

Прим. др Мирјана Липчевић

Дом здравља Вождовац, Београд

Утицај хипергликемије на ендотелну дисфункцију и развој позних компликација дијабетес мелитуса

Кључне речи:

хипергликемија, ендотелна дисфункција, атеросклероза, макро и микроваскуларне компликације

Сажетак

Према дефиницији Светске здравствене организације (СЗО), атеросклероза је хронична, системска, дегенеративно - инфламаторно - пролиферативна болест, која се развија првенствено на артеријама великог и средњег калибра са предилекционом локализацијом на бифуркацијама артерија. Процес атеросклерозе је наша неминовност. Неозлеђени ендотел поседује тромборезистентну и вазодилаторну особину. Међутим, крвни судови код дијабетичара у просеку су 12 година старији у односу на здраве истог животног доба, а разлог за то су: хипергликемија, хиперинсулинемија и хиперлептинемија код гојазних, хипер и дислипидемија, артеријска хипертензија, повишен ниво фибриногена и мокраћне киселине. У стањима хипергликемије долази до гликозилације протеина, која је у почетку реверзибилна, али на крају долази до преласка Амадоријевих продуката у крајње продукте одмакле гликозилације - AGE (*Advanced Glycation End*), који представљају иреверзибилне спојеве, метаболички активне. У овом процесу се код дијабетичара у великој мери генеришу слободни радикали. Степен њихове продукције зависи од степена гликозилације, значи од хипергликемије. Слободни радикали су способни за даље независно егзистирање и моћни су оксиданси. Све ово доприноси развоју хипер и дислипопротеинемije, артеријске хипертензије и последице ендотелне дисфункције, са развојем атеросклерозе са њеним макро и микроваскуларним компликацијама на очном дну, срцу, периферним артеријама и нервима и бубрезима у оболелих од дијабетес мелитуса тип 1 или 2. Добра метаболичка контрола дијабетичара, која подразумева нормогликемију наташте и постпрандијалну хипергликемију $< 8 \text{ mmol/l}$, која се постиже променом животног стила, правилним одабиром и дозирањем пероралних антидијабетичких лекова и благовременим увођењем инсулинске терапије, свакако ће спречити или одложити појаву ендотелне дисфункције, атеросклерозе и њених последица.

Увод

Данас појам артериосклерозе подразумева три различите болести:

- атеросклерозу
- склерозу медије
- артериопатију – условљену хипертонијом

Према дефиницији СЗО, атеросклероза је хронична, системска, дегенеративно – инфламаторно – пролиферативна болест, која се првенствено развија на артеријама великог и средњег калибра с предилекционом локализацијом на бифуркацијама артерија. [1]

Процес атеросклерозе је наша неминовност. Са 85 година живота, код особа код којих није присутан ниједан фактор ризика (ФР), 65% коронарне артеријске циркулације прекривено је атероматозним плаковима; ако су пушачи, то се деси у 65. год., ако су истовремено и хипертоничари у 52. год., а уколико је присутна и шећерна болест то ће се десити већ у 42. години живота. [2].

Неозлеђени ендотел поседује тромборезистентну и вазодилаторну особину [3]. Међутим, крвни судови код дијабетичара су у просеку 12 година старији у односу на здраве истог животног доба.

Разлог за то су:

- Хипергликемија
- Хиперинсулинемија*
- Хиперлептинемича**
- Хипер и/или дислипидемија***
- Артеријска хипертензија***
- Повећан ниво фибриногена***
- Хиперурикемија

* Хиперинсулинемија код гојазних болесника са дијабетесом тип 2 ендемог је порекла и удружена је са хипергликемијом, а егзогена хиперинсулинемија присутна је код болесника са дијабетесом тип 1.

** Хиперлептинемича је присутна код гојазних са/без дијабетеса. *** Незадовољавајућа метаболичка контрола има за последицу хипер и/или дислипидемију, артеријску хипертензију и повишен ниво фибриногена.

Хиперурикемија, нарочито у склопу метаболичког синдрома, представља додатни ФР за кардиоваскуларне догађаје (КВД) код оболелих од дијабетеса.

Промене на крвним судовима доводе до хроничних компликација (микро и макроангиопатских), које зависе од дужине трајања дијабетеса и квалитета његове контроле. У појави компликација делује више штетних чинилаца, а доминантни су генетски и метаболички.

Генетска предиспозиција има значајну улогу у развоју компликација; 5% дијабетичара веома брзо развија компликације и када нису изложени дуготрајним и не тако високим гликемијама; 20% дијабетичара релативно добро толерише и значајну хипергликемију у дужем периоду, а остали болесници – 75% су различите осетљивости на хипергликемију (ови дијабетичари су наша циљна група).

Најкарактеристичније су промене на базалним мембранама малих крвних судова ретине, бубрежних, периферних нерва и капиларима скелетних мишића и срца.

Висок ризик за развој микро и макроангиопатских компликација имају дијабетичари код којих су повишени липиди и фибриноген у крви.

У развоју, нарочито микроангиопатских компликација, поред генетске предиспозиције доминантно место припада феноменима гликозилације протеина и експерсу слободних радикала.

Гликозилација протеина

Гликозилација протеина представља хемијски неензимски процес везивања алдехидне групе шећера на аминну групу беланчевина. Уколико је виша гликемија, овакво везивање је интензивније. Веза шећера и протеина у почетку је реверзибилна (Шифове базе). Уз сталну хипергликемију ова веза постаје много стабилнија, али и даље реверзибилна – Амадоријеви производи. Даљим хемијским променама, у условима хипергликемије, Амадоријеви производи се преводе у крајње производе одмакле гликозилације – AGE (*Advanced Glycation End*), који представљају иреверзибилне спојеве, метаболички активне. Макрофаги имају задатак да фагоцитишу AGE, али како су то иреверзибилни спојеви не могу их разградити и због тога макрофаги не могу да изврше основну функцију „чишћења”. Последица овако настале ситуације је развој микро и макроангиопатских компликација код дијабетичара и после постигнуте добре метаболичке контроле због хипергликемије која је пре тога дуго трајала. [4]

Слободни радикали

Овај појам подразумева присуство било ког атома, групе молекула или молекула са једним или више неспарених електрона у спољној орбити. Они лако реагују са готово свим биолошким молекулима, доводећи до оштећења читавог низа различитих ћелијских система и функција. Код дијабетичара слободни радикали се у великој мери генеришу у процесу преводње Амадоријевих производа у AGE. Степен њихове продукције зависи од степена гликозилације, значи од хипергликемије. Слободни радикали су способни за даље независно егзистирање и моћни су оксиданси.

Оксидацијом липида (нпр. LDL-а) под дејством слободних радикала, стварају се такође цитотоксични липидни пероксиди. Липидна пероксидација је најизраженији негативни феномен деловања слободних радикала: аутокаталитички, прогресијентан и иреверзибилан.

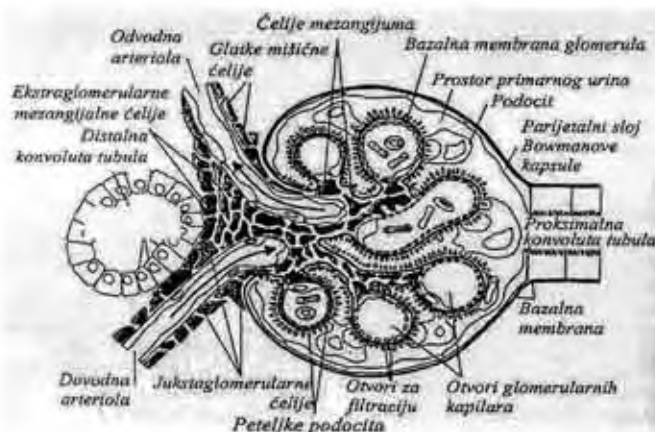
Уколико нису метаболички добро регулисани, дијабетичари се стално налазе у појачаном оксидативном стресу. AGE и слободни радикали, међусобно се условљавајући и потенцирајући, убрзавају атеросклерозу и доводе до макро и микроангиопатије.

Утицај гликозилације протеина на зид крвног суда

- Гликозирани протеини таложећи се у базалну мембрану (БМ) крвних судова доводе до њеног задебљања и повећане пропустљивости.

- Гликозилизација колагена БМ крвних судова смањује њену еластичност и повећава пропустљивост.
- AGE мењају јонско наелектрисање БМ крвних судова смањујући негативност њеног набоја, што доводи до лепљења серумских протеина (албумина) за БМ, повећања пермеабилности, екстравазације албумина. [4]

Наведене промене присутне су на свим артеријама, али најзначајније су на артеријама очног дна, срца, периферним артеријама, а ради бољег разумевања биће приказане на примеру бубрега – гломерула. [5]



Слика 1. Јукстагломеруларни апарат

Дијабетесна нефропатија среће се код 35-40% болесника са ДМ тип 1 и око 5% болесника са ДМ тип 2 и генетски је условљена.

Синдром дијабетесне нефропатије обухвата протинурију, хипертензију и прогресивну редукцију гломерулске филтрације са развојем реналне инсуфицијенције.

Структурне промене се огледају у задебљању БМ (гликозирани и наталожени протеини) и повећању масе мезангијума. Повећан интракапиларни притисак у гломерулу повећава филтрацију, а повећани притисак је последица повећаног протока крви кроз гломерул и нешто повећаног тонуса одводне артериоле, који у ствари одлучује о висини притиска у гломерулу. Протеини излазе у мезангијум стимулишући га на појачано стварање везивног ткива, што представља прву фазу гломерулосклерозе. Дебљина мезангијума корелише са променама гломерулске филтрације и појаве симптома и знакова дијабетесне нефропатије. Артеријски притисак прогресивно расте са оштећењем бубрега. Међусобни однос хипертензије и нефропатије заснован је на позитивној спрези са негативним исходом.

Код болесника са дијабетесном нефропатијом, лечење хипертензије има већи значај од лечења самог дијабетеса.

Проток крви кроз гломерул и филтрациони притисак регулише ангиотензин II делујући на доводну (*vas afferens*) и одводну (*vas eferens*) артериолу. ACE инхиби-

тори смањују протинурију релаксацијом тонуса одводне артериоле и ретроградним смањењем филтрационог притиска. Овај ефекат не зависи од системског деловања ACE инхибитора, а сличан učinak изазивају и код дијабетичара и без хипертензије. Код одмакле дијабетесне нефропатије (креатинин $\approx 250 \text{ mmol/l}$) потребно је дати ACE инхибитор са двоструком елиминацијом – фосиноприл, као и код болесника на дијализи због ризика од хиперкалијемije. [4,6]

Гликозилизација протеина на елементима у циркулацији доводи до: повећања процента HbA1c и доводи до ткивне хипоксије, скраћења века *Er* за 13%, смањује *активност* *ex* имуноглобулина, повећања адхезивности тромбоцита, повећања коагулабилности крви, дужег задржавања LDL холестерола у циркулацији и повећања нивоа фибриногена убрзавајући атерогенезу. [4]

Циљне вредности гликемије, гликозираног хемоглобина у пацијента с дијабетесом тип 1 [7]

	Задовољавајуће	Незадовољавајуће
HbA1c (%)	6,2 – 7,5	>7,5
Самоконтрола гликемије (mmol/l)		
препрандијално	5,1 – 6,5	>6,5
постпрандијално	7,6 – 9,0	>9,0
пред спавање	6,0 – 7,5	>7,5

Циљне вредности гликемије, гликозираног хемоглобина и нивоа липопротеина у пацијента с дијабетесом тип 2, дефинишу се према нивоу васкуларног ризика коме одговарају [7]

	Низак васкуларни ризик	Макроваскуларни ризик	Микроваскуларни ризик
HbA1c (%)	$\leq 6,5$	>6,5	>7,5
Самоконтрола гликемије (mmol/l)			
препрандијално	$\leq 5,5$	>5,5	>6,0
постпрандијално	<7,0	$\geq 7,5$	>9,0
Укупни холестерол mmol/l	<4,8	4,8 – 6,0	>6,0
LDL холестерол mmol/l	<3,0	3,0 – 4,0	>4,0
HDL холестерол mmol/l	>1,2	1,0 – 1,2	<1,0
Триглицериди mmol/l	<1,7	1,7 – 2,2	>2,2

У терапији сваког пацијента с дијабетесом тип 2, неопходно је дефинисати индивидуалне циљне вредности нивоа артеријског притиска у складу с препоруком да постоји низак васкуларни ризик када је ниво артеријског притиска $<130/80 \text{ mmHg}$. [7]

Хиперлипипротенијемја (HLP) чини саставни део клиничке слике ДМ.

Код метаболички нерегулисаних ДМ тип 1 постоји у више од 70% случајева, нарочито тип IV (повећан ниво ендогених триглицерида) и тип V (повећан ниво и егзогених и ендогених триглицерида), док у тешкој кетоацидози може настати и тип I (повећан ниво само егзогених триглицерида). И код особа са ДМ тип 2 HLP се јавља у више од 50% оболелих. Присутан је тип IV и IIb (хиперхолестеролемија удружена са умереном хипертриглицеридемијом).

У стањима хипергликемије и у ДМ тип 1 и тип 2 смањена је елиминација LDL због смањеног броја рецептора, гликозилације протеинског дела LDL, а истовремено су снижене вредности HDL, вероватно због повећане разградње.

Хипертриглицеридемија VLDL се јавља када постоји дефицит инсулина у дужем периоду или када постоји инсулинска резистенција. Последица је дефектне активности липопротеинске липазе, што може бити индикација за интермитентну терапију инсулином. [4]

Повећане вредности триглицерида често су удружене са повећаним вредностима холестерола и смањеним вредностима HDL, али је нејасно који ниво триглицерида је независан фактор ризика за коронарну болест. [3]

Ниво липопротеина а (Lpa) повећан је код метаболички нерегулисаних дијабетичара, а због сличности грађе са плазминогеном повећава стварање инхибитора активације плазминогена (PAI) спречавајући дејство плазминогена на тромбозу, што је посебно изражено у дијабетесној нефропатији. Повећање нивоа Lpa може делимично да објасни повећану појаву коронарне болести код болесника са дијабетесном нефропатијом. [4]

Пушење дувана је водећи ФР за коронарну болест, нарочито код дијабетичара, јер: убрзава оксидацију LDL; повећава адхезију тромбоцита; изазива коронарну вазоконстрикцију узроковану никотином; доводи до хипоксемије узроковане инхалацијом угљен-моноксида. Придобити болесника да прекине са пушењем дувана бар пре 65. године, вероватно је најефикаснији начин за лекара да превенира клиничке последице атеросклерозе. [3] Поред наведених ФР, гојазност, физичка неактивност, хронична изложеност стресу, неодмерено коришћење алкохола, узрок су чешће појаве инфаркта миокарда код младих мушкараца у Србији. [12]

Чувени амерички кардиолог Paul Dudley White је још 1970. године рекао „да срчано обољење пре животног доба од 80. године није моћ природе или воља Бога, већ наша грешка“, подразумевајући под „наша грешка“ и лекаре и болеснике, и друштво у целини. [8] У тренутку постављања дијагнозе, ДМ тип 2 је еквивалент неком од кардиоваскуларних догађаја, нпр. инфаркту миокарда [9].

Резултати Мултицентричне студије преваленције фактора ризика и хроничних обољења (МЦС), спроведене у Србији у периоду 1994-1995. године на 14,801 испитанику, потврђују високу заступљеност ФР. Дијабетес мелитус имало је 4,86%, а хипергликемију 7,27% испитаника, због чега је рано постављање дијагнозе ДМ и доследно лечење од необичне важности. [13].

Закључак

Рано откривање болести и добра метаболичка контрола дијабетичара, која подразумева нормогликемију наташте и постпрандијалну хипергликемију $< 8 \text{ mmol/l}$, која се постиже променом животног стила, правилним одабиром и дозирањем пероралних антидијабетичких лекова и благовременим увођењем инсулинске терапије, свакако ће спречити или одложити појаву ендотелне дисфункције, атеросклерозе и њених последица.

Предлог мера

Примарна превенција и рано откривање дијабетес мелитуса. [13]

Добра контрола дијабетеса.

Едукација оболелих од дијабетеса о значају самоконтроле:

- добра метаболичка контрола дијабетеса, уз посебан осврт на праћење постпрандијалне хипергликемије,
- рационална исхрана,
- физичка активност,
- антистресогено понашање,
- избегавање штетних навика: пушења дувана и неодмереног коришћења алкохола,
- правилна употреба препоручених лекова.

Антидијабетици

Инсулин. Препоручује се интензивирани терапија хуманим инсулинима или њиховим аналозима код ДМ тип 1.

Перорални антидијабетици

Стимулација инсулинске секреције: деривати сулфонилуреје I, II, III генерације (нежелени ефекти, пре свега гојазност, дозису зависни), деривати несулфонилуреје: Repaglinid или Nateglinid.

Стимулација инсулинске сензитивности: Biguanidini и Tiazolidindioni.

Инхибиција ајсорпције глуконе: Инхибитори алфа-глукозидазе. Веома је важно интермитентно давање инсулина код оболелих од ДМ тип 2 у ванредним ситуацијама као што су инфекција, хируршка интервенција, стрес... Правовремено увођење инсулина код оболелих од ДМ тип 2 уколико се појави секундарни неуспех пероралне терапије антидијабетесом, најбоље превенира развој позних компликација. Почине се са једном вечерњом дозом 0,1-0,3 i.j./kg tt, оптимално 16 i.j. дугodelујућег инсулина да спречи ноћну продукцију глуконе у јетри, а преко дана се дају перорални антидијабетици како би спречили постпрандијалну хипергликемију. [4] Уколико се уводи више дневних доза инсулина, треба размишљати о укидању пероралних антидијабетика. [7]

Антихипертензиви (антагонисти калцијума, ACE инхибитори, диуретици, дипиридамола, нитрати). Доводећи до повећане продукције простаглицина успоравају процес атеросклерозе, ACE су кардиопротективни, нефропротективни, смањују таложње гликозираних протеина

на БМ делујући вазопротективно, имају вазодилаторно дејство на периферији. [3, 10]

Хиполипидемици. Пре започињања терапије хиполипидемицима увек прво проверити да ли се дијабетичар придржавао препоручене немедикаментне и медикаментне терапије; уколико јесте, користе се *Statini* или *Fibrati*, према врсти *HLP* и/или *DLP* уз исхрану сиромашну мастима, рестрикцију концентрованих угљених хидрата и физичку активност. [9,11]

Ацетилсалицилна киселина. Успорава агрегацију тромбоцита, успорава стварање микроанеуризми на очном дну, потенцира дејство пероралних антидијабетика.

Антиоксиданси. Исхрана богата свежим поврћем и ограничено воћем; витамини *C*, *E*, *Se*; екстракт гинкгобиlobe, карведилол.

Пентоксифилин. Успорава агрегацију тромбоцита, повећава флексибилност еритроцита [4,7].

Prim. dr Mirjana Lapcevic

Vozdovac Health Center, Belgrade

Impact of Hyperglycemia on Endothelial Dysfunction and Development of Late Complications in Diabetes Mellitus

Key words

hyperglycemia,
endothelial dysfunction,
atherosclerosis,
macrovascular complications,
microvascular complications

Abstract

According to the WHO definition, atherosclerosis is a chronic, systemic, degenerative, inflammatory, proliferative disease, developing primarily in the large and medium sized arteries with the preferred localization at the arterial bifurcations. Atherosclerosis is an inevitable process. An intact endothelium is characterized by thromboresistance and vasodilation. However, blood vessels in diabetics, compared to healthy persons of the same age appear twelve years older, due to the following reasons: hyperglycemia, hyperinsulinemia and hyperleptinemia in the obese, hyper- and dyslipidemia, arterial hypertension, elevated fibrinogen and uric acid levels. Hyperglycemia, causes glycation of proteins, initially reversible, but eventually Amadori products are transformed into the advanced glycation end-products (AGEs), representing irreversible, metabolically active bonds. In diabetics, this process involves extensive generation of free radicals. Level of their production depends on the glycation level, i.e. hyperglycemia. Free radicals are capable of further independent existence, and are potent oxidants. All this contributes to the development of hyper- and dyslipoproteinemia, arterial hypertension and subsequent endothelial dysfunction coupled with atherosclerosis with its macro- and microvascular complications of the ocular fundus, heart, peripheral arteries and nerves, as well as in kidneys in type 1 or 2 diabetes mellitus sufferers. Efficient metabolic control of diabetics, implying preprandial normoglycemia and postprandial hyperglycemia below 8 mmol/l, enabled by life style changes, an appropriate choice and dose of peroral antidiabetic drugs, and timely introduction of insulin therapy, will undoubtedly prevent or delay the occurrence of the endothelial dysfunction, atherosclerosis and its aftereffects.

Литература

1. Велимировић Д. *Атеросклероза - морфогенеза*. У: Атеросклероза: фактори ризика, патогенеза, терапија, превенција, са међународно прихваћеним препорукама за превенцију атеросклерозе. Београд, 2005.
2. Grundy SM. *Cholesterol and coronary heart disease - a new era*. JAMA 1986; 256(20):2849-58.
3. Драган Ђ. *Епидемиологија, фактори ризика и глобално утицаје интервенције*. У: Атеросклероза: фактори ризика, патогенеза, терапија, превенција, са међународно прихваћеним препорукама за превенцију атеросклерозе. Београд, 2005.
4. Лапчевић М., Иванковић Д., Илић Д., Жигић Д. *Дијабетес мелитус у раду породичног лекара*. Друго измењено и допуњено издање. Секција опште медицине СЛД, Београд, 2004.
5. Лапчевић М., Жигић Д., Иванковић Д. *Артеријска хипертензија у раду породичног лекара*. Друго измењено и допуњено издање. Секција опште медицине СЛД, Београд, 2004.
6. Димковић Н., Ђорђевић Т., Поповић Ј. и сар. *Хиперкалијемија код болесника са хипертензијом који се лече хемодијализом њаким примене еналаприла и фосиноприла*. Српски архив за целокупно лекарство. 2006;134 (1-2):44-49.
7. Лалић Н. и сар. *Дијабетес мелитус, национални водич клиничке праксе*. Национални комитет за израду Водича клиничке праксе, Радна група за дијабетес. Београд, 2002.
8. Остојић М. и сар. ПДКП, 2002.
9. Замаклар М. и сар. *Оксидативни LDL и липиди као фактори ризика за исхемијску болест срца код оболелих од дијабетес мелитуса тип 2*. Војносанитетски преглед. Београд, 2005;62(7-8):529-37.
10. Тасић И. и сар. *Ефекат фосиноприла на прогресију асимптоматске каротидне атеросклерозе и хипертрофију леве коморе код болесника с хипертензијом*. Српски архив за целокупно лекарство. 2006; 134(3-4): 106-14.
11. Читлучанин Ђ. Трифуновић-Балановић Д., Јаковљевић М. *Дислипидемије*. У: Водич добре праксе у раду опште медицине - породичне медицине, део I, Дане Жигић (ед.). Секција опште медицине СЛД, Београд, 2004.
12. Лапчевић М., Косић Д. *Бол у грудима у раду опште медицине*. Општа медицина 2003; 9(3-4):129-38.
13. Константиновић Д., Жигић Д. *Мултицентрична студија преваленције фактора ризика и хроничних обољења (МЦС)*. Општа медицина, 1996;2(2-3):83-127.