

Захарният диабет – сърдечно-съдово заболяване

Доц. Мария Орбецова

Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Св. Георги“, Медицински университет, Пловдив

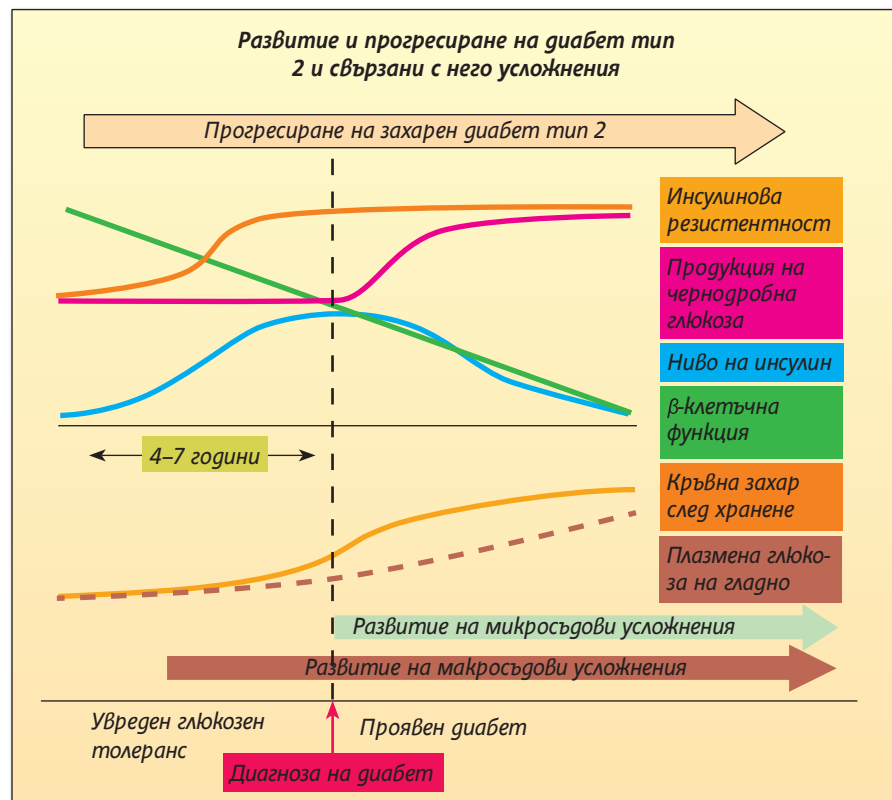
Развитие на макроаскулярна увреда при захарен диабет тип 2

Главна цел в лечението на захарен диабет тип 2 е да се предотврати развитието на специфичните за заболяването хронични микро- и макроаскулярни усложнения. Коронарната болест на сърцето, мозъчният инсулт и периферната артериална болест са най-често възникващите макроаскулярни последици. Свързаният с диабет тип 2 повишен риск от макроаскулярни инциденти значително увеличава заболяемостта на обществото. Американско проучване на Saydah и сътр. при 3 174 лица в зряла възраст намира, че сърдечно-съдовите заболявания са причина за смъртност при 25% от хората с диабет тип 2 спрямо 7% от тези с нормален глюкозен толеранс. 33% от случаите с остър миокарден инфаркт (ИМ) възникват при болни от захарен диабет.

Още при диагностициране на диабет тип 2 значителна част от пациентите са с прояви на макро-

Сърдечно-съдови прояви при ЗД тип 2:

- Коронарната болест на сърцето е най-честата причина за смърт
- Рискът от коронарна смърт е 2–3 пъти по-висок в сравнение с не-диабетици
- Пременопаузалните жени губят протекцията си срещу коронарна смърт
- Рискът от мозъчен инсулт е 2–3 пъти по-висок в сравнение с не-диабетици



Фиг. 1. Еволюция на нарушенията при захарен диабет тип 2

аскулярна увреда. Това се дължи на естеството на заболяването с първоначална изява на инсулинова резистентност (фиг. 1).

Инсулиновата резистентност нараства в стадия на нарушен глюкозен толеранс (НГТ), като в хода на прогресиране на диабета остава стабилна. Инсулиновата секреция се повишава, за да се компенсира намалената инсулинова чувствителност. Това повишение често се интерпретира неправилно като повишена β-клетъчна функция. С времето β-клетъчната компенсаторна функция се влошава и инсулиновата секреция намалява. На

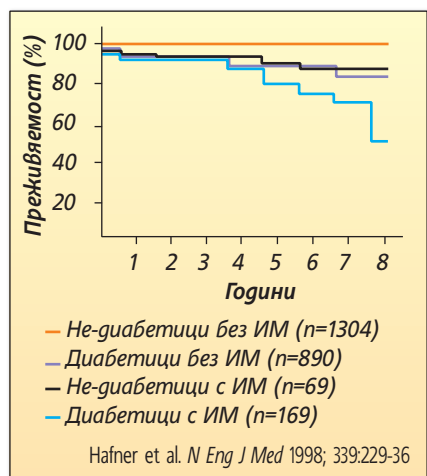
практика β-клетъчната функция може да се понижи дори при повишена инсулинова секреция. Първоначално глюкозата на гладно се задържа в близки до нормалните граници. Тази компенсаторна хиперинсулинемия задържа нивата на глюкозата за определено време в норма, но с отпадане на активната β-клетъчна маса се развива НГТ, респ. постпрандиална хиперглицемия. С прогресиране на заболяването постпрандиалната глюкоза нараства. При по-нататъшна загуба на секреторен капацитет по отношение на инсулин, глюкозата на гладно и чернодробната продукция

на глюкоза се увеличават. След като β -клетките повече не са в състояние да секретират инсулин за поддържане на нормална гликемия на гладно или постпрандиално, диабетът тип 2 вече минава във фаза на клинично проявление (фиг. 1).

Така инсулиновата резистентност и β -клетъчната дисфункция, развили се много преди диагностициране на диабет тип 2, са довели до ендотелна дисфункция, респ. макроваскуларни усложнения. Данни на Northamptn и сътр. показват, че 66% от 181 хоспитализирани пациенти с ИМ са имали недиагностицирани нарушения в глюкозния толеранс – 31% са били с НГТ и 35% със захарен диабет. Matz и сътр. откриват НГТ и недиагностициран диабет при 39% от 38 хоспитализирани пациенти с мозъчен инсулт, в допълнение на 20% с известен диабет. Haffner и сътр. докладват, че преживяемостта при диабетици без ИМ се равнява на тази при прекаран ИМ при популация без диабет (фиг. 2).

Механизми на ускорена атерогенеза при захарен диабет тип 2

Ускорената атеросклероза, водеща до повишена сърдечно-съдова заболяемост и смъртност, е основен проблем при диабет тип 2. Въпреки че патогенезата на съдовите усложнения не е напълно изяснена, те се свързват с дълготрай-



Фиг. 2. Коронарна прогноза при захарен диабет

Фактори, свързани с хроничната хипергликемия

- гликиране на апопротеини
- късни продукти на гликирането (AGE) – натрупват се в съдовата стена
- ↑ прокоагулантни свойства на ендотелните клетки

Липидни нарушения

- **Количествени**
– хипертриглицеридемия; ↑ общ холестерол и ↓ HDL-холестерол
- **Качествени** – малки и плътни LDL – асоциират се с трикратно увеличен риск от ИБС

Атерогенните им свойства се отдават на:

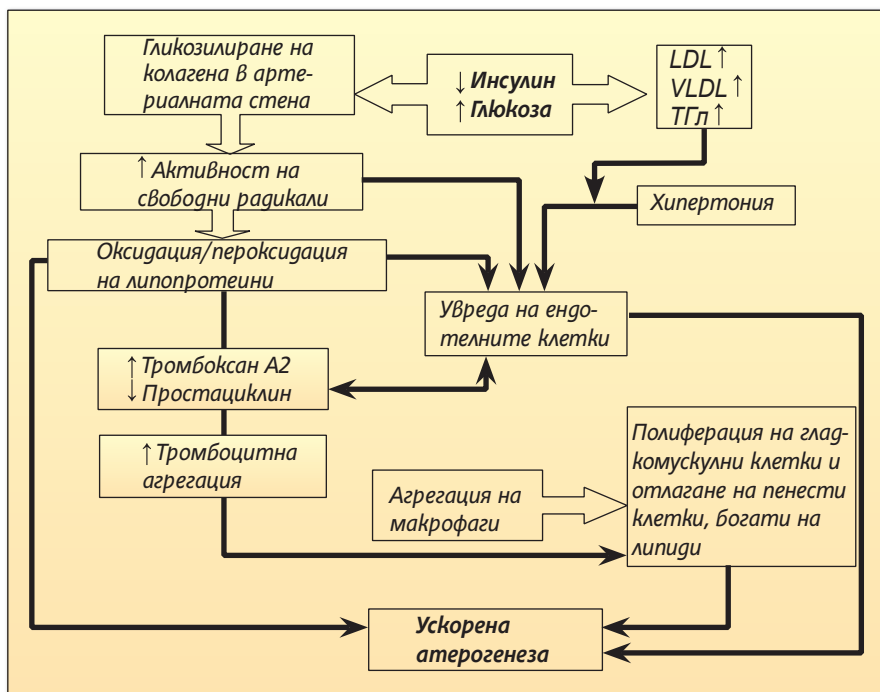
- способността да проникват в стените на кръвоносните съдове по-бързо
- повишения афинитет към LDL-рецепторите
- по-голямата склонност към окисление

Ендотелна дисфункция

- Нарушена ендотел-зависима вазодилатация
- ↑ ендотелен пермеабилитет
- Задълбочаване на тромбогенните нарушения
– ↑ продукция на PAI-1 и фактора на Вилебранг; ↑ експресия на P-селектин
- Засилване на атерогенния процес
– секреция на адхезионни гликопротеини; адхезия на еритроцити и левкоцити
– ↑ интерлевкин-1 и -6 и растежни фактори
- ↓ продукция на простаглицин (вазодилаторен агент)
- ↑ секреция на ендотелин-1 (вазоконстрикторен агент)

Хиперкоагулабилитет

- ↑ адхезия и агрегация на тромбоцити
- ↑ фактори VII и X, тромбин и фибриноген
- ↓ фибринолитична активност



Фиг. 3. Обобщена схема на вероятните биохимични процеси на ускорена атерогенеза, асоциирана със захарен диабет

ната хипергликемия, и с изразените постпрандиални глюкозни колебания. Продължителната хипергликемия провокира активизирането на различни вътреклетъчни метаболитни пътища в ендотелните клетки и клетките на съдовата гладка мускулатура. Това води до

окислителен стрес посредством повишено образуване на свободни радикали, особено на реактивни кислородни видове (ROS), и намаляване образуването на антиоксиданти (фиг. 3). Редица механизми са отговорни за повишеното образуване на ROS. При лица без

диабет ендотелната функция леко се изтощава след храна с високо съдържание на мазнини или захари, но бързо се възвръща към нормата. За разлика от това, пациентите с диабет не могат да се справят с натоварването с мазнини или захари и ендотелната функция продължава да бъде потисната в продължение на няколко часа. Изглежда дисфункцията се медира от окислителния стрес, който сигнификантно нараства през това време в артериите. Включва се действието на серия от рискови фактори, между които хипертония, дислипидемия, микроалбуминурия, затлъстяване с неблагоприятна промяна в атерогенните и антиатерогенните адипоцитокени.

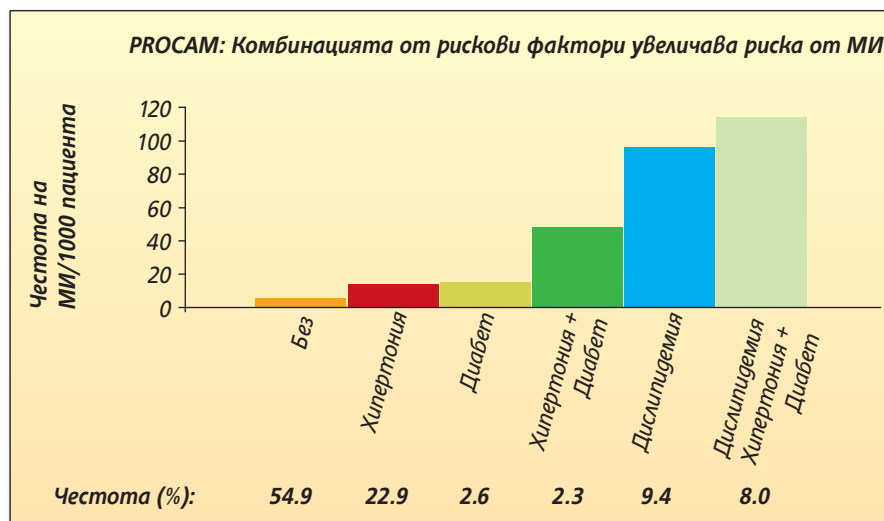
Сърдечно-съдови рискови фактори

Сърдечно-съдовият риск при пациентите с диабет се увеличава с нарастване броя на техните рискови фактори. Според обширното дълготрайно проучване Diabetes Intervention Study (DIS) последните включват *напреднала възраст, тютюнопушене, повишени триглицериди и систолно кръвно налягане*. DIS показва също, че *нивата на кръвната захар са независим рисков фактор за смъртност*, като от основно значение е *постпрандиалната глюкоза* спрямо глюкозата на гладно. Според UKPDS се добавят *нивата на общия, LDL- и HDL-холестерола и на гликирания хемоглобин* (табл. 1). Комбинацията от рискови фактори дислипи-

	Средна	Терцили 2 спрямо 1	Терцили 3 спрямо 1	p уни-вариант	p* мулти-вариант
BMI (kg/m ²)	27.5	-	-	0.65	-
Систолно АН (mm Hg)	135	x1.5	x1.7	0.0030	0.0065
Тютюнопушене (%)	31	x1.8	x1.6	0.0160	0.06
Холестерол (mM)	5.4	x1.5	x1.9	0.0001	-
LDL-хол (mM)	3.5	x0.9	x2.3	0.0001	0.0001
HDL-хол (mM)	1.07	x1.6	x0.5	0.0001	0.0001
Триглицериди (mM)	2.35	-	x1.9	0.0001	-
Инсулин (mM)	92	x1.3	-	0.16	-
Кръвна глюкоза на гладно	8.0	x1.6	x1.5	0.016	-
HbA _{1c} (%)	0.8	-	x1.8	0.0030	0.002

*Съобразно с възраст, пол и други сигнификантни фактори. UKPDS. BMJ 1998; 316:823-8

Табл. 1. Коронарни рискови фактори



Фиг. 4. Риск от инфаркт на миокарда според комбинацията от рискови фактори

Острият МИ при захарен диабет има лоша прогноза

- По-обширна коронарна атеросклероза
- Повече конфлуирани плаки

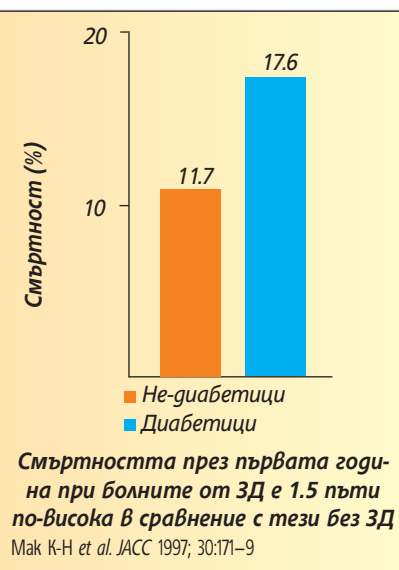
Роля на:

- Хипертонията
- Хемореологичните нарушения
- Ендотелната дисфункция
- Тромбоцитните и фибринолитичните нарушения

- По-изразени миокардни нарушения

Роля на:

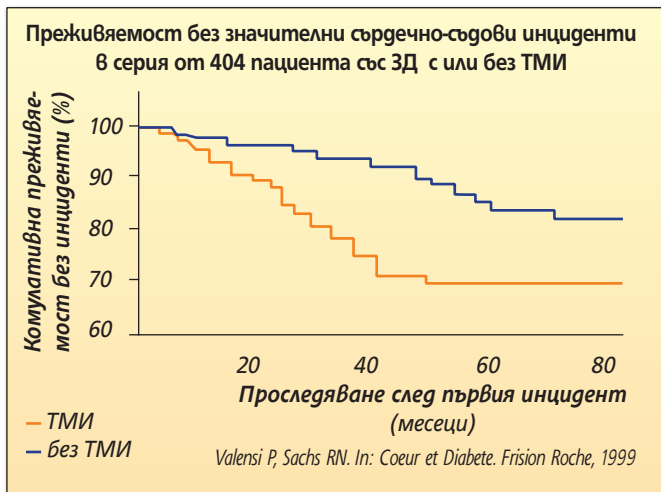
- Коронарна ендотелна дисфункция
- Миокардни промени, дължащи се на метаболитни и микроваскуларни нарушения
- Хипертрофия на лявата камера
- Сърдечна автономна невропатия



Фиг. 5. Късна смъртност след ИМ

демия, диабет и хипертония силно увеличава лиска от ИМ според проучването PROCAM (фиг. 4).

Много проучвания потвърждават, че *постпрандиалната глюкоза* е по-значим рисков фактор за ССЗ, отколкото глюкозата на гладно. Проучването Епидемиология на Диабета: Съвместен анализ на диагностичните критерии в Европа (DECODE) съпоставя данните от 13 проспективни популационни проучвания (обхващащи 18 048 мъже и 7 316 жени) и обръща внимание на взаимовръзката между кръвната захар и смъртността. DECODE намира, че рискът от смъртен изход нараства съобразно първоначалните нива на кръв-



Фиг. 6. Прогноза при тиха миокардна исхемия

Тиха миокардна исхемия (ТМИ)
Честота
<ul style="list-style-type: none"> • 4–10% в общата популация • 12–30% от болните със захарен диабет • 30% от хората с други сърдечно-съдови рискови фактори • 34% от 404 асимптоматични болни със захарен диабет и други сърдечно-съдови рискови фактори във френско многоцентрово проучване
Последици (фиг. 6)
<ul style="list-style-type: none"> • Когато се открие ТМИ, при ангиография вече се наблюдават сигнификантни коронарни стенози у 30–50% от пациентите • Положителните неинвазивни тестове (ЕКГ при стрес-тест или сцинтиграфия на миокарда) могат да бъдат обяснени с коронарна ендотелна дисфункция или намален коронарен резерв.
Кога би трябвало да се търси ТМИ?
При захарен диабет тип 1 >15 години или захарен диабет тип 2 >5 години с:
<ul style="list-style-type: none"> • Микроалбуминурия или протеинурия • Периферна артериална болест на долните крайници или каротидна атерома • Два или повече рискови фактори между следните: <ul style="list-style-type: none"> – Общ холестерол >2.5 g/l – LDL-хол >1.6 g/l; – HDL-хол <0.35 g/l – Триглицериди >2 g/l – Лекувана дислипидемия – АН >140/90 mmHg – Антихипертензивно лечение – Тютюнопушене – Родственици с преждевременен МИ или внезапна смърт – Възраст >35 години – Заседнал начин на живот
Необходимостта да се открие ТМИ се засилва при:
<ul style="list-style-type: none"> • > 65 годишна възраст • Сърдечна автономна невропатия • Левокамерна хипертрофия

	Контрол на АН (-10 mmHg)	Гликемичен контрол (-0.9% HbA _{1c})
Всички инциденти, свързани със ЗД	-24 % (0.005)	-12% (0.029)
Смъртност, свързана със ЗД	-32% (0.019)	-10% (0.34)
Инфаркт на миокарда	-21% (0.13)	-16% (0.052)
Мозъчен инсулт	-44% (0.013)	+11% (0.52)
Микроваскуларни усложнения	-37% (0.009)	-25% (0.0099)
Прогресирание на ретинопатия	-34% (0.004)	-17% (0.012)
Микроалбуминурия >50 mg/l		
след 6 г.	-29% (0.009)	
след 9 г.	-33% (0.026)	
Протеинурия >300 mg/l след 6 г.	-39% (0.061)	

Табл. 2. Благоприятни ефекти от контрола на АН и гликемията

Хипертония
Около 40% от пациентите със захарен диабет тип 2 са хипертоници
<ul style="list-style-type: none"> • АН >140/90 mmHg • По-висока честота при пациентите над 70 години • Предимно систолна или систолно-диастолна
Хипертонията като усложнение на диабета
<ul style="list-style-type: none"> • Хипертонията е част от синдрома на инсулинова резистентност • Ригидност на артериите и намаление на артериалния комплаяс • Диабетна нефропатия • Стеноза на а. renalis – трябва да се подозира, когато хипертонията не може да се контролира с комбинация от 3 антихипертензивни средства • Хипертония при други ендокринопатии със захарен диабет или въгледехидратни нарушения – хипергликокортицизъм; акромегалия, феохромоцитом • Лечение на хипертонията при захарен диабет (Табл. 2).
Промени в начина на живот с оглед понижаване на артериалното налягане:
<ul style="list-style-type: none"> • Редукция на 5–7% телесно тегло • Умерено хипокалорийна диета • Внос на натрий <5 g/24 ч. • Употреба на алкохол <20 g/24 ч. • Спиране на тютюнопушенето • Физическа активност
Лекарства на първи избор
<ul style="list-style-type: none"> • АСЕ-инхибитори • Бета-блокери • Диуретици • Може да бъде използвана комбинация от ниски дози
Комбинирана терапия – често е необходима, за да се постигнат желаните цели
Други антихипертензивни препарати
<ul style="list-style-type: none"> • Блокери на калциевите канали • Алфа-блокери

ната захар при пациентите на 2 час след орално натоварване със 75 g глюкоза. Пациентите с нива на глюкозата след натоварване >11.1 mmol/l се оказват с над 2 пъ-

ти по-висок риск от смъртност в течение на 7 години проследяване в сравнение с тези, при които нивата са били в норма. За разлика от това, нивата на глюкозата на

гладно нямат отношение към риска от повишена смъртност при лицата с повишена постпрандиална глюкоза. Подобни са резултатите от Honolulu Heart Study.

Други стратегии при сърдечно-съдова профилактика

- Антиагрегантното лечение е винаги показано при вторична профилактика
- Аспирин
 - Благоприятен при първичната профилактика, според данните от Anti-Platelet Trialists
 - Показан при пациенти със ЗД тип 2 и други сърдечно-съдови рискови фактори
- Превантивен ефект от анти-оксидантното лечение?
 - Добавянето на витамин Е не е имало ефект според проучването HOPE

Средства, понижаващи липидите

При диабетици с коронарно-съдова болест (вторична профилактика)

- Статините водят до сигнификантно намаление на сърдечно-съдовите инциденти според четири контролирани проучвания (4S, LIPID, CARE, HPS)
 - Фенофибрат води до сигнификантно намаление на прогресията на коронарната стеноза (проучване DAIS)
- Производните на фибратите са средство на първи избор, когато хипертриглицеридемията е изолирана или преобладава над повишаването на холестероловите нива
- Статините са средство на избор при останалите случаи

Захарният диабет влошава прогнозата по отношение преживяемостта през първата година след прекаран ИМ (фиг. 5).

В заключение, захарният диабет се разглежда като сърдечно-съдово заболяване и носи висок риск от инвалидизация и смъртност. Оценката на сърдечно-съдовата система е задължителен елемент от годишния преглед при диабетици и подлежи на целенасочено проследяване.

Литература

1. Saydah SH, et al. Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S. *Diabetes Care* 2001; 24(3):447–453.
2. Hanefeld M, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow up. *Diabetologia* 1996; 39:1577–1583.
3. The DECODE study group, European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. Lancet* 1999; 345:617–621.
4. Donahue RP, et al. Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry. *Diabetes* 1987; 36:689–692.
5. Norhammar A et al. *Lancet* 2002; 359:2140–4.
6. Matz K et al. *Diabetes Care* 2006; 792–7.
7. Haffner et al. *N Engl J Med* 1998; 339:229–236.
8. Isomaa B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24:683–689.
9. Valensi P, Sachs RN. In: *Cœur et Diabète*, ed. Frison Roche, 1999.
10. Selvin E., Marinopoulos S., Berkenkenbilt G. Meta-analysis: Glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141:421–431.
11. Summary of revisions for 2009. Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 2009; 32 (suppl):53–85.
12. Kelly T, Bazzano L, Fonseca V, et al. Systemic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009; 151:394–403.
13. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. The ADVANCE Collaborative group. *N Engl J Med* 2008; 358:2560–2572.
14. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:580–591.