

Šećerna bolest i ateroskleroza

Diabetes Mellitus and Atherosclerosis

Željko Metelko, Zdravko Babić, Ivana Pavlič-Renar

Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju

i bolesti metabolizma "Vuk Vrhovac"

10000 Zagreb, Dugi dol 4a

Sažetak Šećerna bolest obilježena je apsolutnom ili relativnom inzulino-penijom s posljedičnom hiperglikemijom, uz koju se tijekom duljeg razdoblja razvijaju kronične komplikacije na malim i velikim krvnim žilama, živcima te bazalnim membranama različitih tkiva. Prevalencija dijabetesa u Hrvatskoj je 2,37% (od čega 0,07% otpada na autoimunosni inzulino-ovisni oblik bolesti tip 1, a 2,3% na tip 2 šećerne bolesti), što otprilike odgovara podacima u razvijenim zemljama. Ateroskleroza je vodeći razlog smrti i invalidnosti u razvijenom svijetu. Zadebljanje stijenke arterije osobito zahvaća pojedine regije cirkulacije (koronarne arterije, arterije koje opskrbljuju središnji živčani sustav, renalne arterije) uzrokujući smanjenje i prekid krvnog protoka ili aneurizmatičko proširenje krvne žile. Aterosklerotske promjene osoba sa šećernom bolešću proširene su i javljaju se ranije nego u općoj populaciji i jedan su od uzroka povećanog mortaliteta osoba sa šećernom bolešću. Zajednički rizični čimbenici šećerne bolesti i ateroskleroze su dislipoproteinemija, pretilost i nepravilna prehrana, manjak tjelevožbe, hipertenzija, pušenje cigareta, psihološki profil bolesnika i hiperuricemija. U liječenju bolesnika sa šećernom bolešću i aterosklerozom osobito su važne regulacija glikemije, razine lipida u serumu i arterijskog tlaka na vrijednostima nižim nego u osoba bez šećerne bolesti.

Ključne riječi: šećerna bolest, ateroskleroza, rizični čimbenici, liječenje

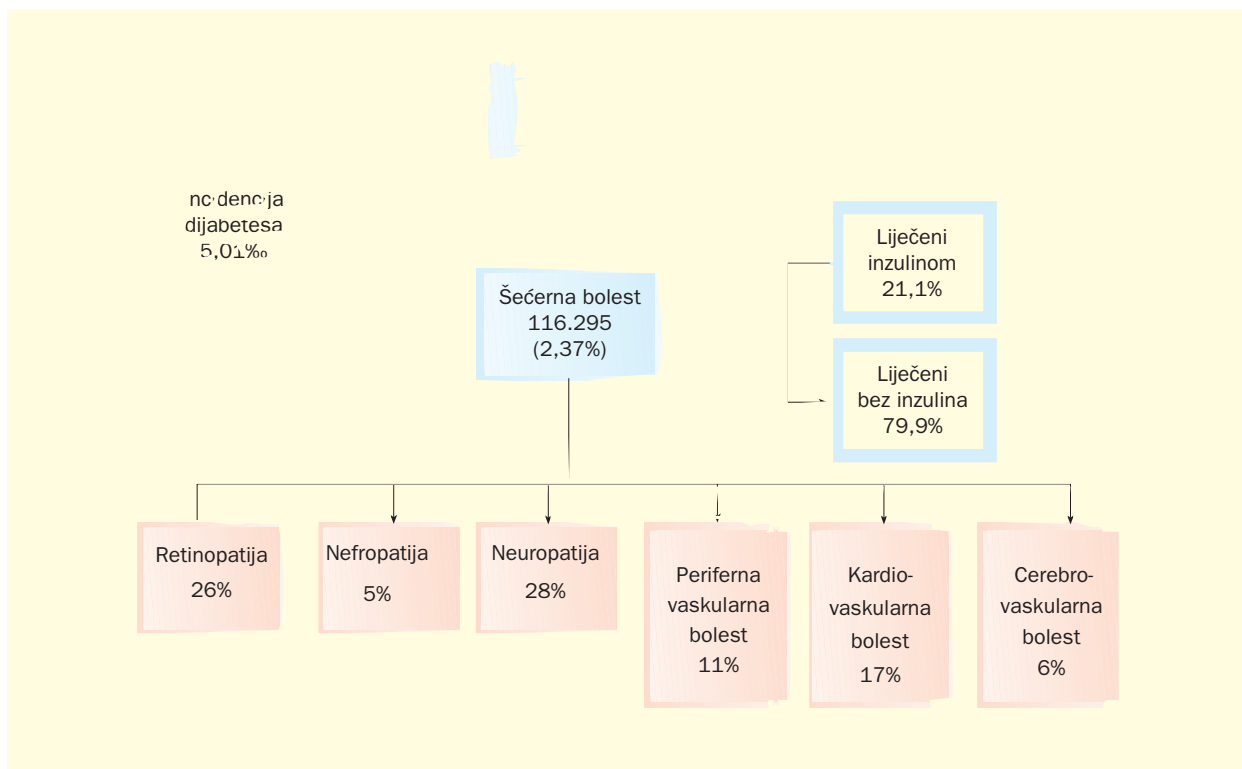
Summary Diabetes mellitus is characterised by absolute or relative insulinopenia which results in hyperglycemia and, over longer period of time, chronic micro- and macrovascular complications, complications on nerves, and basal membranes of different tissues. The prevalence of diabetes mellitus in Croatia is 2.37% (0.07% autoimmune insulin dependent type 1, and 2.3% type 2 diabetes mellitus) which data approximately equal to those from developed countries. Atherosclerosis leads as a cause of death and disability in the developed world. Thickening of arterial wall especially affects certain regions of circulation (coronary arteries, arteries that supply the central nervous system, renal arteries) causing flow limitation or arterial occlusion, as well as aneurysmal increasing of lumen caliber. Atherosclerosis in diabetes mellitus is more extensive and occurs earlier than in general population, causing a great deal of excess mortality in the diabetic population. Common risk factors of diabetes mellitus and atherosclerosis are dyslipoproteinemia, obesity and incorrect diet, physical inactivity, hypertension, cigarette smoking, psychological profil, and hyperuricemia. Glycemic control, serum lipid levels and blood pressure values lower than in non-diabetic persons are of particular importance in the treatment of patients with diabetes mellitus and atherosclerosis.

Key words: diabetes mellitus, atherosclerosis, risk factors, treatment

Šećerna bolest

Šećerna bolest obilježena je apsolutnom ili relativnom inzulino-penijom s posljedičnom hiperglikemijom, uz koju se tijekom duljeg razdoblja razvijaju kronične komplikacije na malim i velikim krvnim žilama, živcima te bazalnim membranama različitih tkiva (slika 1). To je najčešći metabolički poremećaj. Prevalencija dijabetesa u Hrvatskoj je 2,37% (od čega se 0,07% odnosi na autoimunosni inzulino-ovisni oblik bolesti tip 1, a 2,3% na tip 2 šećerne bolesti), što otprilike odgovara podacima u razvijenim zemljama. Poremećaj nije homogen te se dijeli na nekoliko dijabetičkih sindroma (1, 2, 3, 4).

Patogenetski se šećerna bolest dijeli u dvije osnovne skupine: primarnu i sekundarnu. U primarnoj šećernoj bolesti druga bolest nije jasno manifestna, dok kod sekundarne šećerne bolesti postoje uz šećernu bolest i jasna druga stanja koja uzrokuju ili omogućavaju nastanak šećerne bolesti. Primarna se šećerna bolest prema toj klasifikaciji dijeli na autoimunosni (tip 1) dijabetes mellitus i neautoimunosni (tip 2) dijabetes mellitus. Autoimunosno razaranje β -stanica Langerhansovih otočića u tipu 1 šećerne bolesti nastaje u osoba s naglašenom sklonošću. U tipu 2 šećerne bolesti, s izraženijom nasljednom komponentom, glavna su obilježja poremećaji lučenja inzulina i rezistencije perifernih tkiva na inzulinski učinak. Autoimunosni se tip 1 dijeli na prolazno



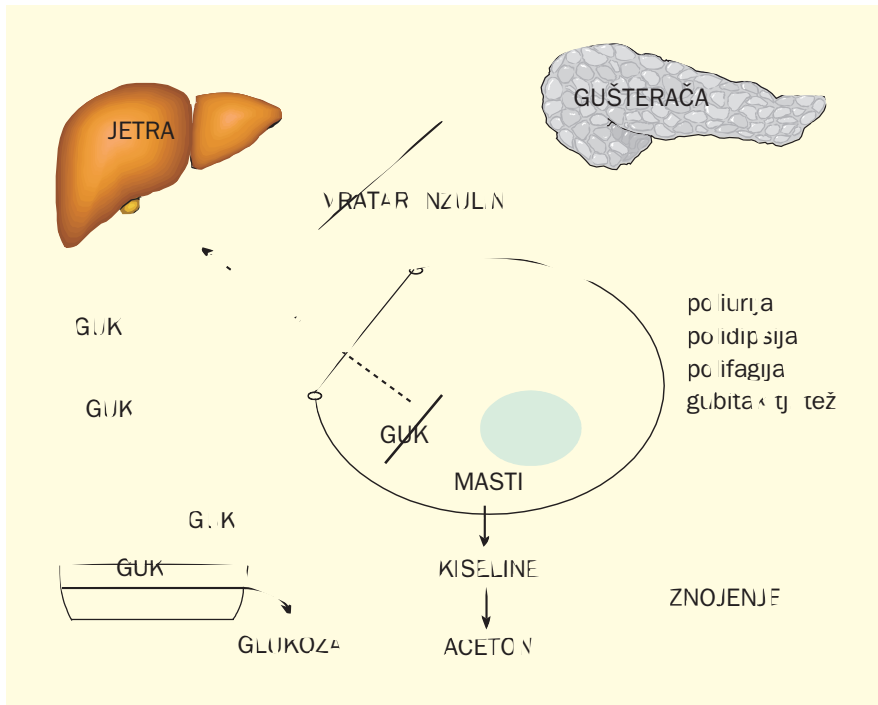
Slika 1. Prevalencija šećerne bolesti i komplikacija u Hrvatskoj (1993.)

neovisan o inzulinu, te ovisan o inzulinu. Neautoimunosni se tip 2 dijeli na prolazno ovisan o inzulinu, neovisan o inzulinu te dijabetes melitus mladih s početkom u zreloj dobi (MODY - Maturity onset diabetes of the young). Postoje različiti oblici sekundarne šećerne bolesti: tijekom bolesti egzokrinog dijela gušterače (npr. kronični pankreatitis alkoholičara), hormonalno uzrokovana (feokromocitom, akromegalija, Cushingov sindrom, glukagonom, somatostatinom i davanje steroidnih hormona s kontrainzularnim hormonskim djelovanjem), "stresna hiperglikemija" (teške opekline, akutni infarkt miokarda te druga za život opasna stanja), uzrokovana lijekovima (tiazidi, kortikosteroidi, peroralni kontraceptivi, furosemid, diazoksid, klortalidon i klonidin, glukagon, hormoni štitnjače, fenitoin, propranolol), u genetskim sindromima povezanim s oštećenom tolerancijom glukoze ili hiperglikemijom (lipodistrofije, mišićne distrofije, sindrom ataksije-teleangiektazije) (1, 2, 3).

U gladnog čovjeka razina inzulina u krvi je između 3 i 9 $\mu\text{J/ml}$ te je aktivirana lipoliza, glukoneogeneza i glikogenoliza. Potonje procese koči povišenje razine inzulina na vrijednosti 10-20 $\mu\text{J/ml}$, a povišenje vrijednosti iznad granice od 40 $\mu\text{J/ml}$ održava unos glukoze u stanice. U bolesnika s tipom 1 šećerne bolesti postoji apsolutni manjak inzulina te izostaje opisano povišenje vrijednosti inzulinemije, što rezultira hiperglikemijom i posljedičnom glukozurijom i osmotskom diurezom. Daljnjim padom koncentracije inzulina u krvi potiču se lipoliza, glukoneogeneza i glikogenoliza čime se pojačava hiperglikemija, dehidracija s gubitkom elektrolita te razvija ketonemija i metabolička acidoza (dijabetička ketoacidoza) (slika 2).

U mnogih adipoznih bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti zbog i receptorskih i postreceptorskih poremećaja u ciljnim stanicama postoji apsolutna hiperinzulinemija uz relativnu hipoinzulinemiju (nema dovoljno inzulina da nadraste rezistenciju) čijim postupnim padom najprije biva narušen ulazak glukoze u stanice s posljedičnom hiperglikemijom, osmotskom diurezom i dehidracijom. Kao posljedica navedenih mehanizama može se javiti hiperosmolarno stanje i koma. Posljedica razvoja metaboličke acidoze može biti dijabetička ketoacidoza ili rjeđe laktacidoza (slika 3) (2).

Europske skupine za proučavanje tipa 1 i tipa 2 šećerne bolesti prihvatile su 1993. i 1994. godine stajališta o normama za dijagnostiku, praćenje i liječenje obaju tipova šećerne bolesti. Dijagnostički se postupak sastoji od anamneze s posebnim obraćanjem pažnje na čimbenike rizika šećerne bolesti i komplikacija (šećerna bolest, hipertenzija, ishemijska bolest u rodbine, debljina, velika novorođenčad za žene, ishemijska bolest, pušenje, hipertenzija, ostale endokrine bolesti, pankreatitis). Da bi se dijagnosticirala šećerna bolest, moraju postojati najmanje dva jednako značajna nalaza u kapilarnoj krvi: natašte 7,8 mmol/L ili više te 12,2 mmol/L 120 minuta nakon oralnog uzimanja 75 grama glukoze. U osoba s vrijednošću glukoze u kapilarnoj krvi manjom od 7,8 mmol/L natašte, a između 8,9 i 12,2 mmol/L 120 min nakon uzimanja 75 grama glukoze *per os* označava se oštećenom tolerancijom glukoze. Osim u osoba s jasno povišenom glikemijom, posebice uz acidozu, bolest se prema preporuci SZO-a i EASD-a mora potvrditi s bar dvije patološki povišene vrijednosti glukoze. Uz ponovljeno određivanje,

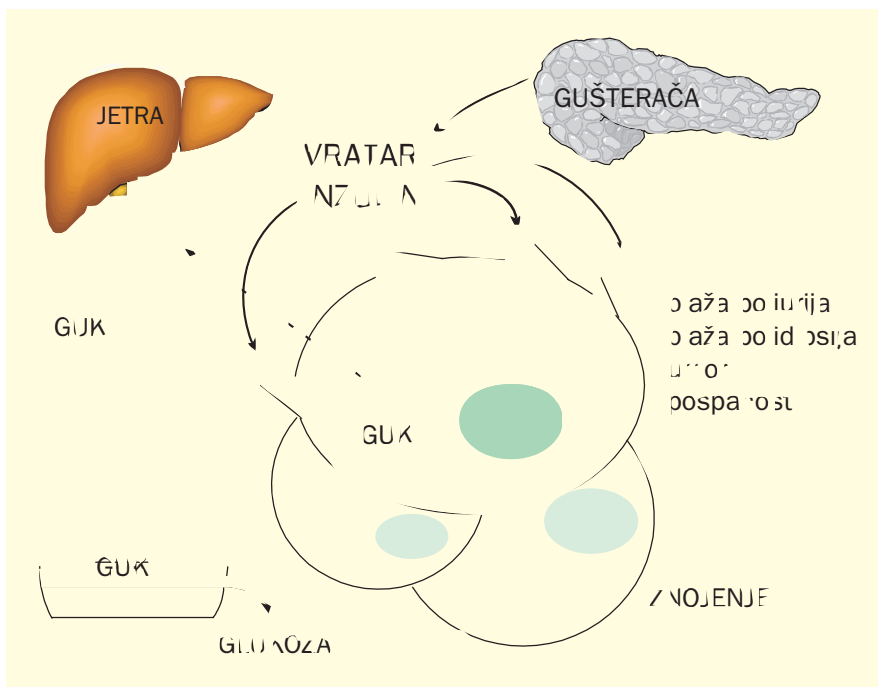


Slika 2. Promjene u tipu 1 šećerne bolesti

određuje se bazalno i uz opterećenje inzulinemija i C-peptidemija radi procjene inzulinskog odgovora u svezi s planom liječenja (5, 6, 7).

Oblici liječenja šećerne bolesti i udio osoba sa šećernom bolešću kojima se preporučuju opisani su na tablici 1. Prve tri komponente liječenja nazivaju se osnovnim principima liječenja šećerne bolesti i u približno polovici broja osoba sa šećernom bolešću to je jedini oblik liječenja. Osposobljavanje osoba sa šećernom bolešću edukacijom za provođenje samopraćenja i samozbrinjavanja

provodi se radi uklanjanja smetnji i sprečavanja razvoja kasnih komplikacija uspostavljanjem uredne metaboličke ravnoteže u organizmu te omogućavanja "uvjetnog zdravlja", uspostavljanja radne sposobnosti i uključivanja osobe u redovit društveni život, a u djece radi osiguravanja tjelesnog i duševnog razvoja. Uz medicinski tim (liječnik, medicinska sestra, dijetetičar, ljekarnik) u njegovu provođenju važnu ulogu ima i sam bolesnik. Oblici edukacije su pojedinačna edukacija (najučinkovitiji, ali i najskuplji način edukacije), edukacija u maloj skupini (nedostaci su gubitak osobnosti i mogući interpersonalni



Slika 3. Promjene u tipu 2 šećerne bolesti

Tablica 1. Oblici liječenja šećerne bolesti i udio osoba sa šećernom bolešću kojima se preporučuju

Oblik liječenja šećerne bolesti	Udio osoba sa šećernom bolešću kojima se preporučuju
Edukacija, samopraćenje i samozbrinjavanje	- svi
Dijabetička prehrana	- svi
Tjelovježba	- svi
Oralni lijekovi	- nešto više od 25%
Inzulin	- nešto manje od 25%

problemi), edukacija u velikoj skupini (nedostatak je jednosmjerna komunikacija prema oboljelome), klub osoba sa šećernom bolešću (uz vodstvo osoba sa šećernom bolešću), mentorstvo (iskusnija osoba sa šećernom bolešću pomaže novootkrivenom bolesniku) te sredstva javnog priopćavanja. Samozbrinjavanje šećerne bolesti obuhvaća kontrolu prehrane, pažnju na higijenu tijela, provođenje svakodnevne tjelesne aktivnosti, samokontrolu razine glukoze u krvi i mokraći i, ovisno o rezultatima, mijenjanje terapije od strane osobe oboljele od šećerne bolesti. Danas je stav American Diabetes Association da dijeta u osoba sa šećernom bolešću mora biti pojedinačno određena s obzirom na prehrambene navike i druge čimbenike vezane na način života. Energetski sadržaj ovisi o potrebi održavanja dosadašnje tjelesne težine, njezina smanjivanja ili povećanja. Minimalna dnevna potreba za proteinima iznosi 1,0 do 1,5 g/kg tjelesne težine s time da uz razvoj dijabetičke nefropatije bjelančevine čine najviše 10% dnevnog unosa kalorija. Raspodjela masti i ugljikohidrata unutar dnevnog unosa energije individualno je uvjetovana ovisno o potrebi

redukcije tjelesne težine, postojanju hiperlipoproteinemije i sl. Nakon određivanja udjela proteina i masti u dnevnom unosu energije određuje se udio ugljikohidrata. Preporučuju se sladila kao nadomjesci šećera jednake kalorijske vrijednosti za razgradnju kojih nije potreban inzulin (sorbitol, ksilit, fruktoza) ili umjetna sladila praktički bez kalorijske vrijednosti (saharin, ciklomat, aspartat), uzimanje povećanog udjela vlakana u hrani, izbjegavanje hrane s koncentriranim ugljikohidratima i mastima te alkohola. Djelovanjem na metaboličke procese u jetri i mišićima tjelesna aktivnost djeluje pozitivno i na metabolizam glukoze u organizmu, stoga je svakoj osobi sa šećernom bolešću potrebno propisati određeni oblik tjelovježbe. Nakon konzultacije s liječnikom i medicinskom sestrom a ovisno o težini, komplikacijama, aktivnosti tijekom dana i sl. osoba sa šećernom bolešću dobiva precizno pisane upute o vrsti i količini tjelovježbe koju treba provoditi kao osnovni dio liječenja. Na prvome se mjestu preporuča aerobna, izotonička aktivnost (plivanje, vožnja biciklom, trčanje, šetnje i sl.). Bolesnicima s inzulin-neovisnim tipom šećerne bolesti, kojima se uz osnovne principe liječenja razina glikemije ne regulira zadovoljavajuće, uz osnovne principe liječenja kao dodatno liječenje dodaju se peroralni lijekovi (tablica 2). Peroralni hipoglikemizantni lijekovi mogu se kombinirati osim s osnovnim principima liječenja i s inzulinskom terapijom. Inzulin se primjenjuje u osoba s inzulin-ovisnim tipom šećerne bolesti, osoba s inzulin-neovisnim tipom šećerne bolesti u kojih se nije uspjela postići zadovoljavajuća regulacija razine glikemije uz primjenu osnovnih principa liječenja i dodatak maksimalne doze peroralnih lijekova, u žena s gestacijskim oblikom šećerne bolesti tijekom trajanja trudnoće te eventualno nakon poroda do završetka dojenja, u osoba sa šećernom bolešću do

Tablica 2. Oralni antidijabetici - registrirani u Hrvatskoj

Generički naziv	Zaštićeni naziv	Proizvođač	Oblik doza	t/2 (sati)
Glibenclamid	Daonil Euglucon Glibedal Glibenclamid Genericon	(Hoechst) (PLIVA) (Alkaloid) (Genericon)	tbl a 5,0 mg tbl a 5,0 mg tbl a 5,0 mg tbl a 3,5 mg	5-9
Gliklazid	Diaprel	(Sevier)	tbl a 80 mg	6-12
Glikvidon	Glurenorm	(Boehr. Ing.)	tbl a 30 mg	12-24
Klorpropamid	Meldian	(PLIVA)	tbl a 250 mg	24-42
Acarboza	Glucobay	(Bay. Phar.)	tbl a 50, 100 mg	
Metformin	Glucophage Gluformin Metformin BMS 500	(Merck) (PLIVA) (Bristol-Meyers Squibb)	tbl a 850 mg tbl a 850 mg tbl a 500 mg	
Repaglinid	NovoNorm	(NovoNordisk)	tbl a 0,5; 1; 2 mg	
Glimepirid	Amaril	(Hoechst-Marion Roussel)	tbl a 1; 2; 3; 4; 6 mg	

tada liječenih oralnim lijekovima za vrijeme težih infekcija ili kirurških zahvata, u hitnim stanjima (dijabetičkoj ketoacidozi, hiperosmolarnoj komi, laktacidozi), osoba sa šećernom bolešću u kojih su nestale beta-stanice Langerhansovih otočića (operacija gušterače, kronični pankreatitis, hemokromatoza). Vrste inzulina opisane su na tablicama 3, 4, 5. i 6. Rezultati studije Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) potvrdili su da se udio kroničnih komplikacija šećerne bolesti smanjuje boljom kontrolom glikemije osobito uz intenziviranu inzulinsku terapiju. Drugi oblici liječenja šećerne bolesti kao što su transplantacija gušterače, transplantacija beta-stanica Langerhansovih otočića te primjena inzulina oralnim putem za sada su tek od znanstvene, a manje od praktične važnosti (1, 2, 3, 8).

Tablica 3. Inzulin u Hrvatskoj

	Djelovanje (sati)		
	Početak	Maks (l)	Kraj
Kratkodjelujući			
INSULRAP GPP	1/2-1	2-4	4-6
INSULRAP SPP	1/2-1	2-4	4-6
ACTRAPID MC	1/2-1	2-4	4-5
ACTRAPID HM	1/4-1	2-4	4-5
HOMORAP	1/4-1	2-4	4-5
HUMULIN R	1/4-1	2-4	4-5
HUMALOG	5-20min	1-2	3-4

Tablica 4. Inzulin u Hrvatskoj

	Djelovanje (sati)		
	Početak	Maks (l)	Kraj
Srednjedugodjelujući			
INSULON GPP	1-3	5-9	12-14
INSULON SPP	"	"	"
LENTE MC	"	"	"
MONOTARD MC	1-3	5-9	12-14
HOMOLONG	1/2-3	4-8	10-13
HOMOFAN	"	"	"
PROTAPHANE HM	1/2-3	4-8	10-13
MONOTARD HM	"	"	"
INSULATARD	"	"	"
HUMULIN N	"	"	"

Ateroskleroza

Ateroskleroza je vodeći uzrok smrti i invalidnosti u razvijenom svijetu. Zadebljanje se sastoji od umnoženih i izmijenjenih glatkih mišićnih stanica, makrofaga, lipida iz serumskih lipoproteina nakupljenih u stanicama i izvan njih te umnoženog veziva (kolagen, elastin, mukopolisaharidi). Bolest posebno zahvaća pojedine regije cirkulacije (koronarne arterije, arterije koje opskrbljuju središnji živčani sustav, renalne arterije). Unutar navedenih regija bolest posebno zahvaća određena mjesta na kojima

Tablica 5. Inzulin u Hrvatskoj

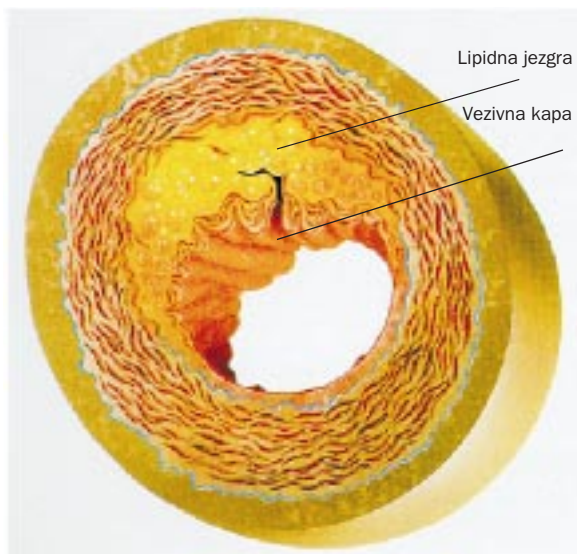
	Djelovanje (sati)			
	Početak	Maks (l)	Kraj	
Bifazični inzulini				
MIXTARD				
10	1/4-2	2-4 (<9)	4-8	10-13
20	"	" (<4)	"	"
30	"	" (<2,3)	"	"
40	"	" (<1,6)	"	"
50	"	" (<1)	"	"
ACTRAPHANE HM	1/4-2	2-4 (<2.3)	4-8	"
HUMULIN				
M1	"	"	"	"
M2	"	"	"	"
M3	"	"	"	"
M4	"	"	"	"
M5	"	"	"	"

Tablica 6. Inzulin u Hrvatskoj

	Djelovanje (sati)		
	Početak	Maks (l)	Kraj
Dugodjelujući			
ULTRATARD			
HM	4-5	12-18	20-24

postoje promjene krvne struje (proksimalni dio ramus interventrikularis anteriora kod koronarnih arterija, proksimalni dio renalne arterije, karotidnu bifurkaciju), dok susjedna ostaju pošteđena. Premda se ateroskleroza razvija godinama i desetljećima, rast aterosklerotskog plaka je diskontinuiran s epizodama brze evolucije uzrokujući smanjenje i prekid krvnog protoka ili proširenje krvne žile kod razvoja aneurizme krvne žile (9, 10).

Aterosklerotska lezija počinje oštećenjem endotelne stanice. Kemijsko oštećenje uzrokuju povišene vrijednosti kolesterola, odnosno LDL u krvi i pušenje. Membrane endotelne stanice trajno izloženih povećanim količinama LDL-a ubrzano izmjenjuju kolesterol, što minimalno mijenja njihovu viskoznost. Mehaničko je oštećenje endotelne stanice uzrokovano najčešće arterijskom hipertenzijom te se zato aterosklerotski plakovi najčešće nalaze na mjestima gdje krvna struja udara u stijenku krvne žile i stvara vrtloge. Osim navedenih mehanizama, početne aterosklerotske promjene mogu izazvati i spazmi arterija ili imunski mehanizmi. Prvo se stvara mikrotromb, mijenja arhitektura stijenke krvne žile, nakuplja kolesterol u makrofazima koji se aktiviraju u glatkim mišićnim stanicama i nastaju pjenaste stanice, tj. masne točke i masne pruge na stijenkama krvnih žila. Dugotrajnija prisutnost veće količine kolesterola iz LDL-a u intimi žila potiče sintezu kolagena, elastina i mukopolisaharida na



Slika 4. Aterosklerotski plak

mjestu oštećenja. Na taj način od lipida nastaje aterom ili plak. Nakupljanje kalcija na navedenom mjestu doводи do otvrdnuća stijenke. Aterom se sastoji od lipidne jezgre i vezivne kape. Debljina potonje određuje mogućnost rupture ateroma i stvaranja tromba, tj. stabilnost plaka s kliničkim reperkusijama na krvotok (slika 4) (9, 10).

Rizični čimbenici ateroskleroze dijele se na promjenjive, nepromjenjive, one koji se vjerojatno mogu mijenjati i one koji se mogu umjereno mijenjati (tablica 7). Uz navedene čimbenike i imunosna se reakcija također navodi kao rizični čimbenik u aterosklerozi (9, 10, 11, 12, 13).

Kliničke manifestacije ateroskleroze ovise o zahvaćenoj krvnoj žili. Promjene koronarnih arterija povezane su s anginom pektoris i infarktom miokarda, arterija koje opskrbljuju središnji živčani sustav s tranzitornom ishemičkom atakom i moždanim udarom, perifernih arterija nogu s intermitentnim klaudikacijama i gangrenom, bubrežnih arterija s renovaskularnom hipertenzijom, splahnhičke cirkulacije s mezenteričkom ishemijom i infarktom crijeva. Nakon nijemog razdoblja, klinička manifestacija ateroskleroze može biti kronična (npr. razvoj stabilne, naporom inducirane, angine pektoris), prediktibilna i reproducibilna (intermitentne klaudikacije) ili akutna (infarkt miokarda, moždani udar), no kod nekih, unatoč

Tablica 7. Rizični čimbenici ateroskleroze

Skupina rizičnog čimbenika	Pojedinačni rizični čimbenik
Promjenjivi	- hiperkolesterolemija, niska vrijednost HDL-a, arterijska hipertenzija, pušenje cigareta, hiperhomocisteinemija, tjelesna neaktivnost, pretilost i nepravilna prehrana, psihološki profil osobe i način ponašanja
Nepromjenjivi	- muški spol, obiteljska anamneza rane koronarne bolesti, polimorfizam angiotenzin-konvertirajućeg enzima
Vjerojatno promjenjivi	- šećerna bolest, postmenopauza, uzimanje kontraceptiva, hiperfibrinogenemija
Umjereno promjenjivi	- visoka vrijednost lipoproteina (a)

razvijenim promjenama na krvnim žilama post mortem, simptomi se ne javljaju (10).

Prevenција i liječenje mogu dovesti do potpune regresije samo početnih aterosklerotičkih promjena (masne točke i pruge) i mikrotromba unutar plaka. Uklanjanjem kolesterola iz plaka smanjivanjem njegove koncentracije u krvi može se smanjiti veličina plaka do 25% i povećati njegova stabilnost. U stabilnom plaku, u kojem ima više veziva a manje lipida, manja je vjerojatnost rupture njegove vezivne kape i stvaranja tromba na tome mjestu čime dolazi do opstrukcije krvotoka u zahvaćenoj krvnoj žili.

Tri su razine prevencije ateroskleroze:

1. prevencija pojave rizičnih čimbenika (primarna prevencija),
2. prevencija postojećih rizičnih čimbenika i
3. prevencija nakon pojave kliničkih simptoma (sekundarna prevencija).

Prevenција se odnosi na sve rizične čimbenike osim nepromjenjivih. Primarnu prevenciju valja početi u djetinjstvu (usvajanje zdravih navika prehrane, bavljenje tjelesnom aktivnošću, izbjegavanje pušenja). Prevenција nakon pojave rizičnih čimbenika, a osobito nakon pojave kliničkih manifestacija manje je učinkovita. Proveden je ili se provodi niz istraživanja lijekova koji bi imali učinak na regresiju aterosklerotskog plaka ili usporavanje njegove progresije. Statini koji snižavanjem razine LDL-a imaju nedvojbeni pozitivni učinak na kliničke manifestacije ateroskleroze samo umjereno reduciraju stenozu krvne žile. Čini se da je osnovni učinak već spomenuta stabilizacija aterosklerotskog plaka. Kolestiramin je također lijek s dokazanim djelovanjem na aterosklerozi. Uz lijekove kojima se utječe na druge rizične čimbenike nastoji se izbjeći povišenje LDL-kolesterola i sniženje HDL-kolesterola u krvi s iznimkom lijekova s dokazanim kliničkim učinkom (npr. beta-blokatori). Antioksidantna terapija vitaminima i nadomjesna terapija estrogenima u žena u postmenopauzi medikamentne su metode liječenja ateroskleroze koje još zahtijevaju rigorozne prospektivne studije radi definiranja odgovarajućih skupina bolesnika i evaluacije kontraindikacija i nuspojava. Perkutana transluminalna angioplastika, perkutana transluminalna koronarna angioplastika, trombendarrektomija i neke druge metode također se rabe u liječenju ateroskleroze (9, 10, 11, 14, 15, 16)

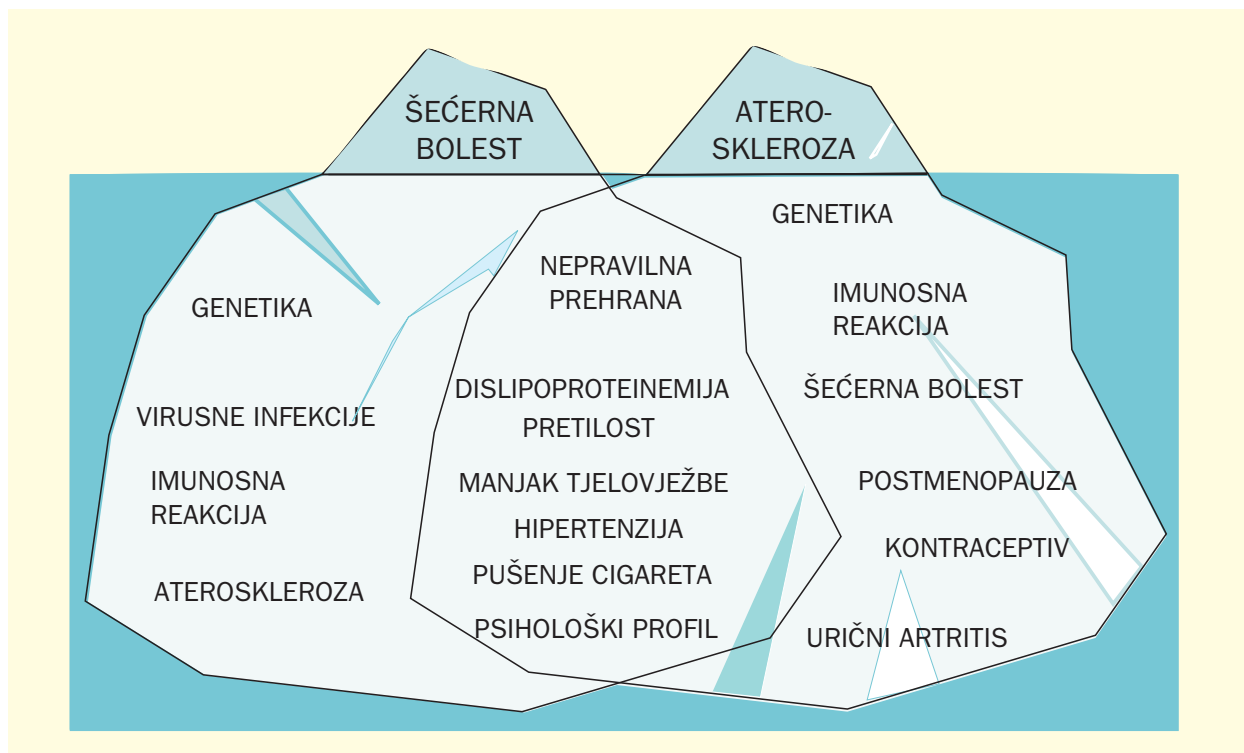
Tablica 8. Osobine rizičnih čimbenika ateroskleroze i šećerne bolesti

Rizični čimbenik	Osobine
Dislipoproteinemija	- povišene vrijednosti triglicerida, VLDL-a, LDL-a, Lp (a), snižene vrijednosti HDL-a, glikozilacija apoproteina, veća količina apolipoproteina E
Pretilost abdominalnog tipa	- nesamostalni (povišeni arterijski tlak, dislipoproteinemija, šećerna bolest) i samostalni čimbenik (kompenzatorna hiperinzulinemija)
Manjak tjelovježbe	- snižena vrijednost HDL-a, povećana inzulinska rezistencija
Arterijska hipertenzija	- oštećeni endotel, propagacija kasnih komplikacija šećerne bolesti
Pušenje	- mikrotromboza, snižene vrijednosti HDL-a, otežani prijenos kisika
Psihološki profil	- nesigurnost s rezultirajućom nemotiviranošću za liječenje, neurozom i stresom propagiranom arterijskom hipertenzijom

Ateroskleroza i šećerna bolest

Aterosklerozom uvjetovane cirkulatorne abnormalnosti u osoba sa šećernom bolešću ubrajaju se u kasne komplikacije bolesti. Aterosklerotske promjene osoba sa šećernom bolešću proširenije su i javljaju se prije nego u općoj populaciji i jedan su od uzroka povećanog mortaliteta osoba sa šećernom bolešću. Framinghamska je studija pokazala da postojanje šećerne bolesti podvostručuje u muškaraca i utrostručuje u žena rizik od kardiovaskularnih bolesti. U 55% osoba sa šećernom bolešću javlja se koronarna bolest srca, proširenija je nego u odgovarajućoj nedijabetičkoj populaciji i najčešći je uzrok morbiditeta i mortaliteta osoba sa šećernom bolešću (1, 10, 17-20).

Između zajedničkih rizičnih čimbenika za ateroskleroza i šećernu bolest (slika 5, tablica 8) najviše se podataka u literaturi nalazi o dislipoproteinemijama. Brojne razlike između lipida osoba sa šećernom bolešću i ostale populacije zasigurno su jedan od uzroka bržeg razvoja i izraženije ateroskleroze u šećernoj bolesti. Studije pokazuju u osoba sa šećernom bolešću povišenu prosječnu koncentraciju VLDL-a, LDL-a, lipoproteina (a) i triglicerida te sniženu vrijednost HDL-a u odnosu na ostalu populaciju. Hiperlglikemijom i hipertrigliceridemijom uzrokovana oksidacija lipoproteina, na prvome mjestu LDL-a, smatra se važnim činiocem u početku nastajanja ateroma. Prema jednoj teoriji glikozilacija apoproteina, napose apoB, dovodi do slabijeg vezanja LDL-a za receptore hepatocita pa ne ulazi u stanicu endocitozom, nego



Slika 5. Čimbenici rizika ateroskleroze i dijabetesa

nakon vezanja za receptore čistača na makrofazima koji se nakon toga pretvaraju u pjenaste stanice. Također je dokazano da glatke mišićne stanice arterijske stijenke i makrofazi brže uzimaju kolesterol iz VLDL-a osoba sa šećernom bolešću u usporedbi s drugim osobama, vjerojatno zbog veće količine apolipoproteina E u lipoproteinima osoba sa šećernom bolešću. Loše regulirana šećerna bolest dovodi do povišenja vrijednosti triglicerida i kolesterola, VLDL-a, LDL-a i sniženja HDL-a. Poremećaji metabolizma masti češći su u tipu 2 šećerne bolesti (1, 21 - 26).

Pretilost abdominalnog tipa uzrokovana je kompleksnim regulatornim mehanizmima ekstrinzičnih (simpatičko-parasimpatičkih) i intrinzičnih (enterični živčani sustav i parakrina sekrecija) čimbenika koji povezuju probleme šećerne bolesti i ateroskleroze. Tjelesna neaktivnost je čimbenik koji povezuje šećernu bolest i aterosklozu sniženjem razine HDL-a i povišenjem inzulinske rezistencije, arterijska hipertenzija oštećenjem endotela i utjecajem na razvoj kasnih komplikacija šećerne bolesti, a pušenje mikrotrombozom krvnih žila, smanjenjem razine HDL-a i otežanim prijenosom kisika u osoba sa šećernom bolešću. Psihološki profil osobe, na prvome mjestu nesigurnost i stres, navode se kao rizični činioci u nastanku ateroskleroze, arterijske hipertenzije i koronarne bolesti srca te činioci koji utječu na motivaciju za liječenje osobe sa šećernom bolešću (21, 25, 27 - 31).

U osoba sa šećernom bolešću postoji endotelna disfunkcija u smislu oštećene vazodilatacije ovisne o endotelu kao prvi znak poremećaja makrocirkulacije, a vjerojatno je i brža inaktivacija i degradacija vazodilatatora dušičnog oksida slobodnim radikalima. U tih osoba postoji i prokoagulantno stanje zbog promjena trombocita (izražavanja agregacija i otpuštanje sadržaja alfa-granula, uključujući tromboglobulin i trombocitni faktor, pojačana sinteza tromboksana A2 i vezanje fibrinogena na povećani broj receptora glikoproteina IIb/IIIa) te abnormalnosti koagulacije i fibrinolize (povećana koncentracija fibrinogena u plazmi s oštećenom fibrinolitičkom aktivnošću, povišena koncentracija inhibitora tkivnog aktivatora plazminogena, relativni deficit proteina C) (1, 33, 34, 35).

U osoba sa šećernom bolešću i razvijenom aterosklerozom česti su koronarna bolest srca i moždani udar. Nijema ishemijska i infarkt miokarda javljaju se znatno učestalije u ovih bolesnika dovodeći do češćeg neprepoznavanja infarkta miokarda u odnosu na ostalu populaciju. Uvijek je suspektna pojava naglog popuštanja lijevog srca u tih bolesnika. Ostali simptomi ateroskleroze u osoba sa šećernom bolešću mogu biti intermitentne klaudikacije i organska impotencija u muškaraca. Rijetka ishemijska

Tablica 9. Ciljne razine lipida u osoba sa šećernom bolešću

	LDL kolesterol	Trigliceridi
National Cholesterol Education Program	≤ 2,6 mmol/L	< 2,3 mmol/L
European Atherosclerosis Society	≤ 3,5 mmol/L	< 2,3 mmol/L

lezija je ograničeni infarkt mišića koji uzrokuje bolnu leziju, ali ne i gangrenu i može biti zamijenjen apscesom (1, 36).

Regulacija glikemije ima pozitivan utjecaj na zaustavljanje ili usporenje razvoja mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti kod inzulino-zavisnih bolesnika, dok to djelovanje još nije sa sigurnošću dokazano na usporenje ateroskleroze i njezinih komplikacija. Hiperlipoproteinemija u osoba sa šećernom bolešću liječi se uz stalno praćenje serumskih lipida, reguliranjem glikemije, dijetom sa smanjenjem ili bez masnoća, smanjenjem tjelesne težine u pretilih, provođenjem tjelovježbe, a ako to nije dovoljno, i medikamentnom terapijom. Ciljne razine lipida u osoba sa šećernom bolesti opisane su na tablici 9. Uz razvoj komplikacija šećerne bolesti, napose bubrežnih tolerira se niža razina krvnog tlaka i prije se uvodi medikamentna terapija. Pušenje svakako treba prekinuti neovisno o životnoj dobi (10, 28, 31, 37, 38).

Zaključak

Aterosklerotske promjene osoba sa šećernom bolešću proširenije su i javljaju se prije nego u općoj populaciji. Šećerna bolest je, uz ostale rizične čimbenike, izraziti rizični čimbenik u nastanku aterosklerotskog plaka. Jednom razvijena ateroskleroza važan je dodatni čimbenik pogoršanja kasnih komplikacija šećerne bolesti. Navedena međusobna tendencija potenciranja promjena uzrokuje povećani morbiditet i mortalitet osoba sa šećernom bolesti i aterosklerozom.

Zajedničke rizične čimbenike šećerne bolesti i ateroskleroze obilježavaju neke specifičnosti koje potenciraju njihovo štetno djelovanje. Klinička slika bolesti tih osoba također ima specifičnosti koje je potrebno rano prepoznati. U prevenciji i liječenju nužno je prepoznavanje rizičnih čimbenika i njihovo dinamičko praćenje, a rezultati su to bolji što je bolja motiviranost bolesnika, češće provođenje samokontrole i samozbrinjavanja i raniji početak liječenja.

Literatura

1. FOSTER DW. Diabetes Mellitus. U: Fauci AS et al., ur. Harrison's Internal Medicine, New York: McGraw-Hill Health Professions Division, 1998; 2060-80.
2. METELKO Ž, GRANIĆ M, ŠKRABALO Z. Šećerna bolest. U: Vrhovac B, Bakran I, Granić M, Jakšić B, Labar B, Vucelić B, ur. Interna medicina, Zagreb: Naprijed, 1997; 1365-94.
3. FRERCKS HJ. Glukosestoffwechsel. U: Braun J, Dormann A, ur. Klinik leitfaden Innere Medizin, Lübeck: Gustav Fischer Verlag, 1996; 434-44.
4. METELKO Ž, ŠESTAN-CRNEK S, BABIĆ Z, ROGLIĆ G, PAVLIĆ-RENAR I, GRANIĆ M, ŠKRABALO Z. Nacionalna organizacija zdravstvene zaštite dijabetičkih bolesnika "Hrvatski model". Liječ Vjesn 1996; 1-2:1-10.
5. PAVLIĆ-RENAR I, BOŽIKOV V, METELKO Ž. Šećerna bolest - standardi racionalne dijagnostike, praćenja i liječenja. Zagreb:Pliva, 1994.
6. European IDDM Policy Group. Consensus Guidelines for the Management of Insulin-dependent (Type I) Diabetes, 1993.
7. European NIDDM Policy Group. Desktop Guide for the Management of Noninsulin-dependent Diabetes Mellitus (NIDDM), 1994.
8. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Update. DCCT Research Group. Diabetes Care 1990; 13(4):427-33.
9. REINER Ž. Ateroskleroza. U: Vrhovac B, Bakran I, Granić M, Jakšić B, Labar B, Vucelić B, ur. Interna medicina, Zagreb: Naprijed, 1997; 718-24.
10. PETER LIBBY. Vascular Disease. U: Fauci AS et al., ur. Harrison's Internal Medicine, New York: McGraw-Hill Health Professions Division, 1998;1345-52.
11. BRAUN J, STIERLE U. HERZ. U: Braun J, Dormann A, ur. Klinik leitfaden Innere Medizin, Lübeck: Gustav Fischer Verlag, 1996:116-83.
12. HUMPHRIES SE, GALTON D, NICHOLLS P. Genetic Testing for Familial Hypercholesterolaemia - Practical and Ethical Issues. Qjm-Mon J of the Ass Phy. 1997; 90:169-81.
13. LIEN WP, LAI LP, CHEN JJ, HWANG JJ, LIN LJ, LEI MH, HUANG PJ, TSAI ES. A Retrospective Hospital-Based Study of Coronary Risk Factors in Taiwan-Analysis of Patients with Established Diagnoses. Jap Heart J 1998; 39: 435-44.
14. SACKS FM i dr.: Rationale et Design of a Secondary Prevention Trial of Lowering Normal Plasma Cholesterol Levels After Acute Myocardial Infarction: The Cholesterol and Recurrent Events Trial (CARE). Am J Cardiol 1991; 68: 1436-46.
15. HAFFNER SM. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Subgroup Analysis of Diabetic Subjects: Implications for the Prevention of Coronary Heart Disease. Diabets Care 1997; 20: 469-71.
16. BROWN BG et al: Lipid Lowering and Plaque Regression. New Insights into Prevention of Plaque Disruption and Clinical Events in Coronary Disease. Circulation 1993; 87: 1781-91.
17. KANNEL W, McGEE D. Diabetes and Cardiovascular Risk Factors: The Framingham Study. Circulation 1979; 59:8.
18. STAMLER J, VACCARO O, NEATON JD, WENTWORTH D. Diabetes, Other Risk Factors, and 12-yr Cardiovascular Mortality for Men Screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1985; 8:65.
19. WALLER B, PALUMBO P, ROBERTS W. Status of the Coronary Arteries at Necropsy in Diabetes Mellitus with Onset after Age 30 Years. Am J Med 1980; 69: 498.
20. STEIN B, WEINTRAUB W, KING S. Influence of Diabetes Mellitus on Early and Late Outcome after Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. Circulation 1995; 91:971.
21. METELKO Ž, PAVLIĆ-RENAR I. Šećerna bolest i ateroskleroza. Medix 1999; 27/28. 73-6.
22. SIEGEL RD, CUPPLES A, SCHAEFER EJ, WILSON PW. Lipoproteins, Apolipoproteins. and Low-Density Lipoprotein Size among Diabetics in the Framingham Offspring Study. Metabolism 1996; 13: 153.
23. HAFFNER SM. Lipoprotein (a) and Diabetes. An Update. Diabetes Care 1993; 16: 835-40.
24. BETTERIDGE DJ. Lipid Disorders in Diabetes Mellitus. U: Pickup J, Williams G, ur: Textbook of Diabetes. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science, 1997: 55.1-55.31.
25. KRAMERGUTH A et al. Structural and Compositional Modifications of Diabetic Low-Density Lipoproteins Influence Their Receptor-Mediated Uptake by Hepatocytes. Eur J Clin Inv 1997; 27: 460-8.
26. REINER Ž, SUČIĆ M. Poremećaji metabolizma libida. U: Vrhovac B, Bakran I, Granić M, Jakšić B, Labar B, Vucelić B, ur. Interna medicina, Zagreb: Naprijed, 1997; 1422-30.
27. HANSEN MB, DRESNER LS, WAIT RB. Profile of Neurohumoral Agents on Mesenteric and Intestinal Blood Flow in Health and Disease. Phys Res 1998; 47: 307-27.
28. TURNER RC. The UK Prospective Diabetes Study. Diabetes Care 1998; 21 (Suppl 3): C35-C38.
29. STEPTOE A. Psychological Factors and Cardiovascular Disease. Curr Op Psych 1998; 11: 655-60.
30. AGEWALL S, WIKSTRAND J, DAHLÖF C, FAGERBERG B. Negative Feelings (Discontent) Predict Progress of Intima-Media Thickness of the Common Carotid Artery in Treated Hypertensive Men at High Cardiovascular Risk. Am J Hypert 1996; 9: 545-50.
31. METELKO Ž, PAVLIĆ-RENAR I, ROČIĆ B, PRAŠEK M, ROGIĆ M, PROFOZIĆ V, ROGLIĆ G. Dijagnostika i liječenje inzulin-neovisnog oblika šećerne bolesti. Medicus 1997; 6: 157-75.
32. WINOCOUR P. Platelet Abnormalities in Diabetes Mellitus. Diabetes 1992; 41:26.
33. DAVI G, CATALANO I, AVERNA M, et al. Thromboxane Biosynthesis and Platelet Function i Typ 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med 1990; 322:1769-74.
34. ROSOVE M, HARRISON F, HARRWIG M. Plasma B-thromboglobulin, Platelet Factor 4, Fibrinopeptide A, and Other Hemostatic Functions during Improved Short-Term Glycemic Control in Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1998;47:174.
35. BADAWI H, EL-SAWY M, MIKHAIL M, et al. Platelets, Coagulation, and Fibrinolysis in Diabetic and Non-Diabetic Patients with Quiescent Coronary Heart Disease. Angiology 1970; 21:511-9.
36. NIAKAN E, HARATI Y , ROLAK L, et al. Silent Myocardial Infarction and Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. Arch Intern Med 1986; 146:2229-30.
37. Expert Panel of Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel II). JAMA 1993; 269: 3015-23.
38. Recommendations of the European Atherosclerosis Society Prepared by the International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease: Prevention of Coronary Heart Disease: Scientific Background and New Clinical Guidelines. Nutr Metab Cardiovasc Dis 1992; 2: 113-56.