

6. STRESZCZENIE

Wstęp

Chorzy na cukrzycę typu 2 obarczeni są wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Uważa się, że główną przyczyną śmierci w tej grupie osób są choroby układu krążenia. W badaniu opublikowanym w *Diabetes Care* analizowano przyczyny zgonów u pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobami sercowo-naczyniowymi o etiologii miażdżycowej. Wykazano, iż prewencja niewydolności serca odgrywa kluczową rolę w redukcji zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2. W związku z tym, niezwykle istotne jest wczesne wykrycie uszkodzenia mięśnia sercowego w stadium subklinicznym. Niewątpliwie, postępowanie profilaktyczne, diagnostyczne i terapeutyczne u chorych na cukrzycę wymaga interdyscyplinarnego podejścia i ścisłej współpracy m.in. diabetologa z kardiologiem.

2DSTE jest obiecującą techniką w odniesieniu do wczesnego wykrywania uszkodzenia miokardium. Z uwagi na wysoką czułość diagnostyczną, może okazać się skuteczniejsza od klasycznej echokardiografii. W aktualnych wytycznych kardiologicznych pojawiło się nawet zalecenie, zgodnie z którym u pacjentów z LVEF >35% można rozważyć ocenę GLS. Należy jednak pamiętać, że metoda ta ma swoje ograniczenia. Do prawidłowej analizy niezbędne jest uzyskanie optymalnej jakości obrazów echokardiograficznych. Ponadto, dotychczas nie ustalono oficjalnych zakresów norm dla GLS, GCS i GRS.

W diagnostyce wczesnego wykrywania uszkodzenia mięśnia sercowego, można również wziąć pod uwagę oznaczenie poziomu FGF23. W literaturze, pojawiają się liczne dowody, iż zwiększone stężenie tego czynnika ma związek z częstszym występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Zależność ta została najlepiej udokumentowana w grupie pacjentów ze stwierdzoną chorobą nerek. Jednak, wiele publikacji wskazuje również na podobną korelację u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Dane na temat związku poziomu FGF23 i ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę są nieliczne i niejednoznaczne.

Materiały i metody

Do bazy danych, będącej podstawą przygotowania publikacji i rozprawy doktorskiej, włączono 102 osoby dorosłe chore na cukrzycę typu 2, które pozostawały pod wieloletnią i stałą opieką jednego diabetologa w warunkach ambulatoryjnych. Do głównych kryteriów włączenia do badania zaliczono: czas trwania cukrzycy powyżej 10 lat oraz stężenie HbA1c $\leq 8\%$. Warunkiem pozytywnej kwalifikacji był brak aktywnej infekcji i choroby nowotworowej. Do pierwszego badania włączono wszystkich pacjentów, podczas gdy w drugiej pracy wykluczono osoby z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie, uzyskując tym samym 71- osobową grupę badaną.

Z każdym pacjentem zebrano szczegółowy wywiad lekarski, uwzględniający m.in. choroby przewlekłe, stosowane leczenie, czy też wywiad rodzinny w kierunku chorób serca i cukrzycy. Retrospektywnie przeanalizowano wyniki badań laboratoryjnych. U wszystkich chorych pobrano krew celem oznaczenia stężenia FGF23 metodą immunoenzymatyczną ELISA (SunRed Biological Technology, Shanghai, China), wykonano elektrokardiografię, pełne przekłatkowe badanie echokardiograficzne serca przy użyciu systemu ultrasonograficznego Vivid E9 głowicą 3,5 Mhz (General-Electric Healthcare, Horten, Norway), a następnie zastosowano technikę śledzenia markerów akustycznych 2D wykorzystując oprogramowanie EchoPAC, wersja 201.

Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z Deklaracją Helsińską, a protokół został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Łodzi (No. K.B.-10/18, 11 April 2018).

Wyniki

W pierwszej pracy oryginalnej pt. *Fibroblast Growth Factor 23 and Cardiovascular Risk in Diabetes Patients—Cardiologists Be Aware* dowiedziono, iż pacjenci z cukrzycą typu 2

i dobrze zachowaną funkcją nerek (eGFR 80 mL/min/1.73m² IQR 70.0-94.0) mieli podniesiony poziom FGF23 (253 pg/mL IQR 218.0-531.0). W grupie badanej, w TTE stwierdzono względnie dobrą funkcję serca (LVEF 56% IQR 52.0-60.0). Po wstępnej analizie, chorych podzielono na dwie grupy w zależności od występowania bądź nie choroby wieńcowej w wywiadzie. Nie wykazano żadnej różnicy statystycznej pomiędzy tymi grupami w odniesieniu do stężenia FGF23. Ponadto, nie stwierdzono zależności między FGF23 a eGFR, HbA1c czy glikemiami oznaczonymi na czczo i po posiłkach.

W drugim badaniu pt. *Fibroblast Growth Factor 23: Potential Marker of Invisible Heart Damage in Diabetic Population* 71 pacjentów, u których nie wystąpił w przeszłości zawał mięśnia sercowego, podzielono na dwie grupy w zależności od funkcji rozkurczowej lewej komory serca. Okazało się, że pacjenci z dysfunkcją rozkurczową lewej komory mieli istotnie niższy poziom eGFR i wyższe stężenie HbA1c. Spośród analizowanych parametrów oceniających odkształcenie mięśnia sercowego, GCS był istotnie obniżony w większości przypadków. Co ciekawe, stwierdzono również, iż uszkodzenie miokardium u chorych na cukrzycę typu 2 zaczyna się od epikardium, odwrotnie aniżeli w kardiomiopatii niedokrwiennej. Ponadto, wykazano pozytywną korelację między wartością epikardialnego GCS a stężeniem FGF23 w populacji badanej, bez związku z funkcją rozkurczową lewej komory.

Wnioski

Pacjenci z cukrzycą typu 2 należą do grupy wysokiego ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych. W tej populacji często dochodzi do uszkodzenia mięśnia sercowego, które przez długi czas pozostaje w stadium subklinicznym. W analizie potencjalnych markerów uszkodzenia miokardium uwzględniono FGF23 oraz parametry odkształcenia mięśnia sercowego oceniane techniką 2DSTE. Dowiedziono, iż u chorych z wieloletnią, dobrze

wyrównaną cukrzycą typu 2 poziom FGF23 jest istotnie podwyższony u wszystkich pacjentów. Rozwój choroby wieńcowej jak i dysfunkcji rozkurczowej lewej komory są niezależne od stężenia FGF23. Ponadto, stwierdzono, że u części chorych bez przebytego zawału mięśnia sercowego funkcja skurczowo-rozkurczowa lewej komory, oceniana przy pomocy klasycznej echokardiografii, pozostaje prawidłowa. W związku z tym, zasadne wydaje się wykorzystanie techniki 2DSTE pozwalającej na wczesne wykrycie uszkodzenia miokardium. W cukrzycy typu 2 uszkodzenie mięśnia sercowego zaczyna się od jego warstwy epikardialnej. FGF23 może odgrywać rolę w inicjowaniu uszkodzenia miokardium w grupie chorych na cukrzycę typu 2. Obserwacja ta wymaga dalszych badań.