego, a otyłość oceniano za pomocą wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*).

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu *Statistica for Windows*.

Wyniki

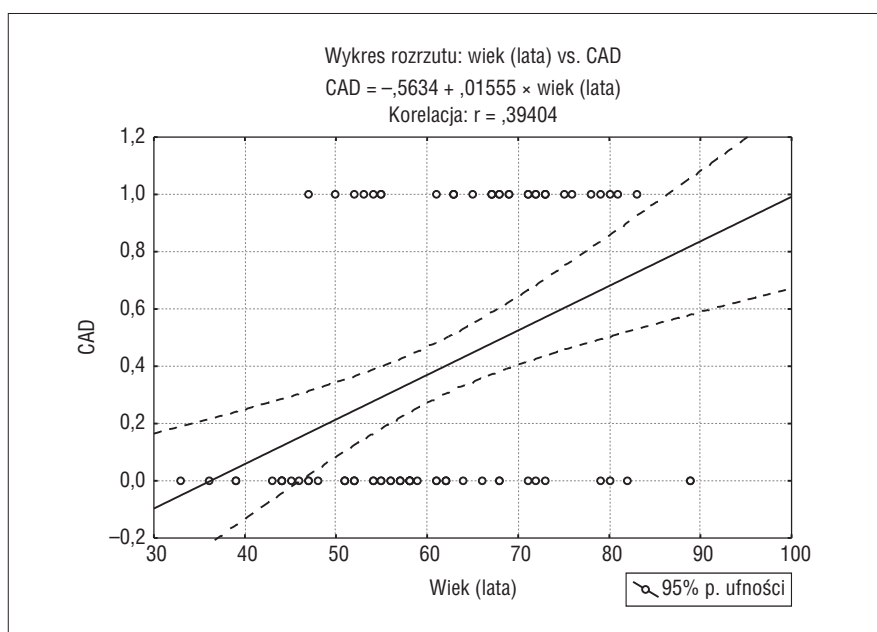
W badanej grupie chorych znacznie częściej występowała CAD u kobiet niż u mężczyzn ($p = 0,03$), natomiast występowanie nadciśnienia tętniczego było porównywalne ($p = 0,33$). Aż 46% kobiet choruje równocześnie na cukrzycę typu 2 i CAD, natomiast w grupie mężczyzn to zjawisko nie występuje tak powszechnie — grupa stanowiła 26%. W badanej grupie było 53,73% otyłych kobiet i 43,48% otyłych mężczyzn (tab. 1).

Wraz z wiekiem zwiększa się ryzyko zachorowania na CAD (ryc. 1) zarówno wśród mężczyzn, jak i wśród kobiet. Średni wiek kobiet zapadających na tę chorobę wynosi 67 lat, natomiast średni wiek mężczyzn — 64 lata. W grupie kobiet z CAD obserwowano

Tabela 1. Rozkład CAD, nadciśnienia tętniczego i otyłości u kobiet i mężczyzn

	CAD	Nadciśnienie tętnicze	Otyłość
K	46,26%	77,61%	53,73%
M	26,08%	69,36%	43,48%
p	0,03	0,33	0,28

CAD (*coronary artery disease*) — choroba niedokrwienna serca; p — poziom istotności statystycznej



Rycina 1. Zależność między występowaniem choroby niedokrwiennej serca (CAD, *coronary artery disease*) a wiekiem chorych na cukrzycę typu 2

Tabela 2. Wiek, BMI oraz wybrane parametry biochemiczne u chorych na CAD w zależności od płci

	Kobiety	Mężczyźni	p
	X ± SD	X ± SD	
Wiek (lata)	67,84 ± 10,51	64,92 ± 9,95	NS
BMI [kg/m ²]	30,69 ± 6,09	30,12 ± 3,96	NS
Cholesterol całkowity [mmol/l]	5,61 ± 1,64	4,41 ± 1,17	<0,05
Triglicerydy [mmol/l]	2,56 ± 2,42	2,38 ± 1,43	NS
Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]	3,27 ± 0,95	2,43 ± 1,00	<0,05
Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]	1,23 ± 0,36	0,88 ± 0,27	<0,05
Glukoza na czczo [mmol/l]	7,95 ± 2,79	8,06 ± 4,40	NS

NS = p > 0,05 — nieistotne statystycznie; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

Tabela 3. Wiek, BMI oraz wybrane parametry biochemiczne u chorych z CAD i bez CAD

zmienna	Kobiety i mężczyźni			Mężczyźni			Kobiety		
	z CAD	bez CAD	p	z CAD	bez CAD	p	z CAD	bez CAD	p
	x ± SD	x ± SD		x ± SD	x ± SD		x ± SD	x ± SD	
Wiek (lata)	66,98 ± 57,77		< 0,001	64,92 ± 56,45		< 0,05	67,84 ± 58,97		< 0,005
	10,32 ± 12,57			10,00 ± 11,16			10,51 ± 13,79		
BMI [kg/m ²]	30,53 ± 29,80		NS	30,12 ± 28,89		NS	30,69 ± 30,66		NS
	5,49 ± 5,79			3,94 ± 5,10			6,09 ± 1,54		
Cholesterol całkowity [mmol/l]	5,25 ± 5,55		NS	4,41 ± 5,36		< 0,05	5,61 ± 5,73		NS
	1,60 ± 1,40			1,17 ± 1,22			1,64 ± 1,54		
Triglicerydy [mmol/l]	2,51 ± 2,58		NS	2,38 ± 3,44		NS	2,56 ± 1,80		NS
	2,15 ± 3,29			1,43 ± 4,64			2,42 ± 0,73		
Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]	3,04 ± 3,25		NS	2,43 ± 3,03		NS	3,27 ± 3,46		NS
	1,03 ± 1,20			1,18 ± 1,00			0,95 ± 1,19		
Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]	1,14 ± 1,29		NS	0,88 ± 1,17		NS	1,23 ± 1,39		NS
	0,37 ± 0,42			0,28 ± 0,45			0,36 ± 0,37		
Glukoza na czczo [mmol/l]	7,98 ± 8,43		NS	8,06 ± 8,84		NS	7,95 ± 8,07		NS
	3,29 ± 4,18			4,40 ± 4,68			2,79 ± 3,71		

NS = p > 0,05 — nieistotne statystycznie; CAD (*coronary artery disease*) — choroba niedokrwienna serca; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe

no znamienne wyższe stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, ale również cholesterolu frakcji HDL niż u mężczyzn. Średnie wartości triglicerydów zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet przekraczały wartości prawidłowe (tab. 2). Średnie wartości BMI były wyższe u kobiet w porównaniu z mężczyznami, chociaż nie wykazywały znamienności statystycznej. W grupie mężczyzn chorujących na CAD odnotowano wyższe wartości BMI. Jednak nie wykazywały one znamienności statystycznej, w porównaniu z mężczyznami, u których choroba ta nie występuje. U kobiet w obu grupach (z i bez CAD) średnie wartości BMI były porównywalne (tab. 3). W całej badanej grupie nie wykazano statystycznie istotnych różnic między wartościami BMI, triglicerydów, cholesterolu frakcji HDL i LDL, glukozą na czczo a wystę-

powaniem i niewystępowaniem z CAD. Stwierdzono jedynie znamienne niższe wartości cholesterolu całkowitego u mężczyzn z chorobą niedokrwienną serca (tab. 3). Wartości te były porównywalne u osób z obecnym również nadciśnieniem tętniczym, jak i u osób bez nadciśnienia tętniczego (tab. 4).

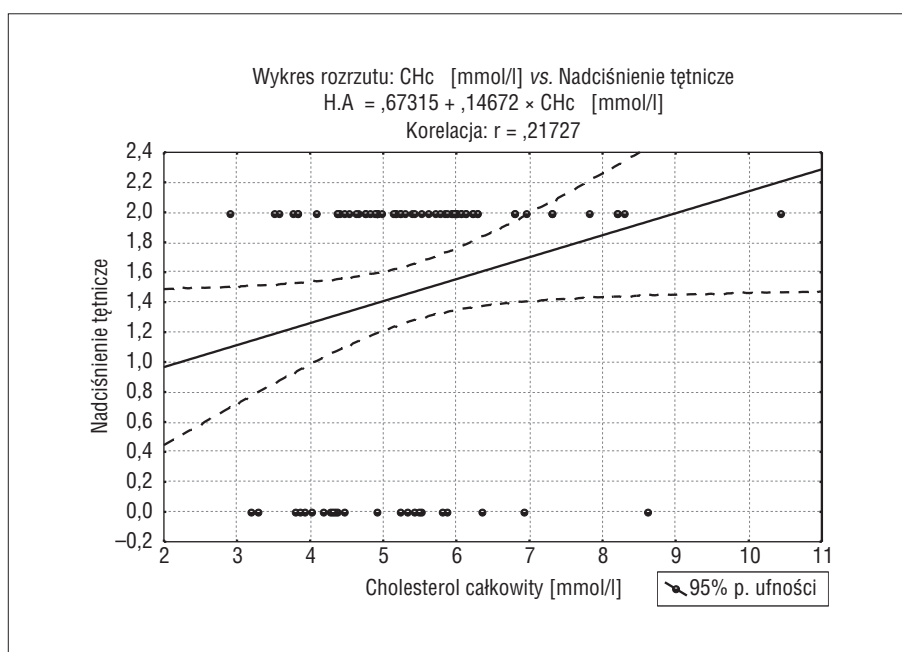
Stwierdzono natomiast statystycznie istotne różnice między średnimi stężeniami cholesterolu frakcji LDL u kobiet z nadciśnieniem tętniczym i bez nadciśnienia tętniczego. W całej grupie stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem cholesterolu całkowitego a występowaniem nadciśnienia tętniczego (ryc. 2, tab. 4).

Ponadto wykazano ujemną korelację między glukozą na czczo a cholesterolem frakcji HDL u kobiet (ryc. 3) i dodatnią między glukozą na czczo a cholesterolem frakcji LDL u mężczyzn (ryc. 4).

Tabela 4. Wiek, BMI oraz wybrane parametry biochemiczne u chorych z nadciśnieniem tętniczym i bez niego

Zmienna	Kobiety i mężczyźni			Mężczyźni			Kobiety		
	z NT x ± SD	bez NT x ± SD	p	z NT x ± SD	bez NT x ± SD	p	z NT x ± SD	bez NT x ± SD	p
Wiek (lata)	62,52 ± 57,97	12,01 ± 13,62	NS	60,59 ± 54,86	10,28 ± 13,14	NS	63,71 ± 60,87	12,92 ± 13,85	NS
BMI [kg/m ²]	30,31 ± 29,38	5,44 ± 6,35	NS	29,71 ± 28,15	4,89 ± 4,56	NS	30,69 ± 30,61	5,77 ± 7,74	NS
Cholesterol całkowity [mmol/l]	5,55 ± 5,10	1,46 ± 1,51	NS	5,08 ± 5,12	1,42 ± 0,88	NS	5,85 ± 5,08	1,42 ± 1,96	NS
Triglicerydy [mmol/l]	2,79 ± 1,87	3,24 ± 1,13	NS	3,48 ± 2,29	4,62 ± 1,44	NS	2,36 ± 1,49	1,95 ± 0,59	NS
Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]	3,26 ± 2,92	1,11 ± 1,20	NS	2,83 ± 2,99	1,28 ± 0,84	NS	3,53 ± 2,86	0,91 ± 1,46	< 0,05
Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]	1,22 ± 1,27	0,40 ± 0,45	NS	1,11 ± 1,06	0,50 ± 0,18	NS	1,28 ± 1,45	0,30 ± 0,54	NS
Glukoza na czczo [mmol/l]	8,10 ± 8,73	3,95 ± 3,54	NS	8,37 ± 9,23	4,65 ± 4,47	NS	7,93 ± 8,29	3,49 ± 2,57	NS

NS = p > 0,05 — nieistotne statystycznie; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; NT — nadciśnienie tętnicze

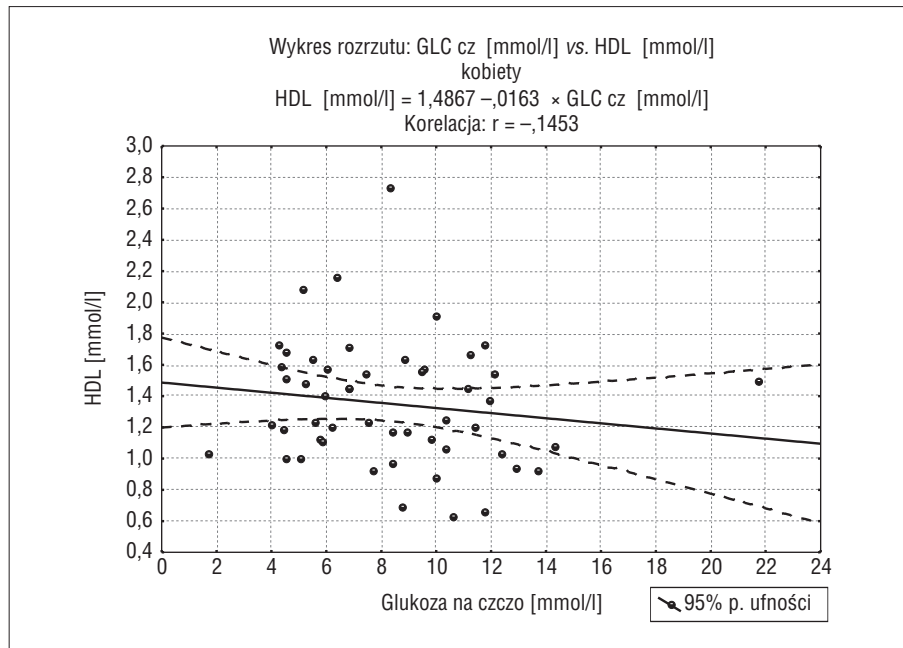


Rycina 2. Zależność między występowaniem nadciśnienia tętniczego a stężeniem cholesterolu całkowitego u chorych na cukrzycę typu 2

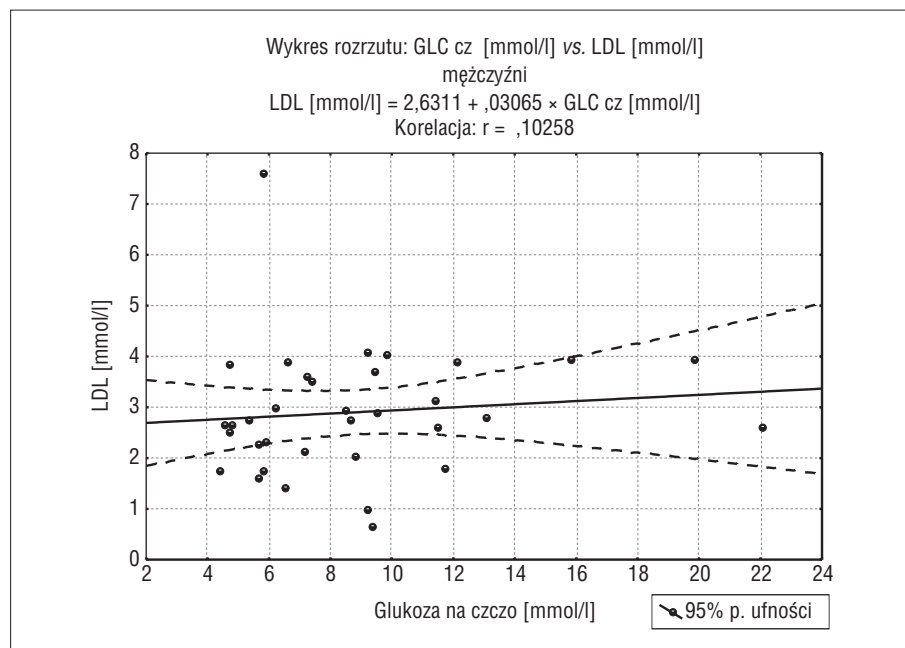
Dyskusja

W przeprowadzonym przez autorów artykułu badaniu wykazano częstsze współwystępowanie CAD w grupie kobiet z cukrzycą typu 2 niż w grupie mężczyzn, co może wynikać z wysokiej średniej wieku

w badanej grupie (> 60 lat) oraz z współistnienia otyłości (śr. BMI > 30 kg/m²). Nadciśnienie tętnicze występowało u około 70% badanych chorych, a otyłość u około 50% badanych i wartości te były porównywalne w grupie kobiet i mężczyzn. Wyniki te pokrywają się z danymi z piśmiennictwa. W badaniu *Saint Antonio*



Rycina 3. Zależność między stężeniem cholesterolu frakcji HDL a stężeniem glukozy na czczo u kobiet



Rycina 4. Zależność stężenia cholesterolu frakcji LDL od wartości glukozy na czczo u mężczyzn

Heart Study wykazano bardzo częste współwystępowanie otyłości, nadciśnienia tętniczego i cukrzycy typu 2. Patogenezę nadciśnienia tętniczego u chorych z zespołem metabolicznym wiąże się z pośrednimi mechanizmami prowadzącymi do wzrostu ciśnienia tętniczego pod wpływem insulinooporności i hiperinsuline-

mii [12]. Z kolei w badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) stwierdzono 11-procentowe zwiększenie ryzyka CAD przy każdym wzroście stężenia hemoglobiny glikowanej o 1% [13].

Analiza zależności między wiekiem a występowaniem CAD jednoznacznie wykazuje, że wraz z wiekiem

zwiększa się ryzyko zachorowania na CAD (ryc. 1), co zgadza się z danymi z piśmiennictwa [3, 16]. Chorzy z CAD zarówno kobiety, jak i mężczyźni średnio są o około 10 lat starsi niż chorzy bez CAD (tab. 2).

Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się zwiększeniem stężenia triglicerydów i obniżeniem cholesterolu frakcji HDL, z tego względu, że w cukrzycy ulega zmianie fenotyp lipoprotein HDL (jak również LDL, co prowadzi do zmiany składu tych lipoprotein i powstania lipoprotein o najniższej gęstości [VLDL] i większej zawartości triglicerydów), co przyspiesza ich katabolizm i powoduje upośledzenie transportu zwrotnego cholesterolu z tkanek, w tym również ściany naczyniowej.

Hipertriglicydemia występuje często jako pierwszy metaboliczny przejaw insulinoooporności. W badaniu wykazano, że hipertriglicydemia to niezależny czynnik ryzyka CAD u chorych na cukrzycę typu 2 oraz z nietolerancją glukozy [1, 14]. W badaniu autorów artykułu wszystkie osoby chorujące na CAD miały podwyższone stężenie triglicerydów średnio o około 2,4 mmol/l (tab. 2, 3). Stężenie cholesterolu całkowitego oraz triglicerydów i cholesterolu frakcji LDL u mężczyzn z rozpoznaną CAD było niższe w porównaniu z mężczyznami bez rozpoznanej CAD (znamierność statystyczną wykazano jedynie dla stężenia cholesterolu całkowitego) (tab. 3), co może wiązać się z bardziej rygorystycznym przestrzeganiem diety niskotłuszczowej przez chorych z CAD.

W badanej przez autorów artykułu grupie chorych wykazano, że nie ma statystycznie istotnych różnic między wartościami BMI, stężeniem triglicerydów, cholesterolu frakcji HDL, frakcji LDL, glukozy na czczo a występowaniem i niewystępowaniem CAD, co może sugerować, że istnieje jeszcze inny czynnik wpływający na pojawienie się pełnych objawów CAD u pacjentów z cukrzycą typu 2. Przypuszcza się, że w patogenezie miażdżycy i cukrzycy typu 2 czynniki genetyczne odgrywają główną rolę, natomiast czynniki środowiskowe mogą tylko nasilać objawy już istniejących zmian naczyniowych [15]. Stwierdzono istotne różnice między średnimi stężeniami cholesterolu frakcji HDL i LDL w grupie mężczyzn i kobiet. U kobiet stężenia cholesterolu frakcji LDL były większe niż u mężczyzn, co może tłumaczyć większą częstość występowania u nich CAD.

Wyniki fińskiego badania wykazały, że u chorych na cukrzycę typu 2 dyslipidemia oraz hiperglikemia były czynnikami ryzyka CAD, przy czym większe znaczenie miała dyslipidemia [16].

Zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji LDL u chorych na cukrzycę typu 2 ma większe znaczenie w patogenezie CAD niż u chorych bez cukrzyicy, ze względu na już wyżej wymienioną zmianę fenotypu

LDL i powstanie frakcji cholesterolu LDL o bardzo małej gęstości (VLDL) [17].

Obniżenie stężenia cholesterolu frakcji HDL jest niezależnym czynnikiem ryzyka CAD. W badaniach prospektywnych wykazano, że wzrost o 0,1 mmol/l cholesterolu frakcji HDL obniża o 8–12% ryzyko wystąpienia CAD [18]. Wyniki analizy autorów artykułu wykazały istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji HDL u kobiet (< 1,3 mmol/l) i u mężczyzn (< 1 mmol/l) chorujących na CAD (tab. 3). Wyniki jednak świadczą o tym, że stężenia cholesterolu frakcji HDL były już znacząco obniżone u mężczyzn, u których CAD jeszcze nie rozpoznano (mężczyźni: 1,17 mmol/l \pm 0,45 i kobiety: 1,39 mmol/l \pm 0,37) (tab. 3).

Zwiększenie ciśnienia tętniczego jest również czynnikiem ryzyka CAD. Zwiększenie o 10 mm Hg skurczowego ciśnienia tętniczego o 15% zwiększa ryzyko CAD w stosunku do populacji ogólnej [19]. Współwystępowanie nadciśnienia tętniczego w grupie chorych na cukrzycę typu 2 jest duże, jednak porównywalne wśród obu płci — w grupie badanej przez autorów niniejszej pracy u ponad 77% kobiet i ponad 69% mężczyzn. Na CAD choruje prawie 2-krotnie więcej kobiet niż mężczyzn (46,26% vs. 26,08%). Taki nierównomierny rozkład można tłumaczyć faktem, że w badanej przez autorów artykułu grupie średnia wieku kobiet z CAD wynosiła około 67 lat, a więc były to głównie kobiety po menopauzie, kiedy brakuje ochronnego działania żeńskich hormonów płciowych [16, 20], natomiast w przypadku nadciśnienia tętniczego średnia wieku była o około 4 lata niższa zarówno dla kobiet, jak i dla mężczyzn.

Chorzy z otyłością centralną wykazują mniejszą aktywność fizyczną [20] oraz wyższe stężenie insuliny we krwi [21], co zwiększa ryzyko wystąpienia CAD. W badanej przez autorów artykułu grupie chorych na cukrzycę nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji między wartościami BMI a występowaniem CAD czy nadciśnienia tętniczego (tab. 5), mimo że średnia wartość BMI u mężczyzn bez CAD była niższa niż u mężczyzn z CAD (28,89 kg/m² vs. 30,12 kg/m²). Brak istotnej statystycznie zależności między otyłością a występowaniem CAD może wynikać z faktu, że otyłość mierzona była wskaźnikiem BMI (co wiązało się z korzystaniem z danych archiwalnych), a nie obwodem talii, który jest wskaźnikiem otyłości brzusznej i podstawą rozpoznawania zespołu metabolicznego. Istotne znaczenie może mieć również fakt, że nie brano pod uwagę stężenia hemoglobiny glikowanej i insulinemii (badanie retrospektywne na podstawie dostępnych historii choroby), jak również nie rozgraniczono chorych na osoby leczone insuliną i te, którym podawano leki doustne, co również mogło wpłynąć na wyniki badań.

Tabela 5. Zależność między płcią, wiekiem, BMI oraz wybranymi parametrami biochemicznymi a występowaniem CAD oraz nadciśnienia tętniczego

	CAD r	Nadciśnienie tętnicze r
Płeć M/K	-0,20	-0,10
Wiek (lata)	0,39*	0,13
BMI [kg/m ²]	0,09	0,13
Cholesterol całkowity [mmol/l]	-0,15	0,22*
Triglicerydy [mmol/l]	-0,08	0,12
Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]	-0,08	0,19
Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]	-0,14	-0,02
Glukoza na czczo [mmol/l]	0,03	-0,07

r — współczynnik korelacji; * — $p < 0,05$; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; CAD (*coronary artery disease*) — choroba niedokrwienności serca

Wnioski

1. W grupie chorych na cukrzycę typu 2 zarówno kobiet, jak i mężczyzn najistotniejszym czynnikiem ryzyka CAD jest wiek.
2. Większa częstość występowania CAD u kobiet z cukrzycą w okresie pomenopauzalnym może wynikać ze zniesienia ochronnego działania hormonów żeńskich.
3. Podwyższone stężenie glukozy na czczo u kobiet wpływa na obniżenie stężenia cholesterolu frakcji HDL, który jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju CAD, a u mężczyzn — na podwyższenie stężenia cholesterolu frakcji LDL.
4. Hipercholesterolemia to istotny czynnik ryzyka nadciśnienia tętniczego.

Piśmiennictwo

1. Kaukua J., Turpeinen A., Uusitupa M., Niskanen L.: Clustering of cardiovascular risk factors in type 2 diabetes mellitus: prognostic significance and tracking. *Diabetes Obes. Metab.* 2001; 3: 17–23.
2. Saito I., Folsom A.R., Brancati F.L., Duncan B.B., Chambless L.E., McGovern P.G.: Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann. Intern. Med.* 2000; 133: 81–89.
3. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D.: Diabetes, other risk factors and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factors Intervention trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–444.
4. Reaven G.M.: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
5. Aso Y., Inukai T., Tayama K.: Serum concentrations of advanced glycation endproducts are associated with the development of atherosclerosis as well as diabetic macroangiopathy in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2000; 37: 87–92.
6. Singh R., Barden A., Mori T., Beilin L. i wsp.: Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001; 44: 129–146.
7. Balkau B., Shipley M., Jarrett R.J. i wsp.: High blood glucose concentration in a risk for mortality in middle-aged non-diabetic men. *Diabetes Care* 1998; 3: 360–367.
8. Despres J.P., Lamarche B., Mauriege P. i wsp.: Hyperinsulinemia as independent risk factors for ischaemic heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1996; 344: 952–956.
9. Feldman E.L., Russell J.W., Sullivan K.A., Golovoy D.: New insights in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Curr. Opin. Neurol.* 1999; 12: 553–563.
10. Partnen J.: Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 89–94.
11. Sheetz M.J., King G.L.: Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects of diabetic complications. *JAMA* 2002; 288: 2579–2588.
12. Ferrannini E., Haffner S., Stern M.: Essential hypertension: an insulin-resistance state. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990; 15 (supl. 5): S18–S25.
13. Klein R.: Hyperglycemia and cardiovascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 258–268.
14. Bergstrom R.W., Leonetti D.L., Newell-Morris L.L., Shuman W.P., Wahl P.W., Fujimoto W.Y.: Association of plasma triglyceride and c-peptide with coronary heart disease in Japanese-American men with a high prevalence of glucose intolerance. *Diabetologia* 1990; 33: 489–496.
15. Stern M.P.: Diabetes and cardiovascular disease. The "common soil" hypothesis. *Diabetes* 1995; 44: 369–374.
16. Njolstad I., Arnesen E., Lund-Larsen P.G.: Cardiovascular diseases and diabetes mellitus in different groups: the Finnmark study. *Epidemiology* 1998; 9: 550–556.
17. Kawamura M., Heinecke J.W., Chait A.: Pathophysiological concentrations of glucose promote oxidative modification of low density lipoprotein by a superoxide-dependent pathway. *J. Clin. Invest.* 1994; 94: 771–778.
18. Gordon D.J., Probstfield J.L., Garrison R.J. i wsp.: High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8–15.
19. MacMahon S., Peto R., Cutler J. i wsp.: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Cz. 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765–774.
20. Manson J.E., Willet W.C., Stampfer M.J. i wsp.: Body weight and mortality among women. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 677–685.
21. Despres J.P., Lamarche B., Mauriege P. i wsp.: Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischaemic heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 952–957.