

# Сърдечно-съдов риск и Възможности за превенция при нарушена гликемия на гладно и нарушен глюкозен толеранс

Д-р Невена Чахърова,<sup>1</sup> доц. Цветалина Танкова,<sup>1</sup> д-р Борислав Георгиев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по диабетология, Клиничен център по ендокринология, МУ, София

<sup>2</sup>Национална кардиологична болница

## Нарушения на глюкозния метаболизъм и кардио-метаболически риск

Нарушената глюкозна регулация, означавана още като дисгликемия или предиабет, включва две клинични състояния – нарушена гликемия на гладно (НГГ) и нарушен глюкозен толеранс (НГТ). Двете състояния могат да се разглеждат като етапи между нормалната глюкозна хомеостаза и захарния диабет. Разпространението на НГГ и НГТ възлиза на 20% от общата популация.<sup>1</sup> НГТ се среща по-често при жени. С нарастване на възрастта се увеличава честотата на нарушената глюкозна регулация.

### Патофизиологични механизми

Въпреки че тези състояния представляват два етапа на един и същи болестен процес, НГГ и НГТ не се определят от едни и същи патофизиологични механизми. НГГ се характеризира с липса на първа фаза на инсулиновия отговор и с наличие на инсулинова резистентност, особено на нивото на черния дроб, при запазена инсулинова чувствителност на нивото на мускулите. В резултат на това се повишава плазменото ниво на глюкозата на гладно, а така

също и глюкозното ниво на първия час в хода на орален глюкозо-толерансен тест (ОГТТ). От друга страна, НГТ се характеризира с по-ниска степен на инсулинова резистентност на нивото на черния дроб, но с изразена резистентност на нивото на мускулите, което често се съчетава с понижени както ранна, така и късна фаза на инсулинова секреция. Лицата с комбинирано нарушение на глюкозния толеранс (НГГ + НГТ) имат инсулинова резистентност на нивото на черния дроб и мускулите, а така също и нарушена инсулинова секреция.<sup>2</sup>

### Допълнителни метаболитни рискове

За период от 3–5 години около 25% от случаите с нарушен глюкозен метаболизъм прогресират до развитие на захарен диабет, 50% задържат състоянието си, а останалите 25% възстановяват нормален глюкозен толеранс (НормГТ).<sup>3</sup> Рискът за прогресия към диабет е повишен при напреднала възраст и затлъстяване, а така също и при намалена инсулинова секреция и наличие на инсулинова резистентност. При нарушена глюкозна регулация е по-често и развитието на метаболитен синдром в сравнение с нормален глюкозен толеранс.

### Гликемия и сърдечно-съдов риск – епидемиологични данни

Съществува тясна зависимост между нивото на гликемията и сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ). Въпреки че е установено, че наличието на захарен диабет значимо повишава сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност, наскоро бе доказано, че дори нива на глюкозата, които са под границите за диагностициране на диабет (напр. НГГ или НГТ), са свързани със значимо повишен сърдечно-съдов риск в сравнение с НормГТ.<sup>4</sup>

В общата популация е описана линейна зависимост между нивото на гликемията и сърдечно-съдовите усложнения. Тази зависимост е много по-значима по отношение на постпрандиалната кръвна захар. Този допълнителен риск е свързан както с комбинацията от традиционни сърдечно-съдови рискови фактори при нарушена глюкозна регулация, така и с директните и индиректните ефекти на персистиращата или интермитентна хипергликемия, която е способна да индуцира съдово увреждане още преди клиничната диагноза на захарния диабет.<sup>5</sup>

Ключов момент, който е широко дискутиран и по който мненията са все още противоречиви, е установяването и класификацията на хипергликемията.<sup>6</sup>

В проучването DECODE (Diabetes Epidemiology Group, Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe),<sup>7</sup> което включва 29 714 участници от 9 страни, са изследвани следните показатели: кръвна захар на гладно, кръвна захар на 2 час в хода на ОГТТ и данни за смъртността, както и специфичните причини за сърдечно-съдова смъртност. Нивото на глюкозата на гладно показва J-крива на зависимост със смъртността, като зависимостта с общата сърдечно-съдова смъртност е по-слабо изразена от зависимостта с несърдечно-съдовата смъртност.<sup>7</sup> Граничната стойност в J-кривата (точката, до която рискът е най-нисък, изчислен като максимално логаритмично вероятностно отношение) е 5.3 mmol/l за общата смъртност и 5.4 mmol/l за сърдечно-съдовата смъртност. В хода на ОГТТ обаче се установява по-изразена линейна зависимост между кръвната захар на 2 час и общата смъртност, сърдечно-съдовата смъртност и несърдечно-съдовата смъртност, като граничната стойност в този анализ е 3 mmol/l. Според критериите на СЗО лицата с НГТ имат относителен риск 1.5 (95% CI 1.3-1.7) за обща смъртност, 1.4 (95% CI 1.2-1.7) за сърдечно-съдова смъртност и 1.6 (95% CI 1.4-1.8) за несърдечно-съдова смъртност в сравнение с лицата с НормГТ.

Въз основа на тези епидемиологични данни за нарушение на глюкозната регулация се приема наличието на всяко от следните състояния: кръвна захар на гладно  $\geq 6.1$  mmol/l, НГТ и захарен диабет (диагностициран въз основа на кръвната захар на гладно или в хода на ОГТТ).

### **Патофизиологични и клинични аспекти на сърдечно-съдовите усложнения при нарушена глюкозна регулация**

Епидемиологични данни показват, че диабетът е мощен и неза-

висим рисков фактор за развитие на коронарна болест, инсулт и периферна съдова болест. Клиничните инциденти при пациентите с диабет са със значително по-лоша прогноза в сравнение с пациентите без диабет и се характеризират с повишена смъртност поради коронарни и мозъчно-съдови инциденти. Рискът за развитие на сърдечно-съдови инциденти започва да нараства преди клиничната изява на диабета, което потвърждава непрекъснатата зависимост между плазменото глюкозно ниво на гладно и сърдечно-съдовия риск без ясно изразена гранична стойност.

Атеросклеротичните и сърдечно-съдовите усложнения при диабет се дължат на инсулиновата резистентност, липидния дисбаланс, ендотелната дисфункция и образуването на крайни продукти на гликирането. Сред тези фактори инсулиновата резистентност и последващата хиперинсулинемия са в най-голяма степен отговорни за метаболитните и съдовите промени, които характеризират проатерогенния фенотип, наблюдаван при пациенти с нарушена глюкозна регулация или диабет. Експериментални данни са показали тясно взаимодействие между патофизиологичните механизми на инсулиновата резистентност (и последващата хиперинсулинемия) и нарушената активация на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС). Тази патофизиологична зависимост допринася в голяма степен за развитието на проатерогенния, дисметаболичен и проинфламаторен фенотип на пациентите с диабет. Освен това, свързването на ангиотен II с АТ1-рецептора може да модулира активацията на рецептора, активиран от пероксизомния пролифератор –  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ).<sup>8</sup>

Диабетът се характеризира и с някои нарушения на коагулационната и фибринолитичната система. Тези нарушения могат да доведат до развитието на протромботично състояние, повишена тромбо-

цитна агрегация и повишено ниво на коагулационните фактори, включително фибриноген, и нарушена фибринолиза. И преддиабетът, и диабетът могат да бъдат асоциирани с ендотелна дисфункция – състояние, характеризиращо се с функционални и структурни промени на ендотела, сред които повишен пермеабилитет, нарушение на вазодилатацията и неадекватна експресия на адхезионни молекули, което води до инициране, поддържане и прогресия на атеросклеротичния процес. Патофизиологичните механизми на ендотелната дисфункция при пациентите с нарушена глюкозна регулация и диабет се повлияват негативно от повишената продукция (и едновременно с това понижено елиминиране) на реактивни свободни кислород-съдържащи радикали, които по директни и индиректни механизми увреждат ендотела и destabilизират плаките.<sup>9</sup>

Крайните продукти на гликирането също могат да отключат развитие на атеросклероза по различни механизми, например чрез миграция на възпалителни клетки в атеросклеротичната лезия, където се освобождава повишено количество цитокини, включително тромбоцитен растежен фактор и инсулино-подобен растежен фактор 1.

### *Прогностична стойност на нарушената глюкозна регулация при остри коронарни синдроми*

Нива на глюкозата под горната граница на нормата също се смятат за неблагоприятен прогностичен маркер при хоспитализирани пациенти, особено при пациенти с остър коронарен синдром. Глюкозният статус трябва да бъде изследван при всички пациенти с миокарден инфаркт или коронарна болест. Много проучвания са установили, че при пациенти без диабет в острата фаза на миокардния инфаркт често (в около 40% от случаите) се установява хипергликемия (НГТ или НГТ), която пред-

ставява важен рисков фактор за развитие на сериозни усложнения и за смъртност след инфаркта. Нива на глюкозата на гладно над 6.7 mmol/l са свързани с повишена с 46% смъртност през първия месец след инфаркта в сравнение с ниво между 3.3–6.7 mmol/l.<sup>10</sup> И други проучвания са демонстрирали прогностична стратификация, свързана със степента на хипергликемия при пациенти с миокарден инфаркт.

## Сърдечно-съдови заболявания при пациенти с множествени сърдечно-съдови рискови фактори

Сърдечно-съдовите заболявания все още имат изключително висока честота във възрастната популация.<sup>11</sup> Вероятно обяснение за персистиращата висока честота на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност е мултифакторната етиология на тези състояния. Някои от тези патогенетични фактори, като възраст, пол и фамилна анамнеза, не са модифицируеми, а други могат да бъдат повлияни чрез различни фармакологични и нефармакологични интервенции. Правилното и навременното откриване на тези фактори е ключов елемент в постигането на ефективна първична превенция на сърдечно-съдовата болест.

Традиционните модифицируеми рискови фактори са хипертония, дислипидемия, млятонопушене и захарен диабет. Потенциалната роля на някои нови фактори, като абдоминално затлъстяване, метаболитен синдром и нарушена глюкозна регулация, е широко дискутирана през последните години. Модифицируем сърдечно-съдов рисков фактор със силно влияние върху заболяемостта и смъртността е наличието на левокамерна хипертрофия.

### Роля на нарушената глюкозна регулация и захарния диабет

В сравнение с другите традиционни сърдечно-съдови рискови

фактори (като хипертония, млятонопушене, дислипидемия), чиято честота рязко се понижи в западните страни през последното десетилетие, състоянията, свързани с метаболитни нарушения (нарушена глюкозна регулация и диабет), имат обратна тенденция. Нов анализ на данните от Франкгамското проучване<sup>12</sup> е показал разпространението на сърдечно-съдовите рискови фактори сред пациентите с клинично документирана сърдечно-съдова болест за периодите 1952–1974 и 1975–1998 г. Диабетът и затлъстяването показват тенденция за повишение на разпространението си, за разлика от редуцията на другите сърдечно-съдови рискови фактори.

Смята се, че, независимо от модерните терапевтични стратегии, сърдечно-съдовата смъртност остава значимо по-висока при пациенти с диабет в сравнение с пациенти без диабет. Нов анализ на данните от проучването Cardiovascular Health Study показва, че пациентите с диабет на терапия с перорални хипогликемизиращи средства имат повишена обща смъртност (HR 1.33), сърдечно-съдова (HR 1.99) и коронарна смъртност (HR 2.47) в сравнение с пациентите без диабет, като най-високи са тези показатели при пациентите на терапия с инсулин.<sup>13</sup> В проучването PAMELA (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni)<sup>14</sup> рискът от сърдечно-съдов инцидент е повишен в периода на проследяване при пациентите с метаболитен синдром в сравнение с пациентите без метаболитен синдром в началото на проучването.

Подобни са резултатите от проучването LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension)<sup>15</sup> при пациенти с хипертония и ЕКГ-данни за левокамерна хипертрофия – рискът от сърдечно-съдов инцидент е около 2 пъти по-висок при пациентите с метаболитен синдром в сравнение с тези без метаболитен синдром.

## Диагностичен подход

### Скрининг за нарушена глюкозна регулация

Ранното откриване на диабета и нарушената глюкозна регулация е от изключителна важност и се препоръчва в общата популация с цел ранно въвеждане на здравословен начин на живот за превенция на развитието на диабет и сърдечно-съдови и метаболитни усложнения при пациентите с диабет. Скринингът за предиабет и диабет се препоръчва при всички лица с риск за развитие на нарушение на глюкозната регулация (табл. 1).

Поради нарастващото разпространение на захарен диабет тип 2 в детска възраст, скринингът е препоръчителен и при лицата с риск в тази възрастова група (табл. 2).

Всички лица с рискови фактори за развитие на диабет трябва да

Всички лица с наднормено телесно тегло (ИТМ  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) с поне още едно от следните състояния:

- заседнал начин на живот
- фамилна анамнеза за диабет тип 2 – наличие на първостепенен или второстепенен родственик с диабет
- жени с гестационен диабет или родили деца с тегло над 4 kg
- наличие на признаци на инсулинова резистентност (напр. acanthosis nigricans, хипертония, дислипидемия, синдром на поликистозни яйчници)
- лица с предходно установени НГТ или НГТ
- атеросклеротична болест (коронарна, мозъчно-съдова, периферна артериална болест)

При отсъствие на по-горе изброените състояния, скрининговите тестове трябва да се провеждат след навършване на 45-годишна възраст

При наличие на нормално ниво на глюкозата (отсъствие на предиабет и диабет) при лица с нисък риск, скрининговите тестове трябва да бъдат провеждани веднъж на 3 години, а при лица с висок риск – по-често. При лица с нарушена глюкозна регулация скрининговите тестове трябва да се провеждат ежегодно

Табл. 1. Препоръки за скринингови тестове за диагностика на предиабет и диабет при асимптоматични възрастни пациенти

Всички лица с наднормено тегло (ИТМ >85 перцентил за възрастта и пола; телесно тегло >85 перцентил за височината и телесно тегло >120% от идеалното за височината) с поне още две от следните състояния:

- фамилна анамнеза за диабет тип 2 – наличие на първостепенен или второстепенен родственик с диабет
- наличие на признаци на инсулинова резистентност (напр. acanthosis nigricans, хипертония, дислипидемия, синдром на поликистозни яйчници)
- майка със захарен диабет или гестационен диабет

Препоръчва се изследване на кръвната захар на гладно, като скринингът трябва да започне от 10-годишна възраст (или от пубертета); при наличие на нормални стойности на кръвната захар на гладно скринингът се извършва на всеки 2 години.

Табл. 2. Препоръки за скринингови тестове за диагностика на предиабет и диабет при асимптоматични деца и юноши

бъдат изследвани за потенциално наличие на НГТ или НГТ, тъй като тези състояния имат общи рискови фактори. Във фазата на скрининг може да се приложи изследване на кръвната захар на гладно или ОГТТ. При лица с НГТ или НГТ изследването трябва да се повтаря ежегодно.<sup>16</sup>

Предиабетът се смята за рисков фактор не само за развитие на диабет, но и за сърдечно-съдови инциденти. Изследването на нивото на глюкозата на гладно се препоръчва като скринингов тест за диагностика на нарушена глюкозна регулация и диабет, но ОГТТ може да даде и по-специфична информация, поради което се препоръчва с оглед и на повишената си предиктивна стойност по отношение на сърдечно-съдовия риск. ОГТТ е единствения диагностичен метод за установяване на НГТ, а около 30% от случаите със захарен диабет могат да бъдат диагностицирани само чрез повишената кръвна захар на 2 час в хода на ОГТТ. Диагностичните критерии за предиабет и диабет са представени в табл. 3.

Като алтернатива на изследването на кръвната захар (на глад-

Категория	Определение
Нарушена глюкозна регулация (предиабет)	НГТ: ниво на глюкоза на гладно $\geq 6.1$ и $< 7$ mmol/l НГТ: ниво на глюкоза на 2 час в хода на ОГТТ $\geq 7.8$ и $< 11.1$ mmol/l
Захарен диабет	Ниво на глюкоза на гладно $\geq 7$ mmol/l Наличие на симптоми, свързани с хипергликемия (полиурия, полидипсия, необяснима загуба на тегло) и ниво на глюкоза на гладно $\geq 11.1$ mmol/l Ниво на глюкоза на 2 час в хода на ОГТТ $\geq 11.1$ mmol/l

Табл. 3. Диагностичните критерии за предиабет и диабет

но или в хода на ОГТТ) са предложени и алгоритми за установяване на лицата с риск за развитие на диабет. Тези алгоритми са базирани на същите принципи, използвани за оценка на цялостния сърдечно-съдов рисков профил, и дават определена цифрова стойност за всеки голям рисков фактор за развитие на диабет (напр. възраст, затлъстяване, предходна хипергликемия). На базата на получения индивидуален сбор точки може да бъде изчислен рискът за развитие на диабет през следващите 10 години. Въпреки че валидиращите проучвания показват добра предиктивна стойност на този подход, методът има множество ограничения, сред които необходимостта от специфичен алгоритъм за всяка отделна популация.<sup>17, 18, 19</sup>

#### Диагноза на сърдечно-съдовите заболявания при лица с нарушения в глюкозния метаболизъм

Добре известно е значението на хипергликемията за развитието на диабетна макроангиопатия. Проучването DECODE<sup>7</sup> е установило, че пациентите с диабет тип 2 имат повишен риск за сърдечно-съдова смъртност, който е поне два пъти по-висок в сравнение с риска при пациентите без диабет, дори след нагласяване за други рискови фактори. Мета-анализ на резултатите от клинични проучвания с пациенти с диабет е установил, че наличието на хипер-

гликемия повишава риска от бъдещ сърдечно-съдов инцидент. Потенциалната патогенетична роля на граничните глюкозни нарушения, обаче, не е взета предвид. И НГТ, и НГТ се смятат за рискови фактори за развитие на диабет, без да се отчита важността им за развитието на микро- и макросъдови усложнения. Дори при нормално ниво на глюкозата обаче се наблюдава линейна зависимост между глюкозното ниво и сърдечно-съдовия риск, поради което не може да се установи гранично ниво на глюкозата. Нарушената глюкозна регулация е един от елементите на метаболитния синдром<sup>20</sup> и идентифицирането на атеросклерозата още в субклинично състояние понастоящем е една от най-важните цели на ефективната сърдечно-съдова превенция. Стратификацията на сърдечно-съдовия риск при пациентите с нарушен глюкозен толеранс е противоречива, въпреки че сърдечно-съдовите инциденти са чести дори при пациенти с нисък сърдечно-съдов риск по алгоритмите на Фрамингам<sup>21</sup> и European Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE).<sup>22</sup>

#### Оценка на субклиничното съдово увреждане

С доплеров ехографски скрининг е възможно определяне на дебелината на интима/медия на каротидната артерия (ИМД), скоростта на пулсовата вълна, ендотелната функция чрез кръвоток-медицираната вазодилатация и морфологичен анализ на атеросклеротичните лезии. Първите три изследвания са включени в препоръките на Европейското дружество по хипертония и Европейското дружество по кардиология (ESH/ESC 2007) като фундаментални тестове не само при артериална хипертония, но и при пациенти с метаболитен синдром.<sup>23</sup> Изследването за ИМД е относително евтино и достъпно и е проучено в няколко клинични студии, включително и интервенционални. Промени в ИМД се наблюдават при повечето пациенти с множествени рискови фактори,

сърдечно-съдова болест и съпътстващи заболявания, като диабет, дислипидемия и хипертония. Степента на промяна на ИМД е в зависимост от броя на наличните сърдечно-съдови рискови фактори и времето на експозиция, особено по отношение на метаболитния синдром. Напоследък съдовият магнитен резонанс (MRI) се предлага като метод за оценка на скоростта на пулсовата вълна и атеросклеротичните изменения в аортата и кръвоток-медираната дилатация на брахиалната артерия. MRI е тест с множество възможности за оценка на съдовия статус при пациентите с нарушения в глюкозния метаболизъм, а така също и за оценка на отговора към медикаментозна терапия.

### *Ранна диагностика на сърдечно-съдовата болест при пациенти с нарушена глюкозна регулация*

Въпреки че симптоматичните пациенти с нарушена глюкозна регулация трябва да се приемат като пациенти с минимум среден риск за сърдечно-съдови инциденти, понастоящем при тях не се препоръчва рутинен скрининг за коронарна артериална болест. Необходими са алгоритми за стратификация на пациентите с висок риск с помощта на неинвазивни, лесно достъпни и достоверни тестове. В този смисъл съдовата цветна доплерова ехография (измерване на каротидната ИМД) и/или оценката на калциевото съдържание в коронариите (при пациенти с висок риск) с основание се приемат за диагностични възможности на първи избор. При данни за значими атеросклеротични промени трябва да бъдат проведени и допълнителни образни тестове.

### **Терапевтичен подход**

Към лицата с нарушена глюкозна регулация е необходим комплексен терапевтичен подход, насочен не само към нивата на гликемията, но ориентиран към глобалния сърдечно-съдов риск при тях.

### *Нефармакологичен подход – промяна в стила на живот*

Няколко интервенционални проучвания са показали, че е възможна превенция на нарушената глюкозна регулация, а следователно е възможно и понижението на риска за развитие на диабет и/или сърдечно-съдова болест чрез немедикаментозни средства – промяна в начина на живот, включваща здравословен хранителен режим и физическа активност.<sup>24–26</sup> Диетата е по-ефективна, когато е комбинирана с физически упражнения поне 30 минути дневно през 5 дни в седмицата. Промените в начина на живот имат за цел намаляване на телесното тегло – постигане и поддържане на дългосрочна редуция на теглото в рамките на 5–10% от първоначалното тегло чрез понижаване на дневния калориен прием и повишаване на енергийния разход с физическа активност. Дневният калориен прием трябва да се базира на прием на 25–35% мазнини, от които наситени мазнини <7%; понижаване на количеството на ненаситените транс-мастни киселини и предпочитане към ненаситените мазнини, основно масла от растителен произход; прием на холестерол <200 mg дневно; повишаване на разтворимите фибри и понижаване на количеството на монозахаридите.

Всички тези промени в начина на живот, включващи редуция на калорийния прием, избор на здравословни хранителни продукти, повишена физическа активност и спиране на тютюнопушенето, ефективно могат да профилактират развитието на захарен диабет тип 2 и ССЗ при пациентите с висок риск.

### *Фармакологичен подход*

#### **Перорални антидиабетни средства**

Тъй като хипергликемията е независим сърдечно-съдов рисков фактор, в няколко интервенционални клинични проучвания е изследвано приложението на антидиабетни медикаменти от

различни класове с цел превенция на сърдечно-съдовите усложнения.

#### **Интервенционални проучвания при пациенти с предиабет – нарушена гликемия на гладно или нарушен глюкозен толеранс**

Четири интервенционални проучвания с перорални антидиабетни средства, изследващи медикаментозния ефект по отношение на първичната превенция на захарен диабет тип 2 при лица с НГТ и/или НГТ, представят данни и за сърдечно-съдовата превенция.

В проучването Malmö Prevention Study,<sup>27</sup> включващо 147 пациенти с нарушена глюкозна регулация на средна възраст 54 години, е сравнена група на диета и терапия с толбутамид с група на диета и плацебо и контролна група. След 10-годишно проследяване 29% от контролите са развили диабет в сравнение с 13% от пациентите на диета и плацебо, като нито един случай на диабет не е наблюдаван в групата на терапия с толбутамид.<sup>27</sup> След проследяване в продължение на още 10 години в групата на толбутамид се установява несигнификантна редуция на смъртността поради исхемична болест на сърцето (HR 0.42; 95% CI 0.16–1.12).<sup>28</sup>

Проучването The Diabetes Prevention Program (DPP)<sup>29</sup> изследва 3234 лица с НГТ, със среден индекс на телесна маса 34 kg/m<sup>2</sup>, на средна възраст 51 години, рандомизирани към група на метформин и диета (с цел постигане на редуция на телесното тегло със 7%), група на физическа активност и контролна група. След 3-годишно проследяване е наблюдавано понижаване с 31% на честотата на диабет тип 2 в групата на метформин, въпреки че този ефект не е съпроводен с редуция на сърдечно-съдовите рискови фактори (като хипертония и дислипидемия) и сърдечно-съдовите инциденти.<sup>29</sup>

Проучването STOP-Non-insulin-Dependent-Diabetes-Mellitus<sup>30</sup> проследява 1368 лица с НГТ, със среден индекс на телесна маса 31 kg/m<sup>2</sup> и средна възраст 54 години, включе-

ни на терапия с акарбоза – интестинален  $\alpha$ -глюкозидазен инхибитор, който забавя разграждането на въглехидратите и абсорбцията им, или плацебо. След период на проследяване от 3.3 години, честотата на захарен диабет тип 2 се е понижила с 36% в групата на терапия с акарбоза в сравнение с плацебо.<sup>30</sup> Терапията с акарбоза е довела и до понижение на сърдечно-съдовите инциденти с 49%, на миокардния инфаркт с 91% и на хипертонията с 34% в сравнение с плацебо.<sup>30</sup>

Проучването DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication)<sup>31</sup> проследява пациенти с НГТ, НГТ или НГТ + НГТ, на средна възраст 54 години, на терапия с розиглитазон или плацебо. След 3-годишен период на проследяване е установено понижение на случаите на захарен диабет тип 2 с 62% в групата на терапия с розиглитазон в сравнение с плацебо.<sup>31</sup> Терапията с розиглитазон, обаче, не е оказала съществен ефект върху сърдечно-съдовите инциденти с изключение на повишения риск за развитие на застойна сърдечна недостатъчност.<sup>31</sup>

Въпреки че нито едно от тези проучвания няма достатъчна статистическа сила, видно е, че терапията с перорални антидиабетни средства при нарушена глюкозна регулация не е по-ефективна от промените в начина на живота по отношение на превенцията на сърдечно-съдовите инциденти.

### **Антилипемична терапия при нарушена глюкозна регулация**

Типичната дислипидемия, асоциирана със захарния диабет и със състоянията, характеризиращи се с инсулинова резистентност (висцерално затлъстяване), включва количествени (повишение на триглицеридите и понижение на HDL-холестерола) и качествени промени (наличие на LDL и HDL с променени химични, физични и биологични характеристики). Терапията, понижаваща липидните нива, при диабет тип 2 и НГТ ефективно понижава сърдечно-съдовия риск

в контекста на първичната и вторичната превенция.<sup>32,33</sup>

LDL-холестеролът е основна цел на терапията, като прицелните му стойности зависят от индивидуалните характеристики на пациентите. При пациентите със захарен диабет се препоръчва ниво на LDL-холестерол < 2.6 mmol/l. При пациенти без диабет, но с НГТ, прицелната стойност на LDL-холестерола предстои да бъде определена въз основа на клиничните характеристики и предимно на базата на данните за наличие на съдова болест или други рискови съдови фактори.

Според препоръките на Американския колеж по ендокринология и Американската асоциация на клиничните ендокринологи прицелните стойности на серумните липиди при лица с предиабет следва да бъдат същите, както при лица със захарен диабет, а именно: LDL-холестерол  $\leq 2.6$  mmol/L, не-HDL-холестерол  $\leq 3.367$  mmol/L и/или апо-липопротеин В  $\leq 0.9$  g/L.<sup>34</sup>

### **Антихипертензивна терапия при нарушена глюкозна регулация**

Повишеното артериално налягане е асоциирано с повишен сърдечно-съдов риск, а нормализирането му – със сигнификантно подобрение на клиничната прогноза.<sup>35</sup> Ефективността на сърдечно-съдовата превенция е пропорционална на степента на понижение на артериалното налягане, постигната с помощта на антихипертензивна терапия, и е в тясна зависимост от постигането на прицелните стойности за артериалното налягане (<130/85 mmHg) при пациенти с висок сърдечно-съдов рисков профил, каквито са пациентите с нарушена глюкозна регулация (НГТ или НГТ), затлъстяване и/или метаболитен синдром.<sup>23</sup> Антихипертензивната терапия е от съществено значение при пациентите с артериална хипертония и нарушена глюкозна регулация, включително метаболитен синдром. Ефективността на антихипертензивната терапия се дължи на понижението

на артериалното налягане и на способността на различните класове антихипертензивни медикаменти да профилактират различни сърдечно-съдови рискови фактори и да редуцират сърдечно-съдовия риск. Медикаменти на първи избор в това отношение са инхибиторите на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) – ACE-инхибитори и АРБ, чието приложение трябва да бъде част от комплексната терапевтична стратегия при пациенти с метаболитни нарушения.

### **Диагностични и терапевтични алгоритми**

#### *Диагностичен алгоритъм при нарушена глюкозна регулация*

Нарастващото разпространение на захарен диабет тип 2 и свързаните с него увреждания на различните органи оказват силно влияние върху очакваната продължителност и качество на живота на отделния индивид и дават сериозно отражение върху цялото общество. В резултат на това нараства интересът към възможностите за ранна диагностика на лицата с риск за развитие на диабет. Диабетът е заболяване, което се характеризира с дълъг асимптоматичен период, по време на който настъпват органични увреждания. Точната продължителност на латентния му период все още не е известна, но се оценява средно на 4–7 години, максимално 10–12 години. Скринингът на популацията може да диагностицира диабета 5–6 години преди клиничната му изява.

Диагнозата на диабета е затруднена в началната му фаза, но с помощта на целесъобразни скринингови тестове – въпросници, определяне на глюкозното ниво на гладно, ОГТТ, може да се улесни установяването на лицата с нарушена глюкозна регулация, които са с повишен риск за прогресия до диабет. Нови данни са показали, че вместо скрининг на цялата популация е целесъобразно скриниране на определени групи с висок риск,

установен при други клинични прегледи.<sup>36, 37</sup>

Скринингът на пациенти с висок риск не само понижава цената, но и повишава предиктивната стойност на скрининговите тестове и ограничава приложението им до селектирана популация пациенти – именно тези, които са с повишен риск за развитие на заболяването (фиг. 1).<sup>36</sup>

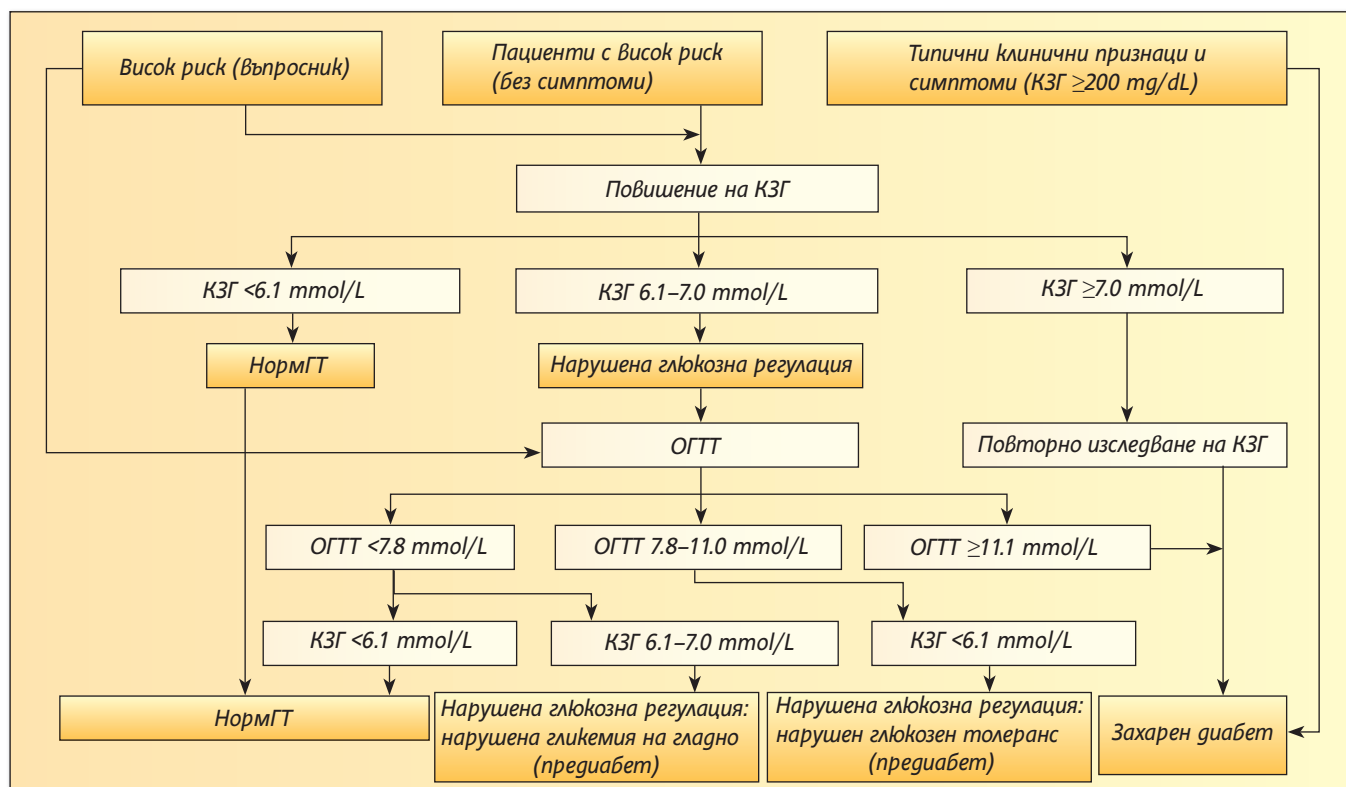
Ранната диагноза на диабета може да позволи на клиницисти-

те да пробедат поредица от интервенции при предиабет, като стриктно проследяване на глюкозното ниво, по-интензивна антихипертензивна терапия, насочена към постигане на определени прицелни стойности на кръвното налягане, по-агресивна антилипемична терапия, прием на аспирин, програми за промяна в стила на живот и преустановяване на тютюнопушенето. Повечето от тези интервенции могат да подоб-

рят крайните резултати, особено ако бъдат предприети веднага след клиничната диагноза (фиг. 2).

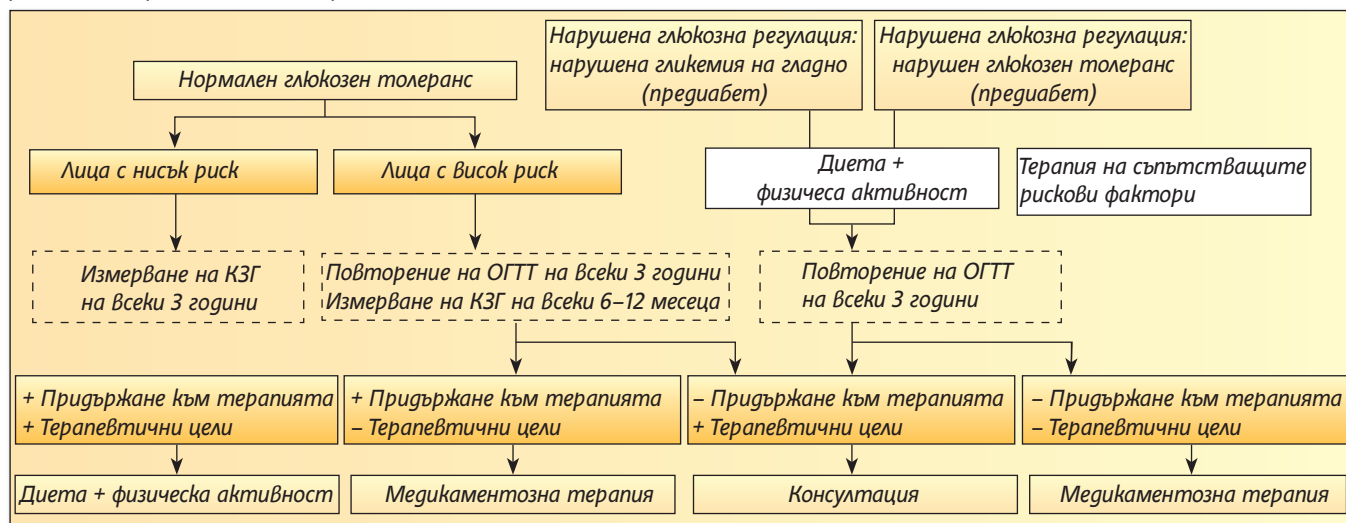
*Диагностичен и терапевтичен алгоритъм при хипергликемия при хоспитализирани пациенти*

От особена важност е да се отбележи, че честотата на нарушената глюкозна регулация е двойно по-голяма при пациенти с миокарден инфаркт, а нормално глюкоз-



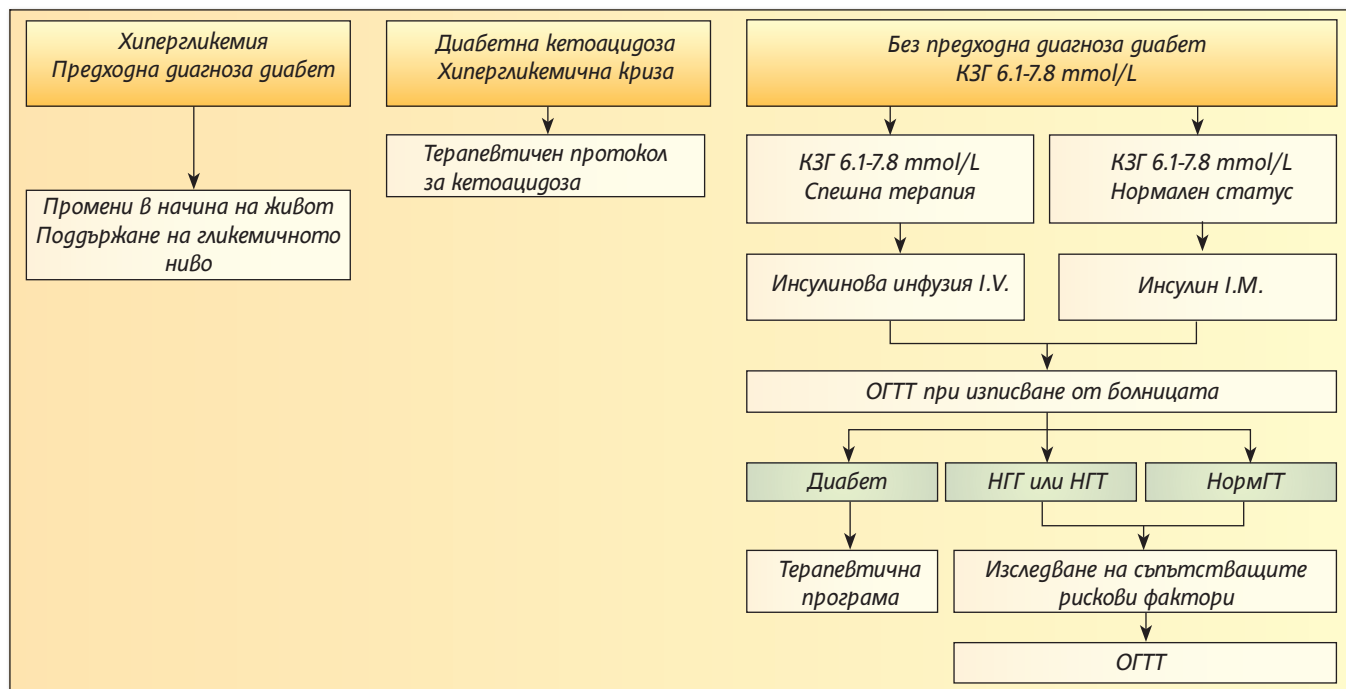
Фиг. 1. Диагностичен алгоритъм при нарушена глюкозна регулация и диабет

КЗГ – кръвна захар на гладно; НГГ – нарушена гликемия на гладно; НГТ – нарушен глюкозен толеранс, НормГТ – нормален глюкозен толеранс, ОГТТ – орален глюкозо-толерансен тест.



Фиг. 2. Идентифициране и терапевтични възможности при лица с нарушена глюкозна регулация и захарен диабет

КЗГ – кръвна захар на гладно; НГГ – нарушена гликемия на гладно; НГТ – нарушен глюкозен толеранс, НормГТ – нормален глюкозен толеранс, ОГТТ – орален глюкозо-толерантен тест.



Фиг. 3. Идентификация и терапевтични възможности при хоспитализирани пациенти с нарушена глюкозна регулация и захарен диабет

КЗГ – кръвна захар на гладно; НГГ – нарушена гликемия на гладно; НГТ – нарушен глюкозен толеранс, НормГТ – нормален глюкозен толеранс, ОГТТ – орален глюкозо-толерансен тест.

но ниво се среща по-рядко в сравнение с дисгликемията при пациенти със стабилна стенокардия. Нарушената глюкозна регулация е рисков фактор с голяма тежест за бъдещ сърдечно-съдов инцидент след миокарден инфаркт. Следователно, ОГТТ може да бъде важен елемент от оценката на глобалния риск при всички пациенти с коронарна болест. Тъй като нарушенията в глюкозното ниво са често срещани и лесни за откриване, те трябва да бъдат предвидени като важна част от целите в програмите за вторична превенция (фиг. 3).

### Терапевтичен алгоритъм при нарушена глюкозна регулация

Налични са достатъчно доказателства, които показват възможността на интервенциите да повлияят сигнификантно прогресията в захарен диабет тип 2 и асоциираните рискови фактори при лица с висок риск, каквито са пациентите с нарушена глюкозна регулация. Тези данни показват също, че стратегиите за сърдечно-съдова превенция могат да бъдат по-ефективни при приложението на сигурни и ефек-

тивни медикаменти в допълнение към промяната в начина на живот. По-добрата идентификация на лицата с повишен риск може да канализира ресурсите към по-ефективна превенция. Въпреки че все още няма дефинитивно потвърждение от клинични проучвания за приложението на антихипертензивна терапия при пациенти с нарушена глюкозна регулация, наличните данни, получени от пациенти с метаболически синдром, а така също и препоръките на ESC/EASD/ESH подчертават важността на контрола на артериалното налягане.

Интервенциите за сърдечно-съдова превенция трябва да бъдат стриктно свързани с контрола на артериалното налягане (прицелни стойности 130/80 mmHg), който може да бъде постигнат с помощта на медикаменти, основно инхибитори на РААС (АСЕ-инхибитори и АРБ).

От голямо значение е разработването на целесъобразни от културна и социално-икономическа гледна точка профилактични стратегии за приложение при големи групи хора и дори при цели популации. Тези стратегии трябва да бъдат особено агресивни по отношение на групите с висок риск, но трябва да бъдат подходящи и за цялото общество.

Важно е провеждането на информационни кампании за важността на правилния начин на живот и за запознаване с рисковете, асоциирани с хронични заболявания, като диабет и затлъстяване. Трябва да бъде взета предвид и възможността за максимално ангажиране на медиите с цел провеждането на кампании за здравословно хранене и редовна физическа активност и изпращане на директни послания за последствията на диабета и затлъстяването до хората.

### Литература

1. DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ* 1998 Aug 8; 317 (7155):371-5.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.