

# 2 Cukrzyca

Marco Roffi i Michael Brandle

## PUNKTY KLUCZOWE

- Zgony związane z cukrzycą stanowią ponad dwie trzecie zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, a ich liczba rośnie wykładniczo wraz z szerzeniem się „epidemii” cukrzycy, co jest obserwowane w populacji krajów zachodnich.
- Cukrzyca jako czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego jest równoważna starzeniu się o 15 lat.
- Choroba wieńcowa jest częstsza, bardziej zaawansowana i występuje w młodszym wieku u pacjentów z cukrzycą. Przewlekły stan hiperglikemii, dyslipidemii i insulinooporności jest powiązany z przyspieszeniem procesu aterosogenezy, który charakteryzuje się stanem prozakrzepowym, stanem nasilonego zapalenia i zaburzeniami funkcji śródbłonka.
- Pacjenci z cukrzycą poddawani zabiegom rewaskularyzacji na naczyniach wieńcowych mają gorsze rokowanie i mniej korzystne wyniki w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy, zarówno w przypadku zabiegów angioplastyki wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary interventions*), jak i operacji pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass grafting*).
- Analiza randomizowanych badań i rejestrów sugeruje, że CABG wykazuje przewagę w stosunku do PCI u pacjentów z cukrzycą i chorobą wielonaczyniową. Obecnie trwają randomizowane badania z udziałem pacjentów z cukrzycą, które mogą wyjaśnić te kontrowersyjne kwestie.
- Pacjenci z cukrzycą z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST i zawałem serca z uniesieniem odcinka ST charakteryzowali się wyższymi wskaźnikami krótko- i długoterminowej zachorowalności i śmiertelności w odniesieniu do osób bez cukrzycy. Ta obserwacja jest częściowo wyjaśniana przez gorszy profil ryzyka i częściowo przez mniejszy stopień realizacji zamierzeń terapeutycznych zgodnych z *evidence-based medicine*. Równocześnie, pacjenci z cukrzycą wykazują większe korzyści niż osoby bez cukrzycy z intensywnego postępowania, włączając w to wczesną strategię inwazyjną, z zastosowaniem antagonistów receptora GP IIb/IIIa i pierwotnej angioplastyki wieńcowej.
- Powiązanie pomiędzy intensywnymi strategiami kontroli glikemii a redukcją potencjalnych powikłań cukrzycy było analizowane w klinicznych badaniach dotyczących powikłań typu mikroangiopatii, ale nie makroangiopatii. Niemniej jednak, optymalizacja poziomu glukozy pozostaje głównym celem w leczeniu cukrzycy.
- Modyfikacja dodatkowych czynników ryzyka, w tym kontrola ciśnienia tętniczego i stężenia cholesterolu, zaprzestanie palenia tytoniu, redukcja masy ciała i aktywność fizyczna, to kluczowy element prewencji sercowo-naczyniowej.
- Modulacja przemian metabolicznych pod wpływem tiazolidinedionów została powiązana w badaniach *ex vivo* z właściwościami przeciwzapalnymi i przeciwkrzepliwymi. Ponadto, rosiglitazon wydaje się zapobiegać cukrzycy u osób z upośledzoną tolerancją glukozy. Jednakże, redukcja częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych związana z tą grupą leków nie została jeszcze udowodniona.
- Ostateczny cel w terapii cukrzycy sprowadza się do leczenia choroby przez regenerację masy komórek beta i/lub poprawy funkcji komórek beta trzustki. Rola komórek pluripotencjalnych w tym zastosowaniu wymaga dalszych badań.

Termin cukrzyca definiuje grupę metabolicznych zaburzeń, które charakteryzują się zaburzeniami w wydzielaniu lub działaniu insuliny albo występowaniu obu tych nieprawidłowości jednocześnie. W wyniku tych odchyień występujący przewlekły stan hiperglikemii może spowodować uszkodzenie różnych narządów, w tym oczu, nerek, układu nerwowego i sercowo-naczyniowego. W ostatnich dekadach wzrost częstości występowania cukrzycy o charakterze epidemii został zaobserwowany w krajach zachodnich oraz z opóźnieniem również w krajach rozwijających się. Choroby sercowo-naczyniowe (CVD, *cardiovascular disease*) związane

z cukrzycą obejmują makro- i mikroangiopatie. Rozdział ten poświęcony jest głównie powikłaniom naczyniowym o typie makroangiopatii, szczególnie chorobie wieńcowej (CAD, *coronary artery disease*). W sposób marginalny zostanie przedstawiony problem mikroangiopatii, tj. nefropatii, neuropatii czy retinopatii. Zwiększyło się ryzyko sercowo-naczyniowe (CV), które stwierdza się u osób z cukrzycą, co jest w części konsekwencją powiązanych metabolicznych zaburzeń. Ponadto tłumaczone jest obecnością dodatkowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia i otyłość centralna. Na

potrzeby rozdziału określenie „cukrzyca” odnosić się będzie głównie do cukrzycy typu 2, która stanowi 90–95% wszystkich przypadków cukrzycy w krajach zachodnich.

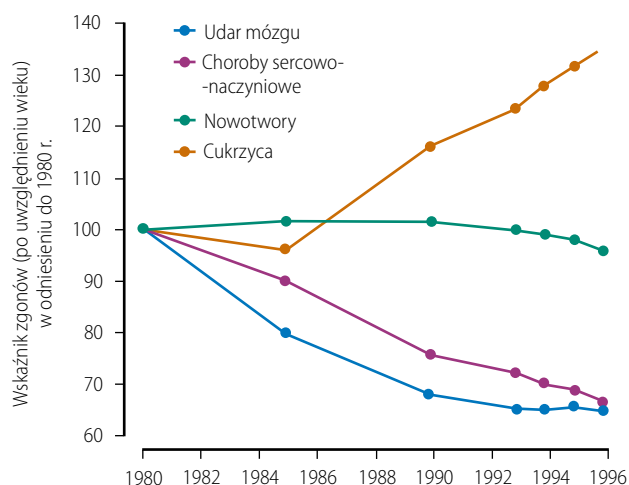
### ISTOTA PROBLEMU CUKRZYCY

Na całym świecie szacowana częstość występowania cukrzycy łącznie dla wszystkich grup wiekowych w 2000 r. wynosiła 2,8%, a w 2030 r. wynosić będzie 4,4%.<sup>1</sup> W konsekwencji liczba osób z cukrzycą może podwoić się z 171 mln do 366 mln. W Stanach Zjednoczonych według American Diabetes Association (ADA) cukrzyca występowała u 20,6 mln ludzi w 2005 r. (9,6% wszystkich osób powyżej 20 roku życia).<sup>2</sup> W tym samym roku, rozpoznano 1,5 mln nowych przypadków cukrzycy. Co istotne, w przybliżeniu u jednej trzeciej chorych cukrzyca pozostaje niezdiagnozowana.<sup>2</sup> Uwzględniając płć, połowę z nich stanowią kobiety.<sup>3</sup> W 2004 r. U.S. Department of Health and Human Services (USDHHS) oszacował, że ok. 40% dorosłych osób w USA w wieku 40–74 lat lub 41 mln ludzi miało stan przedcukrzycowy, zaburzenia metabolizmu glukozy predysponujące do jawnej cukrzycy, chorób serca i udaru mózgu.<sup>3</sup>

Cukrzyca stanowiła szóstą główną przyczynę zgonów w Stanach Zjednoczonych na podstawie sporządzonych świadectw zgonów w 2002 r.<sup>2</sup> Najprawdopodobniej pozycja ta jest znacznie niedoszacowana z uwagi na niską świadomość znaczenia cukrzycy, ponieważ cukrzyca rzadko jest raportowana jako przyczyna zgonu. Dorośli z cukrzycą mają dwu- lub nawet czterokrotnie zwiększony wskaźnik śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych niż osoby bez cukrzycy. Po uwzględnieniu płci skorygowane ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u mężczyzn z cukrzycą jest trzy razy wyższe niż u mężczyzn zdrowych, u kobiet z cukrzycą ryzyko to jest do sześciu razy wyższe.<sup>4</sup> Podczas gdy w USA skorygowany o wiek wskaźnik śmiertelności z powodu innych głównych chorób (np. choroby serca, udary, nowotwory) pozostawał stabilny przez ostatnie 20 lat, w tym samym czasie „epidemia” cukrzycy doprowadziła do 30-procentowego wzrostu zgonów związanych z tą chorobą (ryc. 2-1).<sup>5</sup> Całkowity szacowany koszt związany z leczeniem cukrzycy w Stanach Zjednoczonych w 2002 wyniósł 132 mld dolarów, w tym 92 mld dolarów na wydatki bezpośrednie i 40 mld na koszty pośrednie (np. niepełnosprawność, strata pracy, przedwczesna śmiertelność). Całkowite koszty opieki zdrowotnej związane z cukrzycą mogą wzrosnąć do 192 mld dolarów do 2020 r.<sup>6</sup>

### KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE CUKRZYCY, STANU PRZEDCUKRZYCOWEGO I ZESPOŁU METABOLICZNEGO

Kryteria diagnostyczne cukrzycy rekomendowane przez ADA przedstawia tabela 2-1. W przypadku braku jednoznacznej hiperglikemii jedno z tych kryteriów musi zostać potwierdzone w kolejnym dniu w celu postawienia diagno-



**Rycina 2-1.** Wzrost śmiertelności związanej z cukrzycą (po uwzględnieniu wieku) w Stanach Zjednoczonych w latach 1980–1996. (Źródło: McKinlay J, Marceau L: US public health and the 21st century: Diabetes mellitus. Lancet 2000;356:757–761).

zy. Chociaż poziom hemoglobiny glikowanej Alc (HbA1c) w surowicy odzwierciedla średnie stężenie glukozy w surowicy w okresie 2–3 miesięcy poprzedzających, użycie tego parametru dla rozpoznawania cukrzycy nie jest aktualnie zalecane.<sup>7</sup> Przed rozwojem cukrzycy najpierw występują stany upośledzonego metabolizmu glukozy, tzn. nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG), albo upośledzonej tolerancji glukozy (IGT) (zob. tab. 2-1). Te dwa metaboliczne zaburzenia usposabiają do cukrzycy oraz CVD i ostatnio są określane jako stan przedcukrzycowy. Czynniki ryzyka związane z zaburzeniami lipidowymi (lub bez tych nieprawidłowości), które pozostawały w powiązaniu etiologicznym z insulinoopornością, takie jak nieprawidłowy metabolizm glukozy, otyłość, nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia, zostały określone mianem „zespołu metabolicznego”. Kilka instytucji naukowych proponowało definicje zespołu metabolicznego, które różnią się nie tylko w zespole zawartych kryteriów, ale także w wartościach odcięcia, definiujących obecność lub nieobecność indywidualnej części składowej zespołu (tab. 2-2). Jednakże, zarówno pojęcie, jak i użyteczność kliniczna zespołu metabolicznego były ostatnio krytycznie oceniane<sup>8</sup>.

### PATOFIZJOLOGIA MIAŻDŻYCY W CUKRZYCY

U pacjentów z cukrzycą choroba wieńcowa występuje częściej, ma cięższy przebieg, jest bardziej zaawansowana i pojawia się w młodszy wieku. Kilka zaburzeń metabolicznych, obejmujących przewlekłą hiperglikemię, dyslipidemię i insulinooporność, zostało powiązanych z przyspieszonym procesem miażdżycy obserwowanym w przebiegu cukrzycy, co mogłoby tłumaczyć zwiększoną częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, także spontanicznych, i konieczności przeprowadzania zabiegów rewaskularyzacyjnych (ryc. 2-2).<sup>9</sup> Oprócz zaburzeń metabolicznych cu-

**Tabela 2-1.** Kryteria diagnostyczne dla rozpoznania cukrzycy, nieprawidłowej glikemii na czczo i upośledzonej tolerancji glukozy według ADA (American Diabetes Association)

<b>Cukrzyca</b>
Objawy cukrzycy (np. poliuria, polidypsja, niewyjaśniona utrata masy ciała) i przypadkowe oznaczenie glukozy $\geq 200$ mg/dL (11,1 mmol/L)
LUB
Stężenie glukozy na czczo $\geq 126$ mg/dL (7,0 mmol/L)
LUB
Stężenie glukozy $\geq 200$ mg/dL (11,1 mmol/L) po 2 godzinach w teście obciążenia glukozą (OGTT)
<b>Upośledzona tolerancja glukozy (IGT)</b>
Stężenie glukozy $\geq 140$ mg/dL (7,8 mmol/L), ale $< 200$ mg/dL (11,1 mmol/L) po 2 godzinach w teście obciążenia glukozą (OGTT)
<b>Nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG)</b>
Definicja z 2001 r.: Stężenie glukozy na czczo $\geq 110$ mg/dL (6,1 mmol/L), ale $< 126$ mg/dL (7 mmol/L)
Definicja z 2004 r.: Stężenie glukozy na czczo $\geq 100$ mg/dL (5,6 mmol/L), ale $< 126$ mg/dL (7 mmol/L)

Źródło: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, Diabetes Care 2006;29(Suppl 1):S43–S48, Copyright American Diabetes Association.

krzyca zmienia funkcję wielu linii komórki, zawierających komórki endotelialne, komórki mięśni gładkich i płytek krwi. Pomimo opisów kilku właściwości charakteryzujących proces miażdżycowy w cukrzycy, dokładne mechanizmy le-

żące u podstaw zapoczątkowania i progresji procesu miażdżycowego pozostają ostatecznie niezdefiniowane.

### Insulinooporność

Razem z dyslipidemią, nadciśnieniem i otyłością insulinooporność jest główną cechą zespołu metabolicznego. Ponadto jest to pierwsze mierzalne zaburzenie metaboliczne u osób, u których później rozwinię się cukrzyca typu 2. Insulinooporność opisuje zmniejszoną wrażliwość tkanek na działanie insuliny, w tym wychwyt glukozy przez tkankę mięśniową i tłuszczową oraz podwyższone wątrobowe wytwarzanie glukozy. W konsekwencji, wyższe stężenia insuliny są potrzebne by pobudzić obwodowy wychwyt glukozy i supresję wątrobowej produkcji glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu z sytuacją, która ma miejsce u osób bez cukrzycy. Rozpatrując zjawisko na poziomie biologicznym, insulinooporność została powiązana z nasilonymi procesami prozakrzepowymi, prozapalnymi i zaburzeniami funkcji śródbłonna.<sup>10</sup> U osób z insulinoopornością wazodylatacja zależna od śródbłonna jest zmniejszona, a stopień dysfunkcji koreluje ze stopniem insulinooporności. Nieprawidłowa wazodylatacja zależna od śródbłonna w przypadku insulinooporności może być wyjaśniona przez zmiany w śródkomórkowym sygnalizowaniu zmniejszającą produkcję tlenku azotu (NO). Insulinooporność jest związana także z podwyższeniem stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, które mogą przyczynić się do zmniejszonej

**Tabela 2-2.** Definicja zespołu metabolicznego

	WHO (1999)	NCEP ATP III (2001)	IDF (2004)
	<b>IGT lub cukrzyca i/lub insulinooporność* PLUS co najmniej 2 spośród poniższych czynników:</b>	<b>Co najmniej 3 spośród poniższych 5 czynników:</b>	<b>Otyłość brzuszna (specyfika etniczna) PLUS co najmniej 2 spośród poniższych czynników:</b>
Stężenie glukozy na czczo	–	$\geq 100$ mg/dL (5,6 mmol/L)**	$\geq 100$ mg/dL (5,6 mmol/L) lub wcześniej rozpoznana cukrzyca
Ciepłota tętnicza	$\geq 140/90$ mm Hg	$\geq 130/\geq 85$ mm Hg	$\geq 130$ lub $\geq 85$ mm Hg lub leczenie uprzednio zdiagnozowanego nadciśnienia tętniczego
Triglicerydy	$\geq 150$ mg/dL (1,7 mmol/L)	$\geq 150$ mg/dL (1,7 mmol/L)	$\geq 150$ mg/dL (1,7 mmol/L) lub ukierunkowana terapia
Cholesterol HDL	i/lub Mężczyźni: $< 35$ mg/dL (0,9 mmol/L); Kobiety: $< 39$ mg/dL (1,0 mmol/L)	Mężczyźni: $< 40$ mg/dL (1,03 mmol/L); Kobiety: $< 50$ mg/dL (1,29 mmol/L)	Mężczyźni: $< 40$ mg/dL (1,03 mmol/L) Kobiety: $< 50$ mg/dL (1,29 mmol/L)
Otyłość	Mężczyźni: wskaźnik talia–biodra $> 0,90$ ; Kobiety: wskaźnik talia–biodra $> 0,85$ i/lub BMI $> 30$ kg/m <sup>2</sup>	Mężczyźni: obwód talii $> 102$ cm; Kobiety: obwód talii $> 88$ cm	Europid*** Mężczyźni: obwód talii $\geq 94$ cm; Europid*** Kobiety: obwód talii $\geq 80$ cm
Mikroalbuminuria	$\geq 20$ $\mu$ g/min lub wskaźnik albumina–kreatynina $\geq 30$ mg/g	–	–

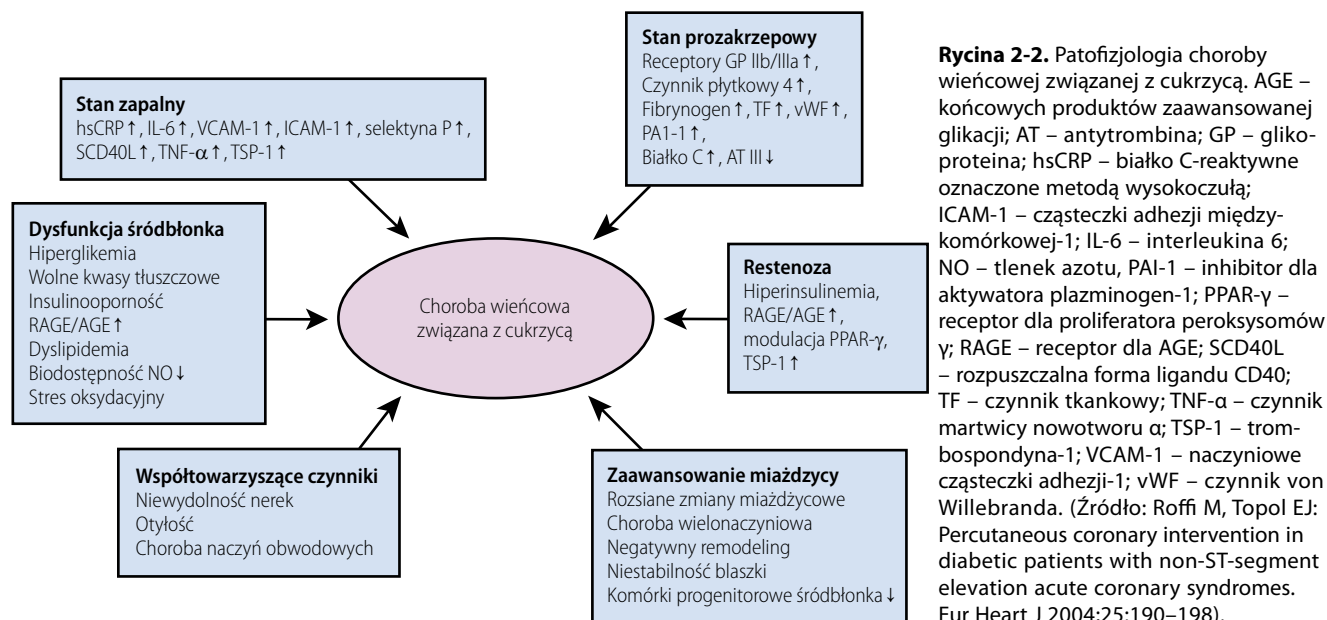
BMI – wskaźnik masy ciała; HDL – lipoproteiny wysokiej gęstości; IDF – Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna; IGT – upośledzona tolerancja glukozy; NCEP ATP III – III Raport z Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

\* Insulinooporność resistance: insulinowrażliwość mierzona w warunkach hiperinsulinemii i normoglikemii, absorpcja glukozy poniżej najniższego kwartyla dla badanej populacji.

\*\* Według definicji ADA (American Diabetes Association) z 2001 r. rozpoznanie nieprawidłowej glikemii na czczo można postawić, gdy stężenie glukozy na czczo wynosi  $> 110$  mg/dL (6,1 mmol/L). Kryteria te zostały zmodyfikowane w 2004 r. i nieprawidłową glikemię na czczo można rozpoznać, gdy stężenie glukozy na czczo wynosi  $\geq 100$  mg/dL (5,6 mmol/L).

\*\*\* Różnice w zależności od grupy etnicznej są opisane w tekście zasadniczym.

Źródło: Alberti KG, Zimmet P, Shaw J: Metabolic syndrome: A new world-wide definition, A Consensus Statement from the International Diabetes Federation, Diabet Med 2006;23:469–480.



**Rycina 2-2.** Patofizjologia choroby wieńcowej związanej z cukrzycą. AGE – końcowych produktów zaawansowanej glikacji; AT – antytrombina; GP – glikoproteina; hsCRP – białko C-reaktywne oznaczone metodą wysokoczułą; ICAM-1 – cząsteczki adhezji międzykomórkowej-1; IL-6 – interleukina 6; NO – tlenek azotu, PAI-1 – inhibitor dla aktywatora plazminogen-1; PPAR-γ – receptor dla proliferatora peroksysonomów γ; RAGE – receptor dla AGE; SCD40L – rozpuszczalna forma ligandu CD40; TF – czynnik tkankowy; TNF-α – czynnik martwicy nowotworu α; TSP-1 – trombospondyna-1; VCAM-1 – naczyniowe cząsteczki adhezji-1; vWF – czynnik von Willebranda. (Źródło: Roffi M, Topol EJ: Percutaneous coronary intervention in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2004;25:190–198).

działalności syntazy NO i zmniejszonej produkcji NO w stanie insulinooporności.<sup>11</sup> Odnośnie do klinicznych implikacji, insulinooporność została powiązana ze zwiększeniem ryzyka sercowo-naczyniowego. Ostatnio, nawet u pacjentów bez cukrzycy, wysokie stężenie insuliny w surowicy na czczo okazał się niezależnym czynnikiem ryzyka śmiertelności w obserwacji długotrwałej u osób z zawałem mięśnia sercowego (MI) i czynnikiem ryzyka rozwoju niewydolności serca u osób starszych bez rozpoznawanej wcześniej choroby serca.<sup>12,13</sup>

### Dysfunkcja śródbłonna

Patologia naczyniowa na tle cukrzycy jest wynikiem dysfunkcji śródbłonna, biologicznej nieprawidłowości związanej z hiperglikemią, zwiększeniem produkcji wolnych kwasów tłuszczowych, zmniejszoną biodostępnością NO pochodzącego ze śródbłonna, tworzeniem końcowych produktów zaawansowanej glikacji (AGE, *advanced glycation end products*), zmienionymi lipoproteinami, nadciśnieniem tętniczym i insulinoopornością.<sup>11</sup> Zmniejszona biodostępność NO pochodzącego ze śródbłonna, z następującą upośledzoną wazodylatacją zależną od śródbłonna, została stwierdzona u osób z cukrzycą nawet przed rozwojem wykrywalnych zmian miażdżycowych. NO jest potencjalnym wazodylatorem i kluczowym elementem zależnych od śródbłonna mechanizmów kontroli relaksacji naczyń. W dodatku hamuje to aktywację płytek krwi, ogranicza proces zapalny przez hamowanie adhezji leukocytów do śródbłonna i ich migracji przez ściany naczyń, a także zmniejsza namnażanie i migrację komórek mięśni gładkich naczyń. Oznacza to, że prawidłowy metabolizm NO w ścianie naczyń ma ochronny wpływ poprzez spowolnienie procesu miażdżycy. Upośledzona wazodylatacja stwierdzana u osób z cukrzycą

może też być spowodowana przez zwiększoną produkcję czynników wazokonstrykcyjnych, szczególnie endoteliny-1. Pomimo obserwacji podwyższonych stężeń endoteliny-1, angiotensyny II i nieprawidłowej aktywności nerwowego układu współczulnego, mechanizmy dysfunkcji komórek mięśni gładkich naczyń i nadciśnienia tętniczego w cukrzycy pozostają nadal nieznanne.

Tworzenie AGE jest konsekwencją utleniania grup aminowych przez glukozę. Dodatkowe procesy wywołane przez podwyższoną produkcję AGE obejmują proliferację komórek podśródbłonkowych i ekspresję macierzy, uwolnienie cytokin, aktywację makrofagów i ekspresję czynników adhezji.<sup>14</sup> Chociaż leżące u ich podłoża mechanizmy pozostają nadal niezrozumiane, uważa się, że stres oksydacyjny w wyniku przewlekłej hiperglikemii odgrywa ważną rolę w etiologii powikłań cukrzycowych. Hiperglikemia może wywołać produkcję reaktywnych cząsteczek tlenu w mitochondriach, zarówno bezpośrednio przez metabolizm glukozy i autoutlenianie, jak i pośrednio przez tworzenie AGE i łączenie się z receptorami dla AGE.

### Stan prozakrzepowy

Obserwacja, że u pacjentów z cukrzycą występuje stan prozakrzepowy, jest oparta na zwiększonym ryzyku zdarzeń zakrzepowych i nieprawidłowościach laboratoryjnych. W badaniach koronarograficznych wykonywanych u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (ACS, *acute coronary syndromes*) stwierdza się częstsze występowanie owrzodzeń płytki miażdżycowej i skrzeplin wewnątrz tętnic wieńcowych u pacjentów z cukrzycą. Podobnie, obecność skrzeplin była częstsza w próbkach z aterektomu uzyskanych od pacjentów z cukrzycą niż w tych od chorych bez cukrzycy.<sup>15</sup> U osób z cukrzycą występuje zwiększona aktywacja i agregacja płytek krwi w odpowiedzi na stres oksydacyjny

i działanie agonistów płytek.<sup>16</sup> Ponadto została zaobserwowana zwiększona ekspresja receptora glikoproteinowego GP Ib na powierzchni płytek mediowana przez czynnik von Willebranda, a także zwiększona ekspresja receptora glikoproteinowego GP IIB/IIIa pośredniczącego w układzie płytki-włóknik. Oprócz tego została udokumentowana zmniejszona produkcja przez śródbłonek prostacyklin i NO o właściwościach antyagregacyjnych oraz odnotowane podwyższone poziomy czynniki prozakrzepowych, takich jak fibrynogen, czynnik tkankowy, czynnik von Willebranda, czynnik płytkowy 4 i czynnik VII, a także obniżone stężenia endogennych antykoagulantów, takich jak białko C i antytrombina III (zob. ryc. 2-2).<sup>17</sup> Poza tym podwyższone poziomy inhibitora dla aktywatora plazminogen-1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*) mogą osłabić proces fibrynolizy mediowany przez endogenne tkankowe aktywator plazminogenu.<sup>18</sup> Ostatecznie cukrzycę charakteryzuje zwiększona aktywacja płytek krwi, zmniejszona endogenna inhibicja aktywności płytek i zwiększona gotowość prokoagulacyjna krwi, przy jednoczesnym upośledzeniu endogenego układu fibrynolizy. Badania *ex vivo* udokumentowały u pacjentów z cukrzycą powiązanie pomiędzy poziomem glukozy w surowicy krwi a obecnością skrzepiny zależnej od płytek, jak również redukcję stanu prozakrzepowego po uzyskaniu lepszej kontroli glikemii.

### Stan zapalny

Stan zapalny jest opowiedzialny nie tylko za ostre incydenty sercowo-naczyniowe, ale też za zapoczątkowanie i progresję miażdżycy. Kilka czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym cukrzyca, może wywołać stan zapalny. Chociaż krwinki białe są zwykle uznawane za główne mediatory zapalenia, to jednak w ostatnim czasie udowodniono kluczową rolę płytek w procesie zapalnym. Interakcja pomiędzy cukrzycą a zapaleniem wydaje się mieć kompleksowy charakter.<sup>19</sup> Mimo że metaboliczne zaburzenia związane z cukrzycą mogą powodować stan zapalny, to odwrotna relacja też może być prawdziwa. Odpowiednio, białko C-reaktywne (CRP) zostało uznane za niezależny predyktor rozwoju cukrzycy typu 2.<sup>20</sup> Podwyższone poziomy parametrów zapalnych w cukrzycy, jak również w kontekście insulinooporności, nawet w przypadku braku jawnej cukrzycy, obejmują białko C-reaktywne oznaczone metodą wysokoczułą (hsCRP), interleukinę-6 (IL-6), czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor- $\alpha$* ) i krążącą (rozpuszczalną) formę ligandu CD40 (sCD40L) (zob. ryc. 2-2). Dodatkowo została zaobserwowana zwiększona ekspresja cząsteczek przylegania, takich jak śródbłonkowa selektyna E, naczyniowe cząsteczki adhezji-1 (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule-1*) i cząsteczki adhezji międzykomórkowej-1 (ICAM-1, *intracellular adhesion molecule-1*). Morfologiczny substrat zwiększonej aktywności zapalnej naczyń może być wykazany przez analizę próbek z tętnic wieńcowych uzyskanych z aterektomu od pacjentów z ACS: tkanka pochodząca od pacjentów z cukrzycą charakteryzuje się większą objętością jądra miażdżycowego bogatego

w lipidy i wyraźnie zaznaczonej przez makrofagi infiltracji w porównaniu z próbkami uzyskanymi od osób bez cukrzycy.<sup>15</sup> Receptor dla AGE (RAGE) może odgrywać ważną rolę w procesach zapalnych i aktywacji śródbłonka naczyniowego, najprawdopodobniej przyspieszając procesy rozwoju miażdżycy w tętnicach wieńcowych, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą. Ostatnio udowodniono, że CRP, kluczowa cytokina prozapalna u pacjentów z miażdżycą, stymuluje RAGE w komórkach śródbłonka. W cukrzycy obserwacje te potwierdzają związki między zapaleniem, dysfunkcją śródbłonka i aterosklerozy oraz nasileniem restenozy, co zostanie szczegółowo przedstawione dalej.

### Niestabilność blaszki i upośledzony proces gojenia się

Oprócz promowania procesów miażdżycowych cukrzyca sprzyja niestabilności blaszki miażdżycowej.<sup>21</sup> Wykazano, że w zmianach miażdżycowych u pacjentów z cukrzycą występuje mniej komórek mięśni gładkich naczyń w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej. Jako źródło kolagenu komórki mięśni gładkich naczyń wzmacniają blaszkę miażdżycową, zmniejszając prawdopodobieństwo jej pęknięcia i wytworzenia skrzepu. W dodatku komórki śródbłonka w przypadku cukrzycy mogą produkować nadmierną ilość cytokin, które zmniejszają syntezę *de novo* kolagenu przez komórki mięśni gładkich naczyń. W końcu, cukrzyca wzmacnia produkcję metaloproteinaz macierzy, które prowadzą do rozpadu kolagenu, potencjalnie zmniejszając mechaniczną stabilność włóknistej czapeczki blaszki miażdżycowej. Ostatecznie, cukrzyca zmienia funkcję mięśni gładkich naczyń w sposób, który promuje uszkodzenia oraz niestabilność blaszki miażdżycowej i występowanie niekorzystnych zdarzeń klinicznych.<sup>21</sup>

Wykazano, że pacjenci z cukrzycą mają większą objętość blaszek bogatych w lipidy, które wydają się bardziej skłonne do pęknięcia.<sup>15</sup> Ponadto ostatnie obserwacje sugerują, że u pacjentów z cukrzycą ludzkie komórki progenitorowe śródbłonka są ważnymi regulatorami gojenia się ściany naczynia, wykazują upośledzoną proliferację, adhezję i przyłączanie do struktur naczyniowych.<sup>22</sup> Oprócz opisywanych zaburzeń liczba komórek progenitorowych śródbłonka w hodowlach komórkowych uzyskanych od pacjentów z cukrzycą była zredukowana w porównaniu z grupą kontrolną dopasowaną pod względem wieku i płci, a zmniejszenie tej liczby było odwrotnie proporcjonalne do poziomowi HbA1c.<sup>23</sup> Udokumentowano, że poziom komórek progenitorowych śródbłonka był szczególnie niski u pacjentów z cukrzycą i chorobą naczyń obwodowych (PAD, *peripheral arterial disease*). Wysłunięto hipotezę, że uszczuplenie tej linii komórkowej może być wynikiem ich udziału w patogenezie powikłań cukrzycowych naczyń obwodowych.<sup>24</sup>

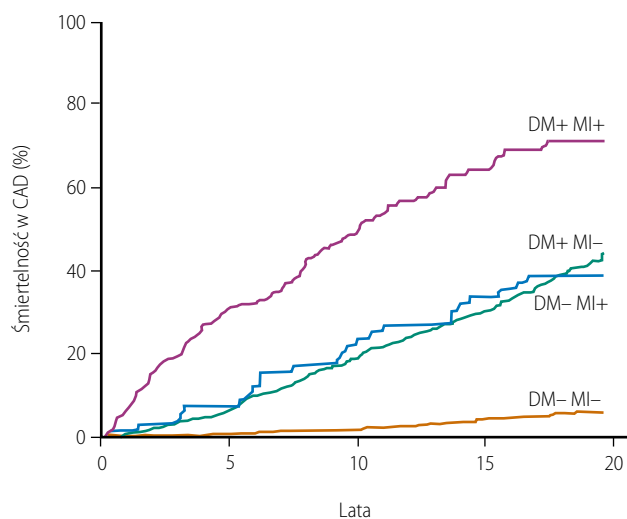
## CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO A CUKRZYCA

Choroby serca i udar mózgu odpowiadają za ponad dwie trzecie przyczyn wszystkich zgonów u pacjentów z cukrzycą.<sup>2</sup> Ostatnie badania populacyjne wykazały, że cukrzyca jako czyn-

nik ryzyka sercowo-naczyniowego jest równoważna starzeniu się o 15 lat.<sup>25</sup> W 2001 r. NCEP ATP III (Adult Treatment Panel III of the National Cholesterol Education Program) rekomenduje postrzeganie cukrzycy jako ekwiwalent CAD, co zmusza do podjęcia intensywnego postępowania prewencyjnego.<sup>26</sup> Pojęcie cukrzycy jako ekwiwalentu ryzyka CAD wywodzi się z badań dotyczących fińskiej populacji z 7-letnią obserwacją obejmującą 1059 pacjentów z cukrzycą i 1373 pacjentów bez cukrzycy. Badanie wykazało, że pacjenci z cukrzycą bez rozpoznanej CAD mieli takie samo prawdopodobieństwo wystąpienia MI jak odpowiedni pacjenci bez cukrzycy, ale z wywiadem przebytego MI.<sup>27</sup> Podobnej obserwacji dokonano w rejestrze obejmującym ponad 8000 pacjentów z ACS, który wykazał, że pacjenci z cukrzycą bez wywiadu żadnej CVD charakteryzowali się taką samą zachorowalnością i śmiertelnością w obserwacji długotrwałej jak chorzy bez cukrzycy, ale z wywiadem uprzedniej CVD.<sup>28</sup> Ponadto, dodatkowe informacje uzyskano w ciągu 18-letniej obserwacji wspomnianego fińskiego badania.<sup>29</sup> Dostosowane modele wieloczynnikowe hazardu Coxa udowodniły, że osoby z cukrzycą bez wywiadu przebytego MI miały wskaźnik śmiertelności podobny do osób bez cukrzycy z wywiadem przebytego MI (ryc. 2-3). W dodatku osoby z cukrzycą bez wcześniejszego wywiadu CVD (np. MI, choroba wieńcowa albo zmiany niedokrwienne w EKG) miały istotnie wyższe ryzyko zgonu niż osoby bez cukrzycy z wcześniejszym wywiadem rozpoznanej CVD (HR = 1,5 dla mężczyzn i 3,5 dla kobiet).<sup>29</sup>

### Anatomiczne aspekty choroby wieńcowej

W badaniach autopsyjnych i angiograficznych u pacjentów z cukrzycą częściej stwierdza się zmiany w pniu lewej tętnicy wieńcowej, chorobę wielonaczyniową i rozsiane zmiany w tętnicach wieńcowych. Ostatnie badanie z użyciem ko-



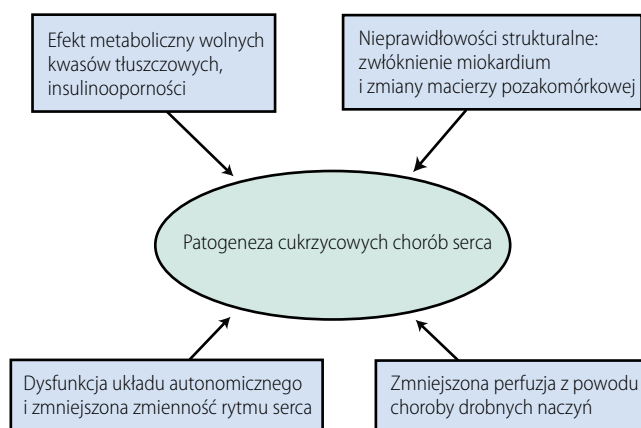
**Rycina 2-3.** Śmiertelność w chorobie wieńcowej (CAD) związana z wywiadem cukrzycy (DM) i przebytego zawału serca (MI) w okresie 18 lat. (Źródło: Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, et al: Type 2 diabetes as a „coronary heart disease equivalent”: An 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005;28:2901–2907).

ronarografii z udziałem 534 pacjentów z dławicą piersiową wykazało, że im większy stopień upośledzenia metabolizmu glukozy (np. normalny, IGT, świeżo rozpoznana cukrzyca, rozpoznana wcześniej cukrzyca), tym mniejsza średnica naczynia i dłuższa zmiana w tętnicy wieńcowej.<sup>30</sup> Wydaje się, że pacjenci z cukrzycą mają zmniejszoną zdolność do rozwoju wieńcowego krążenia obocznego w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy. Jednak w ostatnim badaniu, w którym mierzono przepływ przez wieńcowe krążenie oboczne z użyciem cewników do pomiaru ciśnień wewnątrzwieńcowych i cewników Dopplera, nie odnotowano różnic między pacjentami ze stabilną CAD i pacjentami bez cukrzycy.<sup>31</sup> W końcu, badania ultrasonografii wewnątrzwieńcowej (IVUS, *intravascular ultrasound*) pokazują, że tętnice wieńcowe pacjentów z cukrzycą w mniejszym stopniu podlegają remodelingowi, czyli wczesnemu kompensacyjnemu powiększeniu w miejscu zmiany miażdżycowej w odpowiedzi na trwający proces miażdżycowy.

### Niewydolność serca i kardiomiopatia cukrzycowa

Między cukrzycą a niewydolnością serca występują powiązania epidemiologiczne i kliniczne. Badanie Framingham udokumentowało 2,5- i 5-krotny wzrost częstości występowania niewydolności serca odpowiednio u mężczyzn i kobiet. Wykazano, że cukrzyca sprzyja zarówno skurczowej, jak i rozkurczowej niewydolności serca. Po wykluczeniu przeroztu lewej komory i niedokrwienia nieprawidłowe parametry echokardiograficzne odpowiadające dysfunkcji rozkurczowej stwierdzono w przybliżeniu u jednej trzeciej pacjentów z cukrzycą.<sup>32</sup> W 1970 r. obserwacja występowania niewydolności serca u pacjentów z cukrzycą przy jednoczesnym braku nadciśnienia tętniczego, CAD albo innych oczywistych przyczyn choroby serca, doprowadziła do stworzenia pojęcia kardiomiopatii cukrzycowej, zwanej też cukrzycową chorobą serca. Chociaż dokładne mechanizmy leżące u jej podstaw są nieznane, akumulacja białek macierzy pozakomórkowej, szczególnie kolagenu, okazuje się kluczowym biologicznym zaburzeniem (ryc. 2-4).<sup>33</sup> Gromadzenie to może być skutkiem nadmiernej produkcji, zmniejszonej degradacji i/lub chemicznej modyfikacji białek macierzy pozakomórkowej. Procesy te mogą być wywołane bezpośrednio albo pośrednio przez hiperglikemię. Włóknienie może być skutkiem zwiększonej aktywności receptora angiotensyny II i podwyższonych poziomów angiotensyny II.

Na poziomie komórkowym zmiany strukturalne zidentyfikowane w mięśniu sercowym w modelach zwierzęcych cukrzycy obejmują powiększenie przestrzeni pozakomórkowej, włóknienie przestrzeni pozakomórkowej, atrofię i apoptozę miocytów.<sup>34</sup> Zmiany te wiążą się ze zwiększeniem przepuszczalności naczyń spowodowanej przez chorobę małych naczyń. Analogiczne związki zostały zidentyfikowane pomiędzy zmianami miokardium a zajęciem kłębuszków nerkowych w nefropatii cukrzycowej, obejmującym pogrubienie błony podstawnej, redukcję liczby kapilar i zwiększenie przepuszczalności z następnym zwiększeniem objętości pozakomórkowej.<sup>34</sup> Kliniczne i patologiczne konsekwencje



**Rycina 2-4.** Patogeneza cukrzycowych chorób serca (z wykluczeniem subklinicznej choroby wieńcowej i przerostu lewej komory). (Źródło: Marwick TH: Diabetic heart disease. Heart 2006;92:296–300).

obejmują przerost mięśnia sercowego, upośledzoną kurczliwość, dysfunkcję rozkurczową i upośledzenie wydolności wysiłkowej.<sup>33</sup> Zależność pomiędzy kontrolą glikemii a nieprawidłowościami mięśnia sercowego na tle cukrzycowym są zmienne i sprzeczne ze sobą. Chociaż dane epidemiologiczne, kliniczne i laboratoryjne stanowią dowód za celowością pojęcia kardiomiopatii cukrzycowej, to jednak pojęcie to nie jest powszechnie przyjęte.

### Neuropatia serca

Neuropatia serca charakteryzuje się osłabieniem zmienności rytmu serca w odpowiedzi na fazy oddechow, próbę Valsalvy i zmiany pozycji ciała, a także upośledzeniem reakcji rytmu serca na wysiłek fizyczny. Ostatnie badanie populacyjne z udziałem ponad 2000 osób wykazały, że cukrzyca była najważniejszym czynnikiem redukującym zmienność rytmu serca.<sup>35</sup> Rosnąca liczba dowodów sugeruje, że neuropatia serca w cukrzycy powoduje zmiany w regulacji funkcji wazodylatorów naczyń wieńcowych, zarówno nasierdziejowych, jak i oporowych, powodując zaburzenia perfuzji nawet w przypadku braku istotnych hemodynamicznie zwężeń w tętnicach wieńcowych.<sup>36</sup> Dodatkowo brak objawów dławicowych podczas niedokrwienia u pacjentów z cukrzycą może być skutkiem autonomicznej neuropatii serca, która obejmuje aferentne włókna współczulne będące kluczową drogą percepcji bólu wieńcowego. Badania kliniczne potwierdziły powiązanie wystąpienia niemego klinicznie zawału i niedokrwienia z autonomiczną neuropatią cukrzycową.<sup>36</sup> Jednak nadal wymaga wyjaśnienia, czy dysfunkcja autonomiczna na tle cukrzycy przyczynia się do zwiększonej śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w tej szczególnej populacji pacjentów.

### Choroba naczyń obwodowych i mózgowych

Dane epidemiologiczne potwierdzają związek pomiędzy cukrzycą a PAD, z 2–4-krotnym zwiększeniem częstości ich

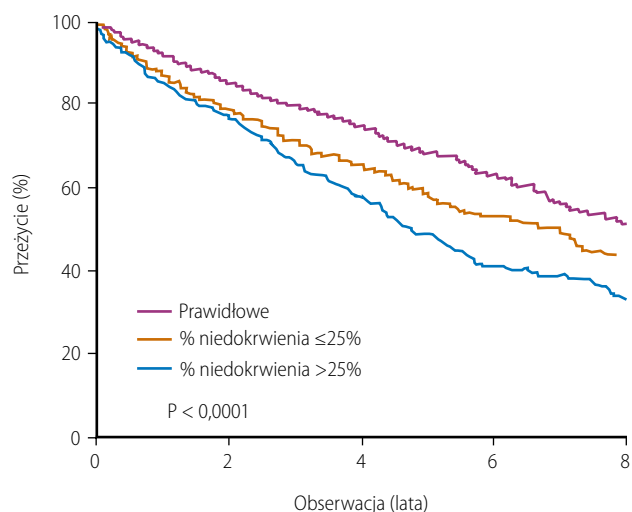
współwystępowania w porównaniu z osobami bez cukrzycy. W kohorcie Framingham obecność cukrzycy zwiększała ryzyko chromania przestankowego 4-krotnie u mężczyzn i 9-krotnie u kobiet. Badanie oceniające występowanie PAD u 631 pacjentów w zależności od stopnia współistniejących zaburzeń metabolicznych wykazało nieprawidłowy wskaźnik kostka-ramię u 7% osób z prawidłową tolerancją glukozy i u 21% osób wymagających wielolekowej terapii hipoglikemizującej.<sup>37</sup> PAD związane z cukrzycą charakteryzuje się rozległymi zwapnieniami naczyń i częstszymi zajęciami naczyń poniżej wysokości dołu podkolanowego. Wskaźnik niskich amputacji kończyn u pacjentów z cukrzycą jest 13 razy wyższy niż u osób bez cukrzycy. W 2002 r. wykonano ponad 80 000 niskich amputacji kończyn z powodu powikłań cukrzycowych w Stanach Zjednoczonych, co stanowiło ponad 60% wszystkich nieurazowych niskich amputacji kończyn.<sup>2</sup>

Analogicznie do obserwacji dotyczących krążenia wieńcowego i obwodowego, cukrzyca również przyczynia się do rozwoju choroby naczyń dogłowych. Pacjenci z cukrzycą wykazują wyższą częstość i bardziej zaawansowaną miażdżycę naczyń zewnątrz- i wewnątrzczaszkowych. Badania dotyczące udarów z grupą kontrolną, jak i prospektywne badania epidemiologiczne wskazują na korelację niezadawalającej kontroli glikemii i ryzyka udaru, a także identyfikują cukrzycę jako niezależny predyktor udaru niedokrwienego, zwiększającym ryzyko 6-krotnie (z 1,8-krotnego).<sup>38</sup> Szczególnie niekorzystnie przedstawia się sytuacja u osób z cukrzycą poniżej 55 roku życia, z 10-krotnym zwiększeniem ryzyka udaru. Poza tym cukrzyca zwiększa ryzyko demencji związanej z udarem ponad 3-krotnie, ryzyko nawrotu udaru dwukrotnie, jak również zwiększa całkowite ryzyko zgonu z powodu udaru mózgu.

### POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE W KIERUNKU CHORÓB UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO U PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ

U pacjentów z cukrzycą zdecydowanie częściej występuje nieme kliniczne niedokrwienie mięśnia sercowego. W Stanach Zjednoczonych szacuje się, że ok. 12,5 mln pacjentów z cukrzycą ma współistniejącą bezobjawową postać CAD.<sup>39</sup> Z większości doniesień dotyczących tego zagadnienia wynika, że nieme kliniczne niedokrwienie mięśnia sercowego występuje zdecydowanie częściej u osób z cukrzycą. Jak wspomniano wcześniej, brak ostrzegawczych objawów dławicowych podczas niedokrwienia mięśnia sercowego u pacjentów z cukrzycą został powiązany z neuropatią autonomiczną. Jako konsekwencja braku objawów związanych z niedokrwieniem, rozpoznanie CAD może zostać opóźnione albo pomijane, co prawdopodobnie przyczynia się do faktu, że pacjenci z cukrzycą są poddawani leczeniu w późniejszej fazie zaawansowania CAD. Wartość diagnostyczna i prognostyczna testu wysiłkowego w cukrzycy została szczegółowo zbadana (ryc. 2-5; tab. 2-3 i 2-4).<sup>40</sup>

Badanie EKG jest stosunkowo tanie i ma ugruntowaną pozycję w diagnostyce i stratyfikacji ryzyka pacjentów



**Rycina 2-5.** Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera pacjentów z cukrzycą w odniesieniu do wyniku echokardiografii z dobutaminą i rozległości obszaru niedokrwienia. % niedokrwienia – procent segmentów niedokrwionych. (Źródło: Chaowalit N, Arruda AL, McCully RB, et al: Dobutamine stress echocardiography in patients with diabetes mellitus: Enhanced prognostic prediction using a simple risk score. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1029–1036).

z cukrzycą i podejrzeniem CAD. Czułość i swoistość testu do diagnostyki CAD u pacjentów z cukrzycą i dławicą piersiową u osób bez cukrzycy są porównywalne. U bezobjawowych

pacjentów dodatni wynik próby wysiłkowej może być pomocny w identyfikacji podgrupy pacjentów z bardziej zaawansowaną CAD. Pacjenci z ujemnym wynikiem próby wysiłkowej przy prawidłowej wydolności wysiłkowej mają niskie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, przynajmniej krótkoterminowe. Obrazowanie z zakresu medycyny nuklearnej jest najszerzej rozpatrywane w kontekście diagnostyki nieinwazyjnej u pacjentów z cukrzycą o znaczeniu diagnostycznym i prognostycznym. Echokardiografia obciążeniowa, jak pokazuje wiele badań, zapewnia wysoką wartość prognostyczną w cukrzycy, podczas gdy dane na temat jej diagnostycznej wartości są niewystarczające (zob. tab. 2-3 i 2-4).<sup>40</sup>

Wytyczne ADA dotyczące skriningu w kierunku CAD u osób z cukrzycą są przedstawione w tabeli 2-5.<sup>7</sup> Badanie jest zalecane u pacjentów z nieprawidłowym spoczynkowym EKG albo z rozpoznaną PAD lub chorobą tętnic szyjnych, a także u chorych z objawami sugerującymi CAD (np. ból w klatce piersiowej, duszność, męczliwość), chociaż dane dla tego wskazania są mniej wiarygodne. U pacjentów z cukrzycą bez objawów ani bez dowodów na chorobę serca albo chorobę naczyń obwodowych wskazania ADA zalecają badania osób z co najmniej dwoma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (np. dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, aktywne palenie tytoniu, wywiad rodzinny w kierunku przedwczesnej CAD, albuminuria). Chociaż krótkoterminowe rokowanie (np. do 2 lat) u pacjentów z cukrzycą z ne-

**Tabela 2-3.** Podsumowanie badań dotyczących zastosowania testów obciążeniowych w rozpoznawaniu choroby wieńcowej u pacjentów z cukrzycą w przypadku podejrzenia choroby wieńcowej

Rodzaj testu	Badanie*	N	Badanie referencyjne	Czułość (%)	Swoistość (%)	PPV (%)	NPV (%)
EKG	Lee et al	190	Koronarografia	47	81	85	41
DSE	Hennessy et al	52	Koronarografia	82	54	84	50
Radioizotop	Kang et al	138	Koronarografia	86	56	NA	NA

\* Pełne dane dotyczące badań można znaleźć w artykułach źródłowych.

EKG – elektrokardiograficzna próba wysiłkowa; DSE – echokardiograficzna próba z dobutaminą; NA – niedostępne; NPV – negatywna wartość predykcyjna; PPV – pozytywna wartość predykcyjna; Radioizotop – badanie radioizotopowe.

Źródło: Albers AR, Krichavsky MZ, Balady GJ: Stress testing in patients with diabetes mellitus: Diagnostic and prognostic value, *Circulation* 2006;113:583–592.

**Tabela 2-4.** Podsumowanie badań dotyczących zastosowania testów obciążeniowych w rozpoznawaniu choroby wieńcowej u pacjentów z cukrzycą w przypadku bezobjawowej choroby wieńcowej

Rodzaj testu	Badanie*	N	Badanie referencyjne	Czułość (%)	Swoistość (%)	PPV (%)	NPV (%)
EKG	Blandine et al	98	Koronarografia	NA	NA	90	NA
EKG	Koistinen et al	136	Koronarografia	NA	NA	94	NA
EKG	Bacci et al	206	Koronarografia	NA	NA	79	NA
EKG	Penfornis et al	56	Koronarografia	NA	NA	60	NA
DSE	Penfornis et al	56	Koronarografia	NA	NA	69	NA
Radioizotop	Blandine et al	103	Koronarografia	NA	NA	63	NA
Radioizotop	Wackers et al	1123	Brak	NA	NA	NA	NA
Radioizotop	Rajagopalan et al	1427	Koronarografia	92	68	89	60
Radioizotop	Penfornis et al	56	Koronarografia	NA	NA	75	NA

\* Pełne dane dotyczące badań można znaleźć w artykułach źródłowych.

EKG – elektrokardiograficzna próba wysiłkowa; DSE – echokardiograficzna próba z dobutaminą; NA – niedostępne; NPV – negatywna wartość predykcyjna; PPV – pozytywna wartość predykcyjna; Radioizotop – badanie radioizotopowe.

Źródło: Albers AR, Krichavsky MZ, Balady GJ: Stress testing in patients with diabetes mellitus: Diagnostic and prognostic value, *Circulation* 2006;113:583–592.

**Tabela 2-5.** Wskazania do diagnostycznych badań kardiologicznych u pacjentów z cukrzycą według ADA**Diagnostyka w kierunku CAD u pacjentów z co najmniej jedną z poniższych cech:**

Typowe lub nietypowe dolegliwości bólowe  
 Zmiany niedokrwienne lub cechy przebytego zawału w spoczynkowym EKG  
 Choroba miażdżycowa naczyń obwodowych/szyjnych  
 Siedzący tryb życia, wiek  $\geq 35$  lat i plany rozpoczęcia aktywności fizycznej

**Diagnostyka w kierunku CAD u pacjentów z co najmniej dwoma poniższymi czynnikami ryzyka (oprócz cukrzycy):**

Stężenie cholesterolu całkowitego  $\geq 240$  mg/dL (6,2 mmol/L), cholesterolu LDL  $\geq 160$  mg/dL (4,1 mmol/L) lub cholesterolu HDL  $< 35$  mg/dL (0,9 mmol/L)  
 Ciśnienie tętnicze  $> 140/90$  mm Hg  
 Palenie tytoniu  
 Wywiad rodzinny przedwczesnej CAD  
 Dodatni test mikro/makroalbuminurii

CAD – choroba wieńcowa; EKG – elektrokardiogram; HDL – lipoproteina wysokiej gęstości; LDL – lipoproteina niskiej gęstości.

Źródło: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, Diabetes Care 2006;29(Suppl 1):S43–S48.

gatywnym wynikiem obrazowych badań obciążeniowych jest bardzo dobre, różnorodne badania wskazują na gorsze rokowanie długoterminowe. Zjawisko to nie jest stwierdzone w populacji osób bez wywiadu cukrzycy i jest prawdopodobnie wyrazem szybkiej progresji miażdżycy i zwiększonego ryzyka pęknięcia blaszki miażdżycowej. Ta obserwacja doprowadziła do wysunięcia postulatu, że badania obciążeniowe powinny być powtarzane co 2 lata, chociaż wartość takiej strategii nie została ostatecznie zdefiniowana.

## REWASKULARYZACJA U PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ I STABILNĄ CHOROBA WIEŃCOWĄ

Prawie 1,5 mln zabiegów rewaskularyzacyjnych, zarówno operacji pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG), jak i przezskórnych interwencji wieńcowych (PCI), jest wykonywanych każdego roku w Stanach Zjednoczonych, a około jedna czwarta tych zabiegów u pacjentów z cukrzycą.<sup>41</sup> Dane randomizowane na temat pacjentów z cukrzycą są stosunkowo rzadkie i głównie pochodzą z analiz podgrup badań dotyczących postępowania rewaskularyzacyjnego u pacjentów z chorobą wielonaczyniową zainicjowanych pod koniec lat 80. i na początku 90. XX w. Przede wszystkim pacjenci z cukrzycą i chorobą wielonaczyniową wydają się mieć lepsze rokowanie po CABG niż po PCI. Chociaż pacjenci z cukrzycą często mają inne czynniki ryzyka i choroby współistniejące, cukrzyca stanowi niezależny predyktor zdarzeń sercowo-naczyniowych podczas i po rewaskularyzacji, zarówno przezskórnej, jak i chirurgicznej. Kilka właściwości patofizjologicznych miażdżycy na tle cukrzycowym poprzednio dyskutowanych może ujemnie oddziaływać na rokowanie i wyniki rewaskularyzacji wieńcowej.

## Przezkórne interwencje wieńcowe

Chociaż przeżycie wewnątrzszpitalne i w obserwacji 30-dniowej po PCI jest porównywalne u pacjentów z cukrzycą i bez niej, obejmujące daną liczbę chorych rejestry wskazują cukrzycę jako niezależny czynnik prognostyczny długoterminowej śmiertelności i potrzeby ponownej rewaskularyzacji. Przypuszczalne mechanizmy ujemnie oddziałujące na rokowanie obejmują zaburzenia funkcji śródbłonka, stan prozakrzepowy, zwiększoną tendencję restenozy i negatywnego remodelingu naczynia po angioplastyce, zwiększoną glikozylację białek, a także gromadzenie się macierzy naczyniowej (zob. ryc. 2-2).<sup>9</sup> Wszystkie te procesy wydają się nasilane przez hiperglikemię i hiperinsulinemię. Ponadto u pacjentów z cukrzycą częściej występują pozasercowe choroby współistniejące, który dodatkowo mogą pogarszać rokowanie.

Restenoza stanowi główne wyzwanie w przezskórnych interwencjach wieńcowych u pacjentów z cukrzycą. Problem restenozy w populacji cukrzycowej zostanie szczegółowo opisany dalej w tym rozdziale, natomiast szczegóły dotyczące odpowiedzi ściany naczynia na uszkodzenie spowodowane cewnikiem naczyniowym można znaleźć w rozdziale 32. Proces restenozy u pacjentów z cukrzycą charakteryzuje się nadmierną proliferacją i zwiększeniem macierzy naczyniowej.<sup>9</sup> Mechanizmy, które mogą odgrywać rolę w tym procesie, obejmują interakcje RAGE i jego ligandu, tzn. receptora dla proliferatora peroksyksomów (PPAR)- $\gamma$  i trombospondyny-1 (TSP-1). RAGE jest cząsteczką powierzchni komórki, której ekspresja pozostaje na niskim poziomie w przypadku homeostazy, ale jest stymulowana w sytuacji uszkodzenia naczynia. W badaniach na modelach zwierzęcych blokada RAGE zmniejszała proliferację neointymy, migrację i ekspresję białek macierzy pozakomórkowej. Ponadto związek między insulinoopornością a restenozą po angioplastyce wieńcowej z implantacją stentu został również udokumentowany w badaniach z udziałem ludzi. U 120 pacjentów po angioplastyce wieńcowej z implantacją stentu, u których wykonano doustny test tolerancji glukozy (OGTT), wrażliwość na insulinę była niezależnym czynnikiem predykcyjnym minimalnego wymiaru średnicy naczynia.<sup>42</sup>

## Stenty

W populacji osób chorych na cukrzycę korzyść z wszczęcia stentu po raz pierwszy została zademonstrowana w jednośrodkowej analizie porównującej rezultaty angiograficzne i kliniczne u 314 pacjentów z cukrzycą, u których wykonano przezskórną angioplastykę balonową bądź przezskórną angioplastykę z implantacją stentu.<sup>43</sup> Po 6 miesiącach wskaźnik restenozy był znacząco niższy w grupie implantacji stentu niż w grupie bez stentu (27% vs 62%). Po 4 latach częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych albo zawału serca niezakończonych zgonem była niższa w grupie implantacji stentu (14,8% vs 26,0%;  $P = 0,02$ ), podobnie potrzeba ponownej rewaskularyzacji (35,4% vs

52,1%;  $P = 0,001$ ). Na większą skalę przewaga stentowania u pacjentów z cukrzycą została dostrzeżona w badaniach porównawczych rokowania kohort pacjentów z cukrzycą rejestru National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Dynamic Registry z lat 1997–2001, w którym u większości pacjentów wszczepiono stenty (87%), i rejestru NHLBI z lat 1985–1986, w którym pacjentom wykonywano jedynie zabiegi angioplastyki balonowej. Ostatnio wykonane procedury charakteryzują się znaczną redukcją liczby wewnątrzszpitalnych komplikacji, takich jak nagłe zamknięcie naczyń (0,9% vs 2,2%), MI (1,0% vs 7,4%), pilne CABG (0,8% vs 6,2%) i zgon (1,9% vs 4,3%).<sup>44</sup> Jednak restenoza nadal pozostaje ograniczeniem PCI z implantacją stentu, szczególnie u pacjentów z cukrzycą. Metaanaliza sześciu badań klinicznych dotyczących stentów zidentyfikowała cukrzycę jako niezależny czynnik prognostyczny restenozy (iloraz szans [OR] = 1,3), a w grupie 1166 pacjentów z cukrzycą włączonych do metaanalizy u 37% wystąpiła restenoza.<sup>45</sup> Najważniejsze czynniki usposabiające do pojawienia się restenozy w stencie u pacjentów z cukrzycą obejmują małą średnicę naczyń i długość segmentu pokrytego stentem.

W badaniu TARGET (Do Tirofiban And Reopro Give similar Efficacy outcomes Trial) równoczesne PCI (np. z użyciem stentów trzeciej generacji i potrójna terapia przeciwplatekowa) były związane z podobnym odsetkiem zdarzeń w 30-dniowej obserwacji pacjentów z cukrzycą ( $n = 1117$ ) i bez cukrzycy ( $n = 3692$ ).<sup>46</sup> Ponadto zaobserwowano nieistotną statystycznie różnicę w liczbie poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych (MACE, major adverse cardiac events) po 6 miesiącach, aczkolwiek pacjenci z cukrzycą mieli wyższy wskaźnik rewaskularyzacji naczyń (TVR, Target vessel revascularization, 10,3% vs 7,8%;  $P = 0,008$ ). Po roku występował trend zwiększonej śmiertelności w grupie pacjentów z cukrzycą (2,5% vs 1,6%;  $P = 0,056$ ), ale cukrzyca nie była niezależnym predykatorem śmiertelności. Wyniki te nie zostały potwierdzone w ostatnich badaniach z udziałem dużej populacji osób z cukrzycą ( $n = 2694$ ) – PRESTO (Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes).<sup>47</sup> Chociaż nie odnotowano różnicy w liczbie zdarzeń wewnątrzszpitalnych pomiędzy grupą pacjentów z cukrzycą i bez niej, po uwzględnieniu charakterystyki podstawowej cukrzyca okazała się niezależnym predykatorem zgonu (relative risk [RR] = 1,9) oraz TVR (RR = 1,3) po 9 miesiącach.

W rejestrach z ostatnich lat odnotowano gorsze wskaźniki rokowania pacjentów z cukrzycą w porównaniu do pacjentów bez cukrzycy. Do rejestru The NHLBI Dynamic Registry włączono kolejnych pacjentów (1058 z cukrzycą i 3571 bez cukrzycy), u których wykonano PCI w okresie od lipca 1997 r. do czerwca 1999 r. Po roku pacjenci z cukrzycą wykazywali wyższy wskaźnik ryzyka zgonu (RR = 1,8) i potrzebę ponownej rewaskularyzacji (RR = 1,4).<sup>48</sup> Podobnie przedstawia się analiza 100 253 pacjentów poddanych PCI i włączonych do rejestru ACC-NCDR (American College of Cardiology-National Cardiovascular

Data Registry z 1998–2000), która wykazała, że cukrzyca jest niezależnym predykatorem również śmiertelności wewnątrzszpitalnej (OR = 1,4).<sup>49</sup>

### Stenty uwalniające leki

Stenty uwalniające leki (DES, *drug-eluting stents*) zrewolucjonizowały kardiologię inwazyjną, znacznie redukując częstość występowania restenozy i w konsekwencji potrzebę TVR (zob. rozdz. 15). Dostępne informacje na temat DES u pacjentów z cukrzycą są niedostateczne i pochodzą głównie z rejestrów analiz podgrup randomizowanych badań porównujących stenty uwalniające sirolimus (SES, *sirolimus-eluting stent*) Cypher (Cordis, Johnson and Johnson) lub stenty uwalniające paklitaksel (PES, *paclitaxel-eluting stent*) Taxus (Boston Scientific) ze stentami metalowymi (BMS, *bare metal stents*). Wśród pacjentów z cukrzycą ( $n = 279$ ) włączonych do randomizowanego badania SIRIUS (Sirolimus-Eluting Bx-Velocity Balloon Expandable Stent in the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions) implantacja SES wiązała się z redukcją występowania restenozy w porównaniu z implantacją BMS (6,9% vs 22,3%;  $P < 0,001$ ).<sup>50</sup> Względna redukcja ryzyka (RRR) była równie silna wśród pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy. Jednak z powodu wyższych wskaźników niekorzystnych zdarzeń w populacji pacjentów z cukrzycą, absolutna korzyść była wśród nich większa niż wśród pacjentów bez cukrzycy (154 vs 111 unikniętych restenoz na 1000 leczonych pacjentów). Częstość występowania MACE też znacząco została zmniejszona w grupie pacjentów z cukrzycą, 25% w grupie BMS do 9,2% w grupie SES.

Odnosnie do PES, u 155 pacjentów z cukrzycą włączonych do badania TAXUS IV (jedna trzecia z nich leczona insuliną) stwierdzono znaczącą poprawę rokowania w porównaniu z BMS.<sup>51</sup> Po 12 miesiącach, wskaźnik TVR został zmniejszony z 24,0% do 11,3%, a wskaźnik MACE z 27,7 do 15,6%. Pierwsze badanie, które potwierdziło skuteczność DES, szczególnie u pacjentów z cukrzycą, randomizowało 160 chorych do implantacji SES albo BMS.<sup>52</sup> Po 9 miesiącach późna utrata światła naczyń w obrębie stentu była znacząco mniejsza w grupie SES (0,06 mm) niż w grupie BMS (0,47 mm). W rezultacie częstość rewaskularyzacji zwężenia (7,3% vs 31,3%) i częstość MACE (11,3% vs 36,3%) były znacząco niższe w grupie SES.

Wbrew tym obserwacjom, kilka badań sugeruje, że w przypadku cukrzycy nadal restenoza jest problemem, nawet przy implantacji DES. Odpowiednio, w badaniu SIRIUS cukrzyca okazała się niezależnym czynnikiem prognostycznym gorszego efektu angiograficznego i klinicznego u pacjentów po wszczepianiu SES.<sup>50</sup> W dodatku, w tym samym badaniu wskaźnik ponownego zwężenia u pacjentów z cukrzycą ze zwężeniem naczyń dłuższym niż 15 mm w naczyniach mniejszych niż 2,5 mm wyniósł 23,7%. Ponadto, w małej grupie pacjentów w trakcie insulinoterapii ( $n = 82$ ), korzyści

z wszczepienia stentu uwalniającego lek w odniesieniu do występowania restenozy były niewielkie (35,0% vs 50,0%;  $P = 0,38$ ). Podobnie, w rejestrze e-Cypher obejmującym ponad 15 000 pacjentów po wszczepianiu SES cukrzyca, zarówno wymagająca insulinoterapii, jak i bez konieczności stosowania insuliny, była niezależnym predyktorem MACE po 12 miesiącach (odpowiednio OR = 1,4 i OR = 2,2).<sup>53</sup>

Chociaż nie wszystkie raporty identyfikowały cukrzycę jako niezależny predyktor złego rokowania po PCI z implantacją DES, wyniki z ostatnich jednośrodkowych doświadczeń z udziałem 260 kolejnych pacjentów z cukrzycą poddanych zabiegowi wszczepiania DES do kilku naczyń wieńcowych potwierdzają, że wskaźnik MACE w obserwacji 9-miesięcznej wyniósł 25%.<sup>54</sup> Szczególnie wysoki wskaźnik odnotowano wśród pacjentów wymagających insulinoterapii (OR = 2,7). Odnośnie podostrej albo późnej zakrzepicy w stencie, cukrzyca nie zwiększała ryzyka zdarzeń w erze BMS. Aczkolwiek, w rejestrze e-Cypher insulinoterapia okazała się niezależnym predyktorem późnej zakrzepicy w stencie (OR = 2,8).<sup>53</sup> Podobnie, w badaniu prospektywnym na kohorcie 2229 pacjentów poddanych wszczepianiu DES cukrzyca została zidentyfikowana jako niezależny czynnik predykcyjny późnej zakrzepicy w stencie (OR = 3,7).<sup>55</sup> Wymaga określenia, czy późna zakrzepica w DES jest klinicznie istotnym problemem, szczególnie w populacji pacjentów z cukrzycą. Potencjalnie, klopidogrelooporność związana z cukrzycą mogłaby być czynnikiem leżącym u podstaw patofizjologicznych tego zjawiska.<sup>56</sup> Wybór pomiędzy SES a PES jako najlepszej opcji dla pacjentów z cukrzycą nie jest jednoznaczny, chociaż w randomizowanym badaniu angiograficznym z udziałem 250 pacjentów z cukrzycą wykazano przewagę SES.<sup>57</sup>

### Pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG)

Podobnie jak przy PCI, cukrzyca ujemnie oddziałuje także na rezultaty po CABG. Wpływ cukrzycy na zachorowalność i śmiertelność wśród pacjentów poddanych chirurgicznej rewaskularyzacji naczyń wieńcowych został zauważony w retrospektywnym badaniu kohorty opartym na bazie danych STS (Society of Thoracic Surgery) z 1997 r., która obejmowała 41 663 pacjentów z cukrzycą w populacji 146 786 chorych.<sup>58</sup> 30-dniowa śmiertelność była znacząco wyższa w grupie cukrzycy (3,7% vs 2,7%). Niedostosowany i dostosowany OR dla śmiertelności u pacjentów z cukrzycą wyniósł odpowiednio 1,4 i 1,2. Odnośnie sposobu leczenia cukrzycy, dostosowany OR dla śmiertelności pacjentów przyjmujących doustne leki hipoglikemizujące wyniósł 1,1, a dla śmiertelności pacjentów wymagających stosowania insuliny – 1,4. Ponadto, całkowite wskaźniki zachorowalności i zakażeń były znacząco wyższe wśród pacjentów z cukrzycą. Odnośnie długoterminowej obserwacji śmiertelności po CABG, prospektywne badanie New England cohort study, które obejmowało 11 186 kolejnych pacjentów z cukrzycą i 25 455 pacjentów bez cukrzycy poddanych CABG w la-

tach 1992–2001, wykazało znacząco wyższy roczny odsetek zgonów wśród pacjentów z cukrzycą (5,5%) w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy (3,1%).<sup>59</sup>

Oprócz zwiększenia zachorowalności i śmiertelności okołoperacyjnej, jak również długoterminowej śmiertelności, cukrzyca odpowiada za wzrost wskaźnika powtórnej rewaskularyzacji po CABG. Prospektywna analiza z udziałem 26 927 pacjentów, z którymi kontaktowano się co 5 lat, aż do 25 lat po CABG w jednej z instytucji w Stanach Zjednoczonych, zidentyfikowała cukrzycę jako niezależny czynnik prognozujący konieczności ponownej rewaskularyzacji wieńcowej (ryc. 2-6).<sup>60</sup> Jako część składowa zespołu metabolicznego, cukrzyca często jest związana z otyłością, nadciśnieniem tętniczym i hipertriglicydemią. Wpływ tych czterech czynników (tzw. śmiertelnego kwartetu) na 8-letnią śmiertelność po CABG został wykazany w jednośrodkowym badaniu, które objęło 6428 pacjentów.<sup>61</sup> W porównaniu z osobami, które nie miały żadnych czynników ryzyka, HR dla śmiertelności zwiększył się z 1,6 wśród osób z jednym czynnikiem ryzyka do 3,9 wśród osób z czterema czynnikami ryzyka. Roczny wskaźnik śmiertelności osiągnął 1% wśród pacjentów bez czynników ryzyka i 3,3% wśród pacjentów z czterema czynnikami ryzyka. Znaczenie obecności niezdiagnozowanej cukrzycy było celem niemieckiej retrospektywnej analizy 7310 pacjentów poddanych CABG w latach 1996–2003.<sup>62</sup> W kohorcie tej 5,2% pacjentów miało nierozpoznaną wcześniej cukrzycę, definiowaną jako stężenie glukozy w surowicy na czczo powyżej 126 mg/dL. Śmiertelność okołoperacyjna była znacząco wyższa w grupie pacjentów z cukrzycą niezdiagnozowaną (2,4%), w porównaniu do osób bez cukrzycy (0,9%), jak i pacjentów z rozpoznawaną wcześniej cukrzycą (1,4%).

Użycie różnorodnych bypassów tętniczych, w tym obu tętnic piersiowych wewnętrznych (IMA, *internal mammary artery*), spowodowało poprawę długotrwałych efektów CABG i zmniejszyło potrzebę powtórnej rewaskularyzacji.<sup>60</sup> Ostatnio opublikowana obserwacja kohorty pokazała poprawę 10-letniego przeżycia i niższe wskaźniki kolejnego MI i powtórnego CABG wśród pacjentów z cukrzycą z zachowaną funkcją lewej komory, którym wszczepiono obydwie IMA.<sup>63</sup> Odmienne, w porównaniu z poprzednimi doniesieniami, żadna znacząca różnica w częstotliwości infekcji rany po sternotomii nie została dostrzeżona. Odnośnie zabiegów bez użycia krążenia pozaustrojowego, retrospektywna analiza porównująca 346 pacjentów z cukrzycą poddanych CABG typu off-pomp z grupą kontrolną wykazała redukcję liczby powikłań, ale bez wpływu na przeżywalność.<sup>64</sup>

### Równoczesna interwencja metaboliczna w czasie rewaskularyzacji wieńcowej

Ostatnie badania podkreśliły znaczenie optymalnej kontroli glikemii w czasie rewaskularyzacji wieńcowej, zarówno w odniesieniu do PCI, jak i CABG. Prospektywna jednośrodkowa analiza powiązała stężenie HbA<sub>1c</sub> z 12-miesięcznym wskaźnikiem TVR w grupie 179 pacjentów cukrzy-