

Geny, ściana naczyniowa, hiperglikemia – triada w patogenezie powikłań sercowo-naczyniowych cukrzycy typu 2

dr hab. n. med. Grzegorz Dzida

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny, Lublin



Chorzy na cukrzycę stanowią obecnie ponad 30% osób leczonych na oddziałach kardiologicznych. Umierają oni z powodu powikłań przewlekłych, wynikających głównie z makroangiopatii.

Kardiolodzy obserwują, że miażdżycy u osób z cukrzycą charakteryzuje się wieloma odmiennościami za-

równo morfologicznymi, jak i klinicznymi w porównaniu z chorymi z prawidłową tolerancją węglowodanów.

Coraz lepiej poznajemy molekularne mechanizmy odpowiedzialne za ten stan rzeczy. Hiperglikemia, a raczej dysglikemia (także znaczne wahania stężenia glukozy i hipoglikemia), ma udowodniony toksyczny wpływ na komórki ściany naczyniowej. Szczególne znaczenie przypisuje się obecnie hiperglikemii poposiłkowej, która występuje najwcześniej w historii naturalnej cukrzycy, zanim dojdzie do podwyższenia glikemii na czczo, nawet na kilka lat przed jej klinicznym rozpoznaniem. Stąd wniosek, że powikłania naczyniowe cukrzycy mają swój początek bardzo wcześnie w okresie przedklinicznym. Znaczący odsetek chorych ma w chwili rozpoznania objawy powikłań sercowo-naczyniowych. Z codziennej praktyki wiadomo również, że cukrzycę rozpoznaje się na oddziałach kardiologicznych i neurologicznych, gdzie trafiają chorzy z ostrym zespołem wieńcowym lub udarem mózgu.

Podwyższone stężenie glukozy samo w sobie nie tłumaczy zwiększonej podatności osób z cukrzycą na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego. Istnieje potrzeba poszukiwania innych czynników prognostycznych. Jest to właśnie tematem prezentowanej pracy.

Aktywność enzymatyczna metaloproteinaz ściany naczyniowej jest zwiększona w cukrzycy. Badania *in vitro* dowodzą, że to właśnie hiperglikemia indukuje zwiększoną ekspresję genetyczną tych enzymów. Ten związek może stanowić jedno z brakujących ogniw łańcucha łączącego glukotoksyczność ze zmianami naczyniowymi, zwłaszcza że wykryto polimorfizmy genetyczne związane z nadmierną ekspresją metaloproteinaz. Hiperglikemia może dodatkowo zwiększać ekspresję tych genów u nosicieli takich

polimorficznych wariantów genetycznych. Wyniki przedstawionej pracy sugerują, że takim allelem może być wariant 2G polimorfizmu 1G/2G w regionie promotorowym genu metaloproteinazy 1 (MMP-1).

Geny kodujące metaloproteinazy macierzy międzykomórkowej stają się więc interesującymi genami „kandydatami” w badaniach patogenezy zmian naczyniowych w cukrzycy. Oczywiście wnioski zaproponowane przez autorów pracy wymagają potwierdzenia w badaniach większych grup chorych.

Ideątem byłoby poszukiwanie takich markerów genetycznych w obrębie całego genomu (ang. *genome wide serach*, GWS). Jest to obecnie najwłaściwsza strategia badań, coraz powszechniej dostępna, jednak bardzo kosztowna. Dotychczas nie publikowano takich badań dotyczących natury genetycznej powikłań naczyniowych cukrzycy. Ciekawe, czy wśród markerów genetycznych sprzężonych ze zmianami naczyniowymi w cukrzycy znajdują się polimorfizmy z *locus* genu metaloproteinazy 1. Takie potwierdzenie wyników przedstawionej pracy byłoby najbardziej pożądane.

Na razie zachęcałbym autorów do dalszych badań genu MMP-1 i jego związków z chorobami układu sercowo-naczyniowego w cukrzycy.

Interesujący może się okazać wpływ zjawiska „pamięci metabolicznej” na aktywność enzymatyczną metaloproteinaz. Wydaje się bowiem, że hiperglikemia pozostawia trwałe ślady metaboliczne, inicjując łańcuch patogenetyczny m.in. powikłań naczyniowych, który raz zainicjowany toczy się mimo znaczącej poprawy wyrównania gospodarki węglowodanowej uzyskanej w wyniku leczenia lub nawet uzyskania normoglikemii. Może to być wyjaśnienie dwóch obserwowanych w diabetologii zjawisk: braku istotnej redukcji incydentów sercowo-naczyniowych mimo rozpoczęcia intensywnego leczenia dłużej, złe wyrównanej cukrzycy oraz zjawiska „spadku” (*legacy*) po intensywnym leczeniu cukrzycy, którego korzystny wpływ na powikłania sercowo-naczyniowe utrzymuje się przez wiele lat mimo zaprzestania intensywnego leczenia hipoglikemizującego.