

ГОЈАЗНОСТ, ДИЈАБЕТЕС И КОРОНАРНА БОЛЕСТ

Вујачић Н.

Здравствени центар - Косовска Митровица

OBESITY, DIABETES AND CORONARY HEART DISEASES

Вујачић Н.

Health center - Kosovska Mitrovica

SUMMARY

The clinical and metabolic anomalies observed in patients with type 2 diabetes are associated with high risk of cardiovascular disease (particularly coronary heart disease), which is responsible for 75% of all death in diabetic patients. Diabetic people have cardiovascular risk factors comparable to those of nondiabetics who have had myocardial infarction or stroke. To determine main risk factors for coronary heart disease (CHD) and differences among diabetics we analyzed 86 patients. Patients in this study attended in Institute of endocrinology, diabetes and metabolic disorders in Belgrade. The diagnosis was based on typical clinical manifestation: high levels of glucose (higher than 6,1mmol/l), high cholesterol and triglycerides, hypertension and overweight. In the control group we have had 20 adult, healthy people without metabolic disorders. We found that diabetics with coronary heart disease have had the highest level of glucose (13,2mmol/l), cholesterol (6,96mmol/l), triglycerides (2,84mmol/l). Arterial hypertension in the group of diabetic patients with CHD have had 72,7 %, or 40 patients of 55 patients of whole group. Type 2 diabetes and hypertension share certain risk factors such as overweight, visceral obesity, and possibly insulin resistance. This study strengthens the hypothesis that cholesterol and the arterial hypertension have central role in development of CHD, but in non-insulin dependent diabetics they associated with metabolic disorders which play an important role in increasing the risk of coronary heart disease.

Key words: Coronary heart disease, Type 2 diabetes, Obesity.

САЖЕТАК

Клиничке и метаболичке аномалије у болесника са типом 2 дијабетеса су удружене са високим ризиком од кардиоваскуларних болести, посебно од коронарне болести срца и одговорне су за 75% свих смрти у дијабетичара. У циљу утврђивања водећих фактора ризика за настанак коронарне болести срца у инсулин независних дијабетичара и идентификације разлика између болесника који су на повећаном ризику за коронарну болест срца анализирани су подаци 86 болесника. Контролну групу је чинило 20 здравих, одраслих особа без метаболичких поремећаја. У 55 болесника који су имали исхемијску болест срца средње вредности гликемије /13.2 ммол/л/, болесника, холестерола /7.5 ммол /л и триглицерида /2.84 ммол/л, док су у 31 дијабетичара без исхемијске болести срца ове вредности биле значајно ниже. Повишен крвни притисак је био присутан у гојазних дијабетичара са коронарном болешћу срца и то у 72.7 %. Добијени резултати указују да је основни узорак настанка коронарне болести срца у инсулин независних дијабетичара поред хиперхолестеролемије и артеријска хипертензија, као и метаболичке аномалије, које су биле израженије у дијабетичара са лошом контролом гликемије.

Кључне речи: Diabetes mellitus тип 2, Коронарна болест срца, Гојазност.

УВОД

Гојазност је један од најдуже познатих фактора за развој коронарне болести у општој популацији и у дијабетичара. Мушки или андроидни тип гојазности носи већи ризик од кардиоваскуларних болести него гиноидни тип гојазности (8).

С порастом индекса телесне масе расте инциденца хиперлипотеинемиија. Код гојазних особа су повећане вредности укупног холестерола, LDL, VLDL, триглицерида а смањена вредност HDL-холестерола. У гојазних особа врло често срећемо повишене вредности крвног притиска. Епидемиолошке студије су показале да инсулинска резистенција претходи настанку артеријске хипертензије.

"Инсулинска резистенција се дефинише као оштећени биолошки одговор за деловање инсулина".

Гојазност, хиперлипидемија, оштећена толеранција гликозе (IGT) или дијабетес типа 2, хипертензија, инсулинска резистенција чине тзв. "метаболички синдром X".

Гојазност индиректно својим агравирајућим ефектом на друге факторе ризика, као што су артеријска хипертензија, шећерна болест, липопротеинемиија утиче на развој коронарне болести срца.

Клиничке и метаболичке аномалије у болесника са типом 2 дијабетеса су удружене са високим ризиком од кардиоваскуларних болести, посебно од коронарне болести срца и одговорне су за 75 % свих смрти у дијабетичара (18).

Морталитет од кардиоваскуларних болести је преко три пута већи у односу на општу популацију (5).

Дијабетичари без предходног инфаркта миокарда су на истом коронарном ризику као недијабетичари са предходним АИМ. Прогноза после првог АИМ је гора у дијабетичара у односу на недијабетичаре (10). У болесника са првим инфарктом миокарда и типом 2 дијабетеса био је повећан морталитет и срчана слабост. четворогодишње преживљавање износи само 50%. Младе особе са типом 2 дијабетеса и АИМ су високо ризична група (1).

Дијабетес мелитус је озбиљно васкуларно обољење са лошом прогнозом које се не карактерише само повећањем нивоа шећера у крви.

Хипергликемија која карактерише ову болест је често удружена са скупом других фактора ризика, као што су дислипидемија и хипертензија. Око 90% пацијената са типом 2 дијабетеса и дислипидемијом имају повишене триглицериде, VLDL липопротеине и снажан ниво HDL-С липопротеина (11).

Класични фактори ризика за ИБС су хиперхолестеролемија, пушење, хипертензија. Други фактори ризика су повезани са метаболичким аномалијама (ниво глукозе, инсулинска резистенција), као и хипертрофија леве коморе и микроалбуминурија које се често налазе удружене у хипертензивних дијабетичара.

Висок ризик за коронарну болест срца у типу 2 дијабетеса се делом приписује повећаној преваленци класичних фактора ризика за коронарну болест, делом зато што је сама хипергликемија значајан фактор ризика, као и атерогенетски липидни профил. Измењен састав липопротеина и липида у ових болесника и одржавање дијабетичне дислипидемије се карактерише:

1. Повишеним нивоом триглицерида;
2. Нормалним нивоом тоталних и липопротеина мале густине (LDL-С);
3. Сnižеним нивоом липопротеина велике густине (HDL-С);
4. Повишеним нивоом аполипопротеина Б;
5. Већим бројем малих партикула LDL;
6. Повишеним нивоом липопротеина веома мале густине VLD.

У највећем броју случајева дијабетична дислипидемија је произишла из хиперинсулинемије која је резултат инсулинске резистенције. Инсулинска резистенција је праћена обично есенцијалном хипертензијом и увећава кардиоваскуларни ризик директно и преко њеног неповољног ефекта на друге факторе ризика (7). Дијабетичари са хипертензијом имају већи ризик од макроваскуларних компликација у односу на норматензивне дијабетичаре. Тип 2 дијабетеса и хипертензија деле извесне факторе ризика као што су гојазност и инсулинска резистенција (17).

Удружена појава дијабетеса и хипертензије има битан утицај на убрзан развој макроваскуларних артериосклеротичних компликација а пре свега коронарне болести срца.

У 25 % дијабетичара, компликације су већ присутне у време постављања дијагнозе (19).

Релативни ризик од кардиоваскуларних болести је 2-4 пута виши у типу 2 дијабетеса, у односу на општу популацију (14).

Дијабетес мелитус је један од главних фактора ризика за коронарну атеросклерозу која се развија брже и у ранијим годинама у дијабетичара у односу на недијабетичаре и представља основни патоанатомски супстрат за настанак коронарне болести срца (15). У дијабетичара се процес атеросклерозе убрзано одвија и то 15 година раније у односу на здраву популацију.

Дијабетичари имају факторе ризика за кардиоваскуларна обољења која се пореде са недијабетичарима који су имали акутни инфаркт срца или мождани удар.

Физиолошке промене у дијабетичара са хипертензијом укључују дисфункцију ендотела, измењену активност тромбоцита и микроалбуминурију, свако од њих може увећати ризик од коронарне болести срца. Хипергликемија и дислипидемија имају утицаја на физиолошке промене на крвним судовима.

Повишен ниво триглицерида је независан фактор ризика за КБС. Налаз липопротеина богатих триглицеридима указује на њихову директну улогу у атерогенези.

Дислипидемија и коагулациони поремећаји играју важну улогу у повећању ризика од коронарне болести срца у току типа 2 дијабетеса. (12).

Тромбоцити пацијената са дијабетесом су осетљивији на поједине чиниоце агрегације, имају повећан број гликопротеинских рецептора и снижену активност гуанилатциклазе. Ови фактори могу допринети хиперактивности тромбоцита са типом 2 дијабетеса. Други фактори ризика укључује промене у фибриногену, PAI-1, t-Р а и факторима V, II и VIII који су повезани са ризиком од акутног инфаркта миокарда.

Повишен Ddimer, Von-Willebrandov фактор, А-антиплазмин и снижење антитромбина III је такође присутно у ових болесника. Овај протромботични профил циркулишуће крви заједно са липидним абнормалностама доприноси повећању ризика од васкуларних догађаја у овој популацији (3).

Коронарна болест срца је чешћа међу дијабетичарима и то више међу гојазним болесницима са високим крвним притиском и хиперлипидемијом.

Коронарна болест срца је клинички синдром узрокован сужењем или оклузијом коронарних артерија, што доводи до несразмере између снабдевености срчаног мишића и његових потреба.

У широком спектру, најчешћи облици коронарне болести срца су:

1. ангина пекторис са свим својим облицима;
2. инфаркт миокарда, поремећаји срчаног ритма;
3. застојна срчана инсуфицијенција;
4. изненадна срчана смрт.

Коронарна болест срца па и АИМ могу да се јаве и еволуишу атипично и асимптоматски. Безболни облик инфаркта миокарда забележен у фрамингамском истраживању у око 25% до 50% се јавља у болесника са срчаном неуропатијом, као што је то случај у особа са дијабетес мелитусом.

Клинички симптоми и знаци указују на срчану инсуфицијенцију или се болесник обраћа лекару због те-

гоба изазваних изненадним настанком срчаних аритмија.

Већ самим присуством дијабетес мелитуса, клиничка слика АИМ је тежа јер поред знакова инфаркта врло често имамо и акутно погоршање дијабетес мелитуса.

ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада је био да се утврде водећи фактори ризика за настанак КБС у инсулин независних дијабетичара; да се оцени могућност ране прогнозе у ових болесника; да се утврде евентуалне терапијске могућности у профилакси исхемијске болести срца; и да се предложи мере примарне, секундарне и терцијалне превенције у пацијента са INZD.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

Рад обухвата 86 болесника, Института за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма у Београду и то 40 болесника мушког и 46 болесника женског пола.

Болесници су подељени у две групе: 31 болесник је био са дијагнозом INZDM, а 55 болесника са дијагнозом INZDM и KBS.

Контролну групу чинило је 20 здравих, одраслих особа без метаболичких поремећаја и то 8 жена и 12 мушкараца.

Дијагноза дијабетес мелитуса и исхемијске болести срца постављена је на основу анамnestичких података, клиничке слике, ЕКГ налаза, ергометрије, ултразвука срца и лабораторијских налаза. Основне изворе података су представљале историје болести, амбулантни картони и свеске само контроле.

Одабирањем болесника за ову студију избегнут је утицај других болести које би могле променити вредност инсулина и липидни статус (болести јетре, малигне болести, тешке системске болести и др.).

Болесницима је узимана интравенозна крв одмах по пријему затим након 24 часа (првог дана, другог дана, седмог дана и на дан отпуста из болнице).

Крв је центрифугирана и добијени серум је коришћен за одређивање рутинских параметара код свих болесника:

Гликемија, уреја, креатинин, холестерол, триглицериди, трансаминазе (ALT, AST), кардиоспецифични ензими (SK, LDH) укупни липиди.

Вредност гликемије у серуму одређиване су колориензимском РАР методом.

Референтне вредности 3,6-6,1 mmol/L.

Триглицериди у серуму испитивани су колориензимском ESPAS методом. Референтне вредности за мушкарце 0,45-1,8 mmol/L, за жене 0,4-1,5 mmol/L.

Укупни липиди су одређивани методом са анализом TP0,280 (Zollinger Z, Kersch K. 1962).

Референтне вредности су 4-9 g/L.

Холестерол у серуму одређиван је колороензимском ПРП методом (Liderman C. 1985). Референтне вредности су 3,63-5,7 mmol/L. Узети су у обзир нивои на пријему после првог узимања.

За сваког болесника одређиван је дневни профил гликемије.

РЕЗУЛТАТИ

У току испитивања нађена је статистички значајна разлика у средњим вредностима гликемије између свих група. Највиша средња вредност је она у групи болесника са INZDM и KBS износила је 13,2 mmol/L што је приказано у табели 1. Хипергликемија је независан васкуларни фактор ризика. Веза између степена хипергликемије и васкуларног ризика је линеарна.

Табела 1. - Средње вредности гликемије код INZDM болесника са и без коронарне болести.

	Контрола	INZDM без IBS	INZDM са IBS
- Средња вредност	4.29	10.6	13.2
- SD	0.60	2.24	3.74
- Број болесника	20	31	55

Висок ниво тоталног холестерола често доводи до срчане смрти. Ово испитивање показује да када је ниво холестерола изнад 6,96 mmol/L ризик за настанак IBS код INZDM болесника се удвостручује. Из табеле бр. 2 се види да су управо болесници са холестеролом изнад 6,96 били са INZDM и KBS и имали су тотални холестерол (средња вредност) 7,5 mmol/L.

Табела 2. - Средње вредности холестерола код INZDM са и без KBS.

	Контрола	INZDM без IBS	INZDM са IBS
- Средња вредност	5.12	6.96	7.5
- SD	1.17	1.59	2.06
- Број болесника	20	31	55

Код INZDM у условима средње високих гликемија, па чак и када постоје асимптоматске хипергликемије могу се наћи умерено високе глицеридемије. То је пре свега последица повећане продукције липопротеина богатих триглицеридима у јетри.

Највећа средња вредност триглицерида је била у групи INZDM са KBS.

Табела 3. - Средње вредности триглицерида код INZDM са и без KBS.

	Контрола	INZDM без IBS	INZDM са IBS
- Средња вредност	1.25	2.26	2.84
- SD	0.62	1.24	0.80
- Број болесника	20	31	55

Повишен крвни притисак је доста чест код дијабетичара. Код INZDM без IBS је био присутан у 27 боле-

сника (87,1%), а код INZDM са IBS у 40 болесника (72,7%), што се види из табеле број 4. Разлика између група у висини крвног притиска је статистички високо значајна.

Табела 4. - Крвни притисак код INZDM са и без KBS.

ТА	Контрола		INZDM без IBS		INZDM са IBS		Укупно	
	Бр.	%	Бр.	%	Бр.	%	Бр.	%
- Нормалан	16	80.0	4	12.9	10	18.2	30	28.3
- Умерен	4	20.0	0	0.0	5	9.1	9	8.5
- Висок	0	0.0	27	87.1	40	72.7	67	63.2
Укупно	20	100.0	31	100.0	55	100.0	106	100.0

Табела 5. - Телесна маса код инсулин независних дијабетичара са и без коронарне болести срца.

Телесна маса	INZDM без IBS		INZDM са IBS		Укупно	
	Бр.	%	Бр.	%	Бр.	%
- Сnižена	3	9.7	4	7.3	7	8.14
- Нормална	10	32.2	23	41.8	33	38.37
- Повишена	18	58.1	28	50.9	46	53.49
Укупно	31	100.0	55	100.0	106	100.0

Из табеле број 5 се види да је 28 (50,9%) болесника са KBS имало повишену телесну тежину а 18 (58,1%) болесника без KBS. У оквиру група постоји већи број гојазних болесника у односу на болесника са нормалном и сниженом телесном тежином.

ДИСКУСИЈА

Дијабетес је хронична болест која захтева континуирану медицинску бригу и едукацију болесника за самостално вођење превенције акутних и хроничних компликација.

Абнормалност метаболизма глукозе, инсулина и липопотеина су заједничке у ових пацијената.

Дијабетес мелитус је удружен са 3-4 пута већим ризиком од коронарне болести. Морталитет од KVB је преко 3 пута већи у односу на општу популацију (5). Коронарна болест је чешћа међу дијабетичарима и то више међу гојазним болесницима са високим крвним притиском и хиперлипидемијом.

Међу испитиваним болесницима са првим инфарктом миокарда и типом 2 дијабетеса био је повећан морталитет и срчана слабост. четворогодишње преживљавање је износило само 50%. Ово испитивање указује да младе особе са типом 2 дијабетеса и АИМ су високо ризична група (1).

Развој исхемијске болести срца не зависи само од традиционалних ризико фактора у дијабетесу, као што су трајање дијабетеса и висина гликемије. Релативно слаба асоцијација између трајања дијабетеса и висине гликемије и KVB указује да у основи оба обољења лежи

заједнички механизам који фаворизује и настанак атеросклеротичног обољења срца и инсулин независног дијабетес мелитуса (8).

Фрамингамска студија указује да постоји веза између хипергликемије и KBS и у мушкарца и у жена што показују и резултати овог рада. Из табеле 1 и графика бр. 1 се види да је средња вредност гликемије била највиша управо у групи INZDM са KBS и износила је 13.02 mmol/L.

Дијабетес мелитус је озбиљно васкуларно обољење са лошом прогнозом које се не карактерише само повећањем нивоа шећера у крви. Један од важних фактора ризика у типу 2 дијабетеса је дислипидемија. Састав липидних партикула у дијабетичној дислипидемији је атерогенији у односу на општу популацију (16).

Многобројне епидемиолошке студије показују да је ниво тоталног холестерола један од водећих фактора ризика у појави атеросклерозе и њених клиничких компликација.

У табели бр. 2 види се да је средња вредност укупног холестерола у групи INZDM без KBS износио 6,96 mmol/L, а у групи са KBS 7,5 mmol/L.

Најчешћа липопотеинска абнормалност у типу 2 дијабетеса је хипертриглицеридемија која је позната као независан фактор ризика за IBS у дијабетичара (20) хипертриглицеридемија се јавља удружено са сниженим нивоом HDL холестерола и има улогу у настанку атеросклерозе.

Повишен ниво триглицерида је удружен са постпрандијаним порастом атерогенетских липопотеинских партикула (12).

Хипертриглицеридемија је састављена од комплекса дислипидемија. Тешкоће у успостављању независне предиктивне вредности повишених триглицерида у KBS произилази из тога што триглицеридима богати липопотеини су различити са различитим атерогенетским потенцијалом и зато што стање хипертриглицеридемије је удружено са сниженим HDL холестеролом (13).

У условима средње гликемије, па чак и када постоје асимптоматске хипергликемије умерено су високе хипертриглицеридемије. Вредности триглицерида веће од 4,5 mmol/L представљају висок степен ризика изједначен са оним ризиком који је везан за вредност холестерола веће од 7,5 mmol/L.

Из табеле бр. 3 и графика бр. 3 види се да је ниво триглицерида у INZDM без IBS износио 2,26 mmol/L, а у групи INZDM са IBS 2,84 mmol/L.

Артеријска хипертензија је приближно 2 пута чешћа у дијабетичара у односу на недијабетичаре. Дијабетичари са хипертензијом имају већи ризик од макроваскуларних компликација у односу на норматензивне дијабетичаре. Хипертензија је главни фактор у морбидитету и морталитету и требало би је препознати и лечити раније. Тип 2 дијабетеса и хипертензија деле извесне факторе ризика као што су гојазност и инсулинска резистенција (17).

Удружена појава дијабетеса и хипертензије има битан утицај на убрзан развој макроваскуларних артериосклеротичних компликација апре свега IBS.

То су показале фрамингамска и друге студије. Висок крвни притисак у групи INZDM без IBS је био присутан у 27 болесника (87,1%), а у групи INZDM са IBS у 40 болесника (72,7%).

Код гојазних инсулин независних дијабетичара постоји резистенција према инсулину на нивоу адипоцита, липолиза је интензивна, повећано је допремање слободних масних киселина (SMK) до јетре, а у условима хиперинсулинемије повећана је синтеза липопротеина мале густине. Овим радом су обухваћени болесници са андронидним типом гојазности.

ЗАКЉУЧАК

Добијени резултати су у складу са хипотезом да хиперхолестеролемија и повишен крвни притисак као класични фактори ризика имају централну улогу у настанку коронарне болести срца, али у инсулин независних дијабетичара заједно са метаболичким аномалијама знатно брже доводе до настанка исхемије. У ових болесника хипергликемија је удружена са дислипидемијом која убрзава атеросклерозу и води настанку коронарне болести срца. У највећем броју случајева дијабетична дислипидемија је произишла из хиперинсулинемије која је резултат инсулинске резистенције, а била је највише заступљена у гојазних дијабетичара.

Дислипидемија и коагулациони поремећаји играју важну улогу у повећању ризика од КБС у току типа 2 дијабетеса. На крају је неопходно напоменути да је коронарна болест срца чешћа међу гојазним дијабетичарима са високим крвним притиском и хиперлипидемијом.

ЛИТЕРАТУРА

- Donnan PT, Boyle DI, Broomhall J, Hunter K, MacDonald TM, Newton RW, Morris AD: Prognosis following first acute myocardial infarction in Type 2 Diabetes: A comparative study. *Diabet Med* 2002. Jun; 19 (&); 448-55.
- Erkelens DW. Insulin resistance syndrome in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001. Okt. 11; 88 (7B):38J-42J.
- Frolich J, Steiner G; Dyslipidemia and coagulation defect of insulin resistance. *Int J Clin Pract Suppl* 2000. Oct. (113); 14-22.
- Gonzales Maqueda I, Roland Rabadan I, Armanda Romero E, Pereira Bouza J, Gonzales Lana I; Arterial Hypertension and disorders of hydrocarbon metabolism. *Rev. Esp. Cardiol* 1998; 51 Suppl 4; 3-14.
- Janeczko D, Koczyński J, Lewandowski Z, Janeczko-Sosnowska E, Tuszyńska A. *Przegl Lek* 2000.; 57 Suppl 4; 3-7.
- Kaur J, Singh P, Sowers JR; Diabetes and cardiovascular diseases. *Am J The* 2002 Nov Dec.; 9 (6) 510-5.
- Landsberg L.; Insulin resistance and hypertension; *Cin Exp Hypertens* 1999 Jul Aug; 21 (5-6); 885-94.
- Micić Dragan i sar.; Sindrom X, monografija, Beograd 2000., str. 12, 27, 42.
- McLoughlin T, Reaven G; Insulin resistance and hypertension. Patients in double jeopardy for cardiovascular disease. *Geriatrics* 2000 Jun; 55 (6); 28-32, 35.
- Mykkanen L.; Prevention of coronary heart disease in type 2 diabetes, *int J CLIN. Pract Suppl* 2000 Oct. (113); 40-5.
- Packard C, Olason AG; Management of Hypercholesterolemia in the patients with diabetes. *Int J Clin Pract Suppl* 2002. Jul i (130) i 27-32.
- Reaven GM; Multiple CHD Risk Factors in type 2 diabetes, beyond hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2002. Jan i 4 Suppl 1; S 13-8.
- Rapp RJ; Hypertriglyceridemia i A review beyond low-density Lipoprotein. *Cardiol Rev* 2002. May-Jun 10 (3) i 163-72.
- Steg PG, Karila Cohen D, Feldman L J i The coronary atherosclerosis of the diabetis. *Arch Mail Coeur Vaiss* 2000. Dec; 93 Spec No 4; 19-24.
- Stout RW; Diabetes and atherosclerosis. *Biomed Pharmacother* 1993; 47 (1) i 1-2.
- Taskinen MR i Diabetic dyslipidemia i Atherosler Suppl 2002 May; 3 (1) 47-51.
- Teusher Au, Diem P; Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus 2002 update. *Ther Umsch* 2002. Aug; 59 (8); 422-8
- Viberti G; The need for strict control of cardiovascular risk factors in type 2 diabetic patients, *Presse Med* 2002. Oct; 31 Spec No2; S5-8.
- Wolffenbittel BH, Heine RJ; Glycemic regulation and management of essential Hypertension in diabetic with type 2 diabetes mellitus The united Kingdom prospective study of diabetic complications *Ned Tijdschr Geneesk* 1999. Jun 5, 143 (23); 1197-201.
- Yoshino G, Hirano T, Kzumi T; Atherogenic Lipoproteins and diabetes mellitus, *J Diabetes Complications* 2002 Jan Feb.; 16 (1); 29-34.