

POVEZANOST METABOLIČKIH PARAMETARA I VULNERABILNOSTI PLAKOVA NA KAROTIDNIM ARTERIJAMA KOD OSOBA OBOLELIH OD DIJABTES MELITUSA TIP 2

Muamer Suljić¹ i Aleksandar Jovanović²

Kod većine bolesnika sa tipom 2 dijabetesa, uporedo sa prisustvom poremećaja glikoregulacije postoje i poremećaji metabolizma lipida i povišen arterijski krvni pritisak koji predstavljaju snažne faktore rizika za razvoj kasnih, posebno makrovaskularnih komplikacija, a u čijoj osnovi je vulnerabilni aterosklerotski plak.

U ispitivanju je učestvovala 101 osoba (51 sa dijabetes melitusom tip 2-DMT2 i 50 zdravih ispitanika). Bolesnici su analizirani u odnosu na hiperlipoproteinemije, kao i prema prisustvu vulnerabilnog i nevulnerabilnog aterosklerotskog plaka. Podaci su obrađeni odgovarajućim statističkim metodama.

Hiperlipidemija je zastupljenija kod bolesnika sa DMT2 nego u kontrolnoj grupi ($p < 0.05$). Vrednosti holesterola u krvi bile su značajno više ($p < 0.05$) kod ispitanika sa DMT2 (5.74 ± 2.69 vs. 4.82 ± 1.11 mmol/L) kao i triglicerida (1.94 ± 2.2 vs. 1.14 ± 1.6 mmol/L) ($p < 0.001$). Srednje vrednosti glikemije u grupi ispitanika sa dijabetes melitusom tip 2 (10.54 ± 3.75 mmol/L) i u kontrolnoj grupi (4.53 ± 2.14 mmol/L) značajno su različite ($p < 0.001$). Vrednosti glikoziliranog hemoglobina HbA1c su značajno veće u grupi ispitanika sa dijabetes melitusom ($9.30 \pm 2.26\%$) u odnosu na kontrolnu grupu ($4.98 \pm 0.05\%$). Srednje vrednosti kako sistolnog tako i dijastolnog krvnog pritiska bile su znatno više kod ispitanika sa DMT2 (149.55 ± 29.27 mmHg, odnosno 87.92 ± 17.58 mmHg) u odnosu na kontrolnu grupu (128.32 ± 25.77 mmHg, a srednji dijastolni pritisak 79.11 ± 9.51 mmHg). Plak je nađen kod 100% bolesnika sa dijabetesom, nasuprot 28.12% u kontrolnoj grupi. Vulnerabilni plak nađen je kod 47.06% DMT2 bolesnika i 6.25% kontrolnih. Analiza Mann-Whitney-jevim testom pokazuje da je učestalosti pojave plaka i vulnerabilnog plaka značajno veća kod DMT2 bolesnika ($p < 0.001$).

Hiperlipidemija, hipertenzija i dijabetes melitus tip 2 značajno su povezani sa aterosklerotskim promenama na krvnim sudovima. Ultrazvučno određivanje vulnerabilnosti plakova na karotidnim arterijama jedan je od značajnih kriterijuma za klasifikaciju bolesnika sa visokim rizikom za ishemijski moždani udar i pojavu DMT2. *Acta Medica Mediana* 2012;51(3):29-37.

Ključne reči: hiperlipidemija, hipertenzija, dijabetes melitus, plak, karotidne arterije

Zdravstveni centar Novi Pazar, Interno odeljenje, Novi Pazar¹
Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet u Kosovskoj Mitrovici,
Kosovska Mitrovica²

Kontakt: Muamer Suljić
ul. Hercegovacka br. 4
36300 Novi Pazar
E-mail: muamer_suljic@yahoo.com

Uvod

Dijabetes, pre svega tip 2, predstavlja globalni problem savremenog čoveka zbog izrazitog povećanja prevalencije, do pandemijskih razmera, ali i zbog vaskularnih komplikacija. Smatra se da preko 60% dijabetičara umire zbog kardiovaskularnih komplikacija a da je 2 do 4 puta veća smrtnost od infarkta miokarda i moždanih udara.(1)

U dijabetesu postoji sadejstvo više nezavisnih faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija. Neki faktori rizika se javljaju udruženo sa dijabetesom, drugi su i sami jedna od komplikacija dijabetesa a treći su posledica života i navika. Tradicionalni faktori rizika, kao što su dislipidemija, tj. visok nivo triglicerida i lipoproteina male gustine (LDL holesterol) a snižen nivo lipoproteina velike gustine (HDL holesterol), hipertenzija i gojaznost, ne mogu u potpunosti da objasne ekcesivni rizik za vaskularna oboljenja u dijabetesu, pa uloga "netradicionalnih" faktora rizika može biti izuzetno važna (insulinska rezistencija, disfunkcija endotela, hiperfibrinoliza, inflamacija, mikroalbuminurija). Jasno je da ne treba zaboraviti genetiku kao faktor rizika i način života (pušenje, fizička aktivnost). Takođe, treba spomenuti i neke biohemijske faktore koji su povišeni kod dijabetičara

i doprinose bržoj pojavi ateroskleroze ili su reaktanti akutne faze kao npr. CRP (C reaktivni protein), Interleukin 6, fibrinogen, TNF alfa (Tumor nekroza faktor), PAI 1 (Inhibitor aktivator plazminogena) (2,3). U poslednjih par godina pažnju privlači i Lp-PLA2 (Lipoprotein – pridružena fosfolipaza A2), koja ukazuje na inflamatorni proces u vaskularnom koritu.

Hiperlipidemije su jedan, a po nekima i najvažniji faktor rizika za nastanak ateroskleroze i vaskularnih oboljenja. Dosadašnja ispitivanja pokazuju ne samo kvantitativni (poremećaj u koncentraciji), već i kvalitativni (promenjen sastav) poremećaj lipida u tipu dva dijabetesa, pa se sve više koristi izraz dislipidemija. Dislipidemija se javlja kod 70-97% svih osoba koje boluju od dijabetesa. (4) Dislipidemije su naročito česte u tipu 2, bilo kao primarni, pridruženi poremećaj (u okviru metaboličkog sindroma), bilo kao sekundarna pojava, usled loše glikoregulacije. (5)

Povišen krvni pritisak (veci od 130/80mmHg) pogađa otprilike 60-70% osoba sa dijabetesom zavisno od godina zivota, gojaznosti i etničke pripadnosti. Hipertenzija je važna zbog toga što predstavlja glavni faktor rizika za vaskularna oboljenja, tj. komplikacije i što deluje sinergistički sa dijabetesom, odnosno hiperglikemijom. (6)

S obzirom da kod većine bolesnika sa tipom 2 dijabetesa, uporedo sa prisustvom poremećaja glikoregulacije postoje i poremećaji metabolizma lipoproteina i povišen arterijski pritisak, u savremenoj terapiji ove bolesti neophodno je sprovesti sveobuhvatni pristup, tj. dobru metaboličku kontrolu, u kojoj se istovremeno koriguju ne samo poremećaji glikoregulacije nego i poremećaji metabolizma lipoproteina i povišen arterijski pritisak. U tom smislu se i ciljne vrednosti glikemije, HbA1c i nivoi lipoproteina definišu prema nivou vaskularnog rizika kojem odgovaraju. Shodno ovome, vrednosti HbA1c jednako i manje od 6,5%, jutarnje glikemije jednako i manje 5,5mMol/l, ukupni holesterol manji od 4,8mMol/l a trigliceridi manji od 1,7mMol/l su vrednosti sa niskim vaskularnim rizikom za komplikacije. Bolesnici sa vrednostima iznad u riziku su za makrovaskularne i mikrovaskularne komplikacije. U skladu sa savremenim preporukama, vaskularni rizik za komplikacije postoji ako je arterijski pritisak preko 130/80mmHg. (7)

Morfološke karakteristike aterosklerotskog plaka

Osnovni patohistološki supstrat vaskularnih komplikacija kod bolesnika sa dijabetes melitusom je upravo aterosklerotski plak, te je zbog toga adekvatan tretman bolesnika sa vaskularnim oboljenjem uslovljen pravovremenom i preciznom dijagnostikom. Ultrazvučna dijagnostika je suverena među angiografskim metodama za procenu karotidnog aterosklerotskog plaka. Ona omogućava ne samo kvantitativnu analizu plaka (dužina, širina, debljina, stepen stenozne lumena), već i kvalitativnu analizu, odnosno građu plaka, površinu plaka, te

prisustvo apozicionog tromba. Plak se definiše kao intraluminalna fokalna prominjencija 1,4mm i više u dužini od 5mm i više. Kolor dopler pregledom na longitudinalnom presku utvrđuje se najpre lokalizacija plaka na karotidnim arterijama i dužina a na poprečnom presku položaj na zidu. Potom se procenjuje građa plaka na osnovu ultrazvučnog denziteta i ivica plaka, a na kraju stepen stenozne na osnovu maksimalne brzine u sistoli. Po ovom kvalitativnom scoring sistemu, plak može biti:

Tip 1: hipoehogen i homogen; odgovara lipidnom plaku,

Tip 2: hipoehogen u celini ali sa heterogenom distribucijom ehoa i više od 50% hipoehogenih elemenata; odgovara lipidno-fibroznom plaku,

Tip 3: hiperehogen u celini, ali sa heterogenom distribucijom ehoa i više od 50% hiperehogenih elemenata; odgovara fibrolipidnom plaku,

Tip 4: hiperehogen i homogen, odgovara fibroznom plaku,

Tip 5: kalcifikovani plak, koji sadrži akustičku senku.

Podela plakova koja ima klinčke implikacije je podela na vulnerabilne (komplikovane, nestabilne) i nevulnerabilne (nekomplikovane, stabilne). Vulnerabilni plakovi su oni kod kojih je egzulcerisana površina (ulceracija na mestima gde je došlo do odvajanja dela lipidnog plaka) ili postoji prizidna tromboza (hipoehoga struktura apozicionog tromba) ili hemoragija u plaku (anehogeno središte plaka). Takođe, hipoehogeni plak (lipidni) je vulnerabilan, može lako da rupturira kada sadržaj dospe u krv i deluje prokoagulantno, stvarajući tromb. Ovi plakovi su nestabilni i „opasni“ za pojavu cerebrovaskularne bolesti. (8,9)

Cilj

1. Odrediti razliku u prisustvu hiperlipidemije i hipertenzije između ispitanika sa dijabetes melitusom tip 2 i kontrolne grupe zdravih ispitanika.

2. Ispitati zavisnost hiperlipidemije, hipertenzije i vulnerabilnosti aterosklerotskog plaka.

3. Odrediti učestalost pojave vulnerabilnog plaka na karotidnim arterijama kod ispitanika sa dijabetes melitusom tip 2 u odnosu na zdrave ispitanike..

Materijal i metode

Prospektivnom studijom obrađen je ukupno 101 ispitanik, muškog i ženskog pola.

Svi ispitanici bili su podeljeni u dve ispitivane grupe:

I grupa - ispitanici sa manifestnim dijabetes melitusom tip 2 (n=51),

I grupa - kontrolna grupa zdravih ispitanika (n=50).

Posmatrano po polu, u I grupi je bilo 25 ispitanika muškog pola (49%) i 26 žena (51%). U II grupi bilo je 24 ispitanika muškog pola (48%) i 26 žena (52%).

Dijabetes melitus je dijagnostikovao na osnovu glikemije naše veće od 7mmol/l, verifikovane u najmanje dva navrata, odnosno na osnovu kliničke dokumentacije i OGTT-testa. Glikemija je određivana fotometrijski, po GOD-PAP metodi pri čemu su referentne vrednosti 3,6-6,1 mmol/l. Vrednosti glikoziliranog hemoglobina, HbA1c je određivan elektroforetski (Isolab tehnike) kao procenat ukupnog hemoglobina. Za standardne uzete su vrednosti 4.2-6.2 %

Ispitivanje vulnerabilnosti aterosklerotskog plaka karotidnih arterija vršeno je ultrazvučnom metodom na aparatima Toshiba Cori Vision Pro (Japan,2002.), na osnovu ehogenosti plaka, njegovog globalnog izgleda, homogenosti, dimenzija, regularnosti ivice i jasnoće fibrozne kape. Kriterijumi za vulnerabilni plak su: homogena hipoehogenost (lipidni plak), prizidna tromboza (hipoehogena struktura apozicionog tromba), hemoragija u plaku (anehogeno središte plaka) i egzulcerisana površina (ulceracija na mestima gde je došlo do odvajanja dela plaka).

Holesterol u plazmi je određivan kolorenzimom PAP metodom. Referentne vrednosti su

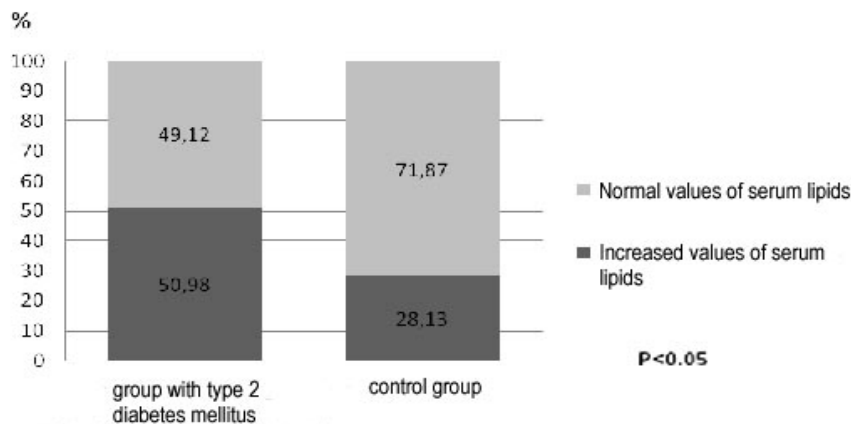
3.63-6.7mmol/l. Trigliceridi u plazmi su ispitivani kolorenzimskom ESPA – S metodom, pri čemu su za standardne vrednosti uzete 1.7-2.3mmol/l.

Vrednosti arterijskog krvnog pritiska dobijene su merenjem tenziometrom, prema standardnoj proceduri.

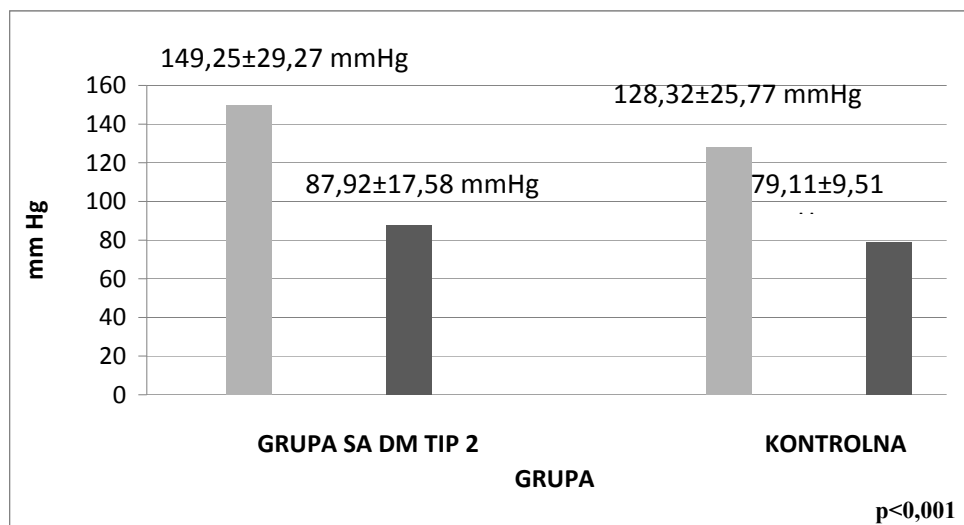
Raspodela ispitanika prema prisustvu pojedinih ispitivanih parametara – hiperlipoproteinemije, hipertenzije, kao i prema prisustvu vulnerabilnog i nevulnerabilnog aterosklerotskog plaka predstavljena je procentualno. Rezultati statističkog poređenja Studentovim T testom i Mann-Whitne-ovim testom prikazani su u okviru dijagrama. Rezultati korelacione analize predstavljeni su odgovarajućim tabelama, uz statističku značajnost korelacije.

Rezultati

Posmatrano po starosti ispitanika, prosečna starost bolesnika u grupi ispitanika sa dijabetes melitusom tip 2 bila je 62.42 ± 10.14 god., a u kontrolnoj grupi 57.63 ± 12.12 godina. Prosečna starost bolesnika u kontrolnoj i ispitivanoj grupi nisu se statistički značajno razlikovale ($p > 0.05$).



Slika 1. Raspodela prema prisustvu hiperlipoproteinemije u grupi ispitanika sa dijabetes melitusom tip 2 i kontrolnoj grupi



Slika 2. Srednje vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u grupi ispitanika sa dijabetes melitusom tip 2 i kontrolnoj grupi

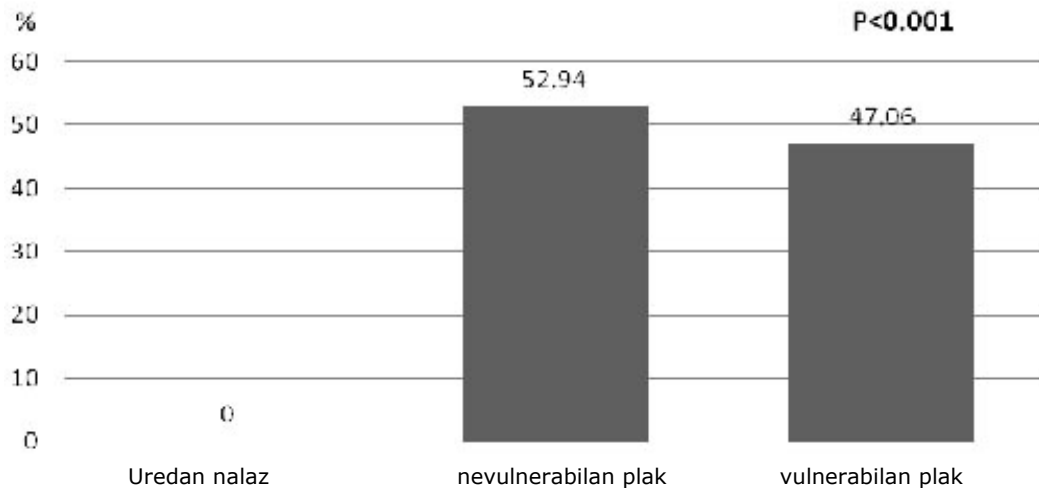


Figure 3. Raspodela prema prisustvu i vrsti plaka u grupi bolesnika sa dijabetes melitusom tip 2

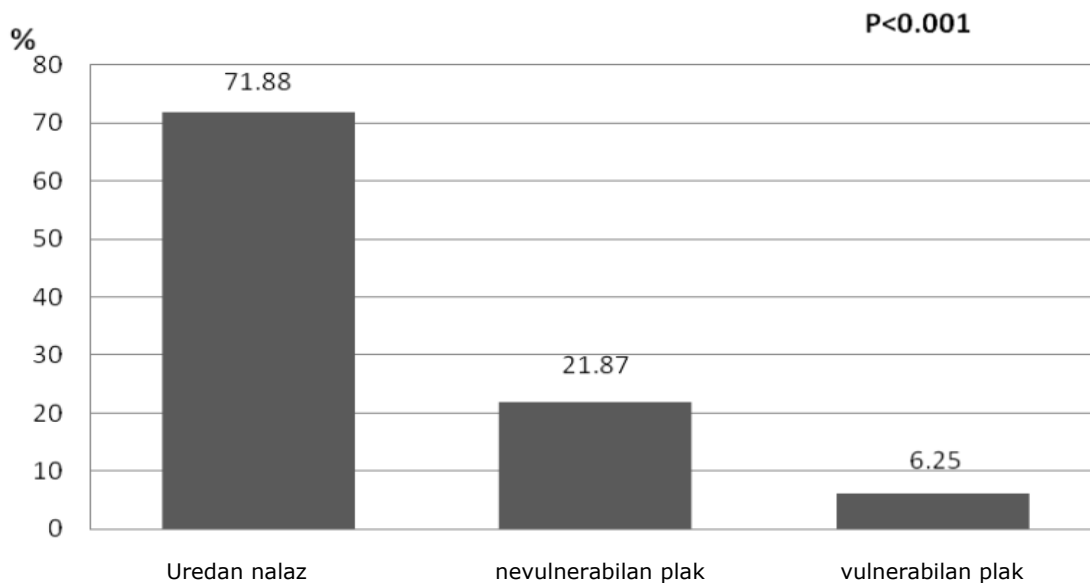


Figure 4. Raspodela prema prisustvu i vrsti plaka u kontrolnoj grupi

Tabela 1. Prikaz statistički značajne povezanosti vulnerabilnosti aterosklerotskog plaka sa relevantnim ispitivanim parametrima

	Spearmanov koeficijent korelacije	Statistička značajnost(p)
Životno doba	0,738	$p < 0,0001$
Prisustvo dijabetesa	0,709	$p < 0,0001$
Glikemija	0,692	$p < 0,0001$
HbA1C	0,651	$p < 0,0001$
Prisustvo hiperlipoproteinemije	0,164	$p < 0,01$
Prisustvo hipertenzije	0,477	$p < 0,0001$

Tabela 2. Prikaz statistički značajne povezanosti nivoa glikemije sa relevantnim ispitivanim parametrima

	Spearmanov koeficijent korelacije	Statistička značajnost(p)
Životno doba	0,988	$p < 0,0001$
Prisustvo hipertenzije	0,242	$p < 0,045$
Vulnerabilnost plaka	0,692	$p < 0,0001$

Tabela 3. Prikaz statistički značajne povezanosti prisustva hipertenzije sa relevantnim ispitivanim parametrima

	Spearmanov koeficijent korelacije	Statistička značajnost(p)
Životno doba	-0,386	p<0,001
Prisustvo dijabetesa	0,54	p<0,0001
Glikemija	0,242	p<0,045
HbA1C	0,292	p<0,007
Prisustvo hiperlipoproteinemije	0,279	p<0,006
Prisustvo hipertenzije	0,477	p<0,0001

Tabela 4. Statistically significant correlation between presence of hyperlipoproteinemia and relevant research parameters

	Spearmanov koeficijent korelacije	Statistička značajnost(p)
Životno doba	0,235	p<0,017
Prisustvo hipertenzije	0,279	p<0,006
Vulnerabilnost plaka	0,364	p<0,01

Tabela 5. Statistically significant correlation between presence of diabetes mellitus and relevant research parameters

	Spearmanov koeficijent korelacije	Statistička značajnost(p)
Age	0,565	p<0,0001
Prisustvo hiperlipoproteinemije	0,235	p<0,02
Prisustvo hipertenzije	0,54	p<0,0001
Vulnerabilnost plaka	0,709	p<0,0001

Srednje vrednosti glikemije u grupi ispitanika sa dijabetes melitusom tip 2 (10.54 ± 3.75 mmol/l) i u kontrolnoj grupi (4.53 ± 2.14 mmol/l) statistički se značajno razlikovala ($p < 0.001$). Analizi-čajući srednju vrednost glikoziliranog hemoglobina HbA1c, vidimo da su najveće vrednosti ovog laboratorijskog parametra u grupi ispitanika sa dijabetes melitusom ($9.30 \pm 2.26\%$) i u odnosu na kontrolnu grupu ($4.98 \pm 0.05\%$) razlika je statistički značajna. U ispitivanoj grupi 65% bolesnika bilo je na terapiji oralnim antidijabeticima a 35% na insulinskoj terapiji.

Hiperlipidemija, bez obzira na vrstu poremećaja, bila je daleko više zastupljena kod bolesnika sa dijabetes melitusom tip 2, nego u kontrolnoj grupi. Normalne vrednosti lipida u serumu registrovane su kod većine (71.87%) ispitanika u kontrolnoj grupi i kod manjine (49.12%) bolesnika sa dijabetesom. Poremećaji metabolizma lipida registrovani su kod 50.98% obolelih od tipa 2 dijabetes melitusa, kao i kod 28.13% u kontrolnoj grupi. Razlika, sudeći prema rezultatima Mann-Whitney-ovog testa raspodele prema prisustvu hiperlipidemije bila je statistički značajna ($p < 0.05$) (Slika br.1).

Vrednosti holesterola u krvi bile su statistički značajno više ($p < 0.05$) kod ispitanika sa dijabetes melitusom tip 2 (5.74 ± 2.69 u odnosu na 4.82 ± 1.11 mmol/l). Još je izraženija ($p < 0.001$) razlika u srednjem nivou triglicerida u krvi između ove dve grupe ispitanika (1.94 ± 2.2 u odnosu na 1.14 ± 1.6 mmol/l).

Na Slici 2 prikazane su srednje vrednosti sistolnog i dijastolnog arterijskog krvnog pritiska u grupi ispitanika sa dijabetes melitusom i u kontrolnoj grupi. Srednje vrednosti kako sistolnog tako i dijastolnog krvnog pritiska bile su znatno više kod ispitanika sa dijabetes melitusom tip 2 (149.55 ± 29.27 mmHg, odnosno 87.92 ± 17.58 mmHg) u odnosu na ispitanike u kontrolnoj grupi (srednji sistolni krvni pritisak 128.32 ± 25.77 mmHg, a srednji dijastolni krvni pritisak 79.11 ± 9.51 mmHg). Studentovim T-testom za male nezavisne uzorke dokazano je da je razlika kako u sistolnom tako i u dijastolnom arterijskom krvnom pritisku statistički veoma značajna, sa vrednošću $p < 0$. Plak je nađen u 100% bolesnika sa dijabetesom, nasuprot 28.12% bolesnika u kontrolnoj grupi. Vulnerabilni plak nađen je u 47.06% bolesnika u grupi sa dijabetesom tip 2 i 6.25% bolesnika u kontrolnoj grupi (Slika 3 i 4). Analiza Mann-Whitney-jevim testom pokazuje da je razlika u učestalosti pojave plaka i vulnerabilnosti plaka visoko statistički signifikantna ($p < 0.001$).

Vulnerabilnost aterosklerotskog plaka je značajno korelirala sa hiperlipidemijom, hipertenzijom i vrednostima glikemije (Tabela 1). Takođe, u Tabelama 2, 3 i 4 prikazana je statistički značajna povezanost između nivoa glikemije, prisustva hiperlipoproteinemije i hipertenzije sa vulnerabilnošću plakova na karotidnim arterijama. Na Tabeli 5 se vidi statistički značajna povezanost dijabetes melitusa sa vulnerabilnim plakovima.

Diskusija

Danas u svetu oko 200 miliona ljudi boluje od dijabetesa, a u našoj zemlji preko 500.000. Preko 90% svih obolelih čine oboleli od dijabetesa tip 2. Broj obolelih raste, dužina života se produžava, pa se povećava i učestalost kasnih komplikacija dijabetesa.

Iako je dislipidemija dobro poznat faktor rizika za aterosklerozu i ishemijsku bolest srca, tek su skorije studije sa statinima jasno ukazale da abnormalnost serumskih lipida povećavaju rizik od akutnog ishemijskog moždanog udara (AIMU). Kod dijabetičara se češće javljaju poremećaji lipidnog statusa u odnosu na opštu populaciju (povišeni trigliceridi, nizak HDL holesterol, visok LDL holesterol). Saznanja o pozitivnom uticaju sniženja holesterola na rizik od AIMU kod dijabetičara proistekla su, u većini slučajeva, iz studija sa bolesnicima koji imaju koronarnu bolest. Rezultati nedavne studije (Long Term Intervention With Pravastatin in Ischemic Disease Trial) sa oko 2000 bolesnika sa koronarnom bolešću, koji su imali DM ili intoleranciju glukoze, pokazali su da terapija statinima snižava rizik od kardiovaskularnih bolesti (KVB) i akutnog ishemijskog moždanog udara (AIMU). Velika HPS studija (Heart Protection Study) u kojoj je korišćen simvastatin za sniženje holesterola, dala je dokaze o efikasnosti ovog tretmana u prevenciji KVB i AIMU. Bolesnici sa KVB i ranijim AIMU bili su u velikom riziku od budućeg vaskularnog događaja i imali su najveću korist od uzimanja statina. U toku ove studije preporuka je da se statini koriste rutinski u primarnoj i sekundarnoj prevenciji AIMU kod dijabetičara, vbež obzira na inicijalne vrednosti holesterola. (10) Pozitivan uticaj statina prevazilazi njihovo hipolipidemijsko dejstvo, što se objašnjava nelipidnim protektivnim mehanizmima kao što su stabilizacija plaka, oporavak endotela, antiinflamatorni efekat.

I rezultati CARDS studije (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) govore u prilog efikasnosti statina u primarnoj prevenciji AIMU kod obolelih od DM. Oboljevanje od AIMU bilo je manje za 48% kod bolesnika koji su primali atorvastatin (10mg/dan) u odnosu na placebo grupu, kod ukupno 2838 bolesnika sa tipom 2 DM. (11)

ASCOT (Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) studija je pokazala da bolesnici sa visokim vrednostima krvnog pritiska a normalnim vrednostima holesterola imaju značajno poboljšanje pri terapiji atorvastatinom u dozi od 10mg na dan. Rezultati su pokazali da je i pre roka predviđenog za završetak studije grupa ispitanika koja je uzimala statin imala 36% redukciju srčanog i moždanog udara u odnosu na kontrolnu grupu. Takođe, pokazala je bolju prevenciju kardiovaskularnih događaja, smanjenje mortaliteta kod bolesnika sa regulisanim krvnim pritiskom. (12)

MIRACL (Effect of Atrovastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes) studija je pokazala da je rana primena atorvastatina u akutnom koronarnom sindromu smanjila incidencu neželjenih ishemijskih događaja i značajno redukovala, za 50%, pojavu moždanog infarkta. (13) ASAP (Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia) je prva studija koja je pokazala regresiju aterosklerotskih promena na karotidnim arterijama. (14).

Najnovija iskustva sa intravaskularnim ultrazvučnim pregledom koronarnih arterija pokazala su da je hipoehogeni, eholucentni, lipidni plak vulnerabilan, može lako da rupturira, kada ateromatozni sadržaj dospeva u krv, delujući odmah prokoagulantno, stvarajući tromb, okluziju koronarne arterije sa slikom akutnog infarkta miokarda. Ovi hipoehogeni, eholucentni plakovi, koji su nestabilni, viđaju se i imaju isti značaj i na karotidnim arterijama. (8) Utvrđena je korelacija između prisustva hipoehogenih (eholucentnih) plakova i ishemičnih promena na CT mozga. (15) Jedna longitudinalna, prospektivna studija je pokazala povezanost između hipoehogenih plakova i kasnije pojave ishemičnih moždanih udara, kod osoba koje su u vreme ultrazvučnog pregleda bile asimptomatske. Rezultati ove studije su pokazali da su hipoehogeni plakovi bili faktor rizika za pojavu moždanog udara istog stepena, kao što je karotidna stenozna od 50% ili više. (8) Neregulisani dijabetes i hipereholesterolemija najčešće koreliraju sa pojavom hipoehogenih plakova. Kvantitativna i kvalitativna analiza plaka treba da se završi procenom stabilnosti plaka. Nestabilan plak je potencijalno emboligen ili trombogen, te je direktno povezan sa mogućim ishemičnim poremećajima mozga. Neophodno je proceniti površinu plaka, koja može biti regularna (glatka), iregularna (neravna, ali kontinuirana) i egzulcerisana (ulcerisana, sa kraterastim udubljenjima na mestima sa kojih su se odvojili delovi lipidnog plaka). Regularna i iregularna površina viđaju se kod stabilnog, a egzulcerisana kod nestabilnog, odnosno vulnerabilnog plaka. (8,16)

U UKPDS studiji (United Kingdom Prospective Diabetes Study) 1148 bolesnika bilo je randomizirano da postigne ciljne vrednosti krvnog pritiska (144/82mmHg). Posle 9 godina, bolesnici sa nižim krvnim pritiskom postigli su za 37% redukciju kardiovaskularnih komplikacija uključujući i mikrovaskularne, šlog za 44% i srčanu insuficijenciju za 56%. Kasniji rezultati ove studije pokazali su da smanjenje sistolnog pritiska za 10mmHg redukuje za 13% mikrovaskularne komplikacije a za 11% infarkt miokarda. (17)

HOT studija (Hypertension Optimal Treatment) je pokazala da je pojava ishemijske bolesti srca i drugih vaskularnih komplikacija kod obolelih od dijabetesa bila za 50% redukovana ako je dijastolni pritisak bio ispod 80mmHg (18).

HOPE studija (Heart Outcomes Prevention Evaluation) je pokazala na velikom broju bolesnika lečenih ramiprilom smanjenje kardiovaskularnog mortaliteta za 37%, infarkta za 22%, a šloga za 33% (19). Rezultati do sada najveće svetske studije o hipertenziji-ALLHAT studije (Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to Prevent Heart Attack Trial) pokazala je značajno smanjenje morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika sa i bez dijabetesa sa smanjenjem hipertenzije, pri čemu je pokazala da nove grupe antihipertenzivnih lekova nisu bolje od diuretika (20).

Rezultati meta analize 38 studija koje si ispitivale incidencu i mortalitet zbog kardiovaskularnih oboljenja, pokazali su rizik za kardiovaskularna oboljenja raste za 36% kod bolesnika sa povišenim HbA1c. Takođe je pokazano da vrednosti glikemije naste i HbA1c pokazuju korelaciju sa pojavom fatalnog i nefatalnog moždanog udara (21). Mehanizmi putem kojih glikemijska kontrola u tipu 2 dijabetesa ubrzava pojavu ateroskleroze i kardiovaskularna događanja su kompleksni i međusobno se isprepliću. Hiperglikemija je uzrok disfunkcije endotela koji je važan faktor rizika za kardiovaskularna oboljenja u dijabetesu (22). Hiperglikemija indirektno povećava kardiovaskularni rizik povećavajući vrednost triglicerida, ukupnog holesterola i LDL-holesterola u serumu, ona je uzrok i glikacije lipoproteina koji postaju aterogeniji a takođe ubrzava oksidaciju lipoproteina, najvažnijem događaju u patogenezi ateroskleroze (23).

U IRAS studiji (Insulin Resistant Atherosclerosis Study) pokazano je da i CRP ne samo koreliše sa pojavom koronarne bolesti već i sa insulinskom senzitivnošću, intolerancijom glukoze, polom, starošću. Slični rezultati su dobijeni i za Interleukin 1 i Interleukin 6. Takođe i PAI 1 (Inhibitor aktivatora plazminogena 1) je povećan kod bolesnika sa tipom 2 dijabetesa.

Lp-PLA 2 (lipoprotein-pridružena fosfolipaza A2) je specifični enzim koji ukazuje na inflamatorni proces u vaskularnom koritu, nije indikator sistemske inflamacije. Radi se o proaterogenom enzimu koga proizvode makrofagi i limfociti. Prisutan je u dve forme: kao intracelularni i cirkulišući u plazmi. Vežan za LDL nalazi se u 80%. Lp-PLA2 ukazuje na prisustvo plakova sklonih rupturi i povišen je značajno kada dođe do rupture plaka. Mnoge epidemiološke studije su ukazale na udruženost povišenih vrednosti Lp-PLA2 i rizika od KVB. U ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) studiji, masa Lp-PLA2 bila je nezavisan prediktor rizika za koronarne događaje kod osoba sa vrednostima LDL ispod medijane (LDL-c 130mg/dl).

Zaključak

1. Hipertenzija i hiperlipidemija, bez obzira na vrstu poremećaja, bila je daleko više zastupljena kod bolesnika sa dijabetes melitusom tip 2 nego u kontrolnoj grupi.

2. Učestalost vulnerabilnih plakova je takođe značajno viša kod obolelih od dijabetes melitusa u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika.

3. Hiperlipidemija, hipertenzija, vrednosti glikemije u krvi i dužina trajanja dijabetesa značajno su korelirale sa prisustvom vulnerabilnosti aterosklerotskog plaka, takođe je i vulnerabilnost plakova na karotidnim arterijama bila u značajnoj korelaciji sa starošću, nivoom glikemije, prisustvom hiperlipoproteinemije i hipertenzije.

4. Dijabetes melitus tip 2 i parametri metaboličke kontrole značajno su povezani sa vulnerabilnim aterosklerotskim promenama na krvnim sudovima.

Literatura

1. Danaei G, Lawers C, Hoorn S, Murray C, Ezzati M. Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. *The Lancet* 2006; 368: 1651-9. [\[CrossRef\]](#)
2. Beckman J, Creager M, Libby P. Diabetes and Atherosclerosis: Epidemiology, pathophysiology, and Management. *JAMA* 2002; 287: 2570-81. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
3. Fonseca VA. Risk factors for coronary heart disease in diabetes. *Ann intern Med* 2000; 133: 154-6. [\[PubMed\]](#)
4. Laakso M. Lipids in type 2 diabetes. *Semin Vasc Med* 2002; 2(1): 59-66. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Carroll MD, Kit BK, Lacher DA, Shero ST, Mussolino ME. Trends in lipids and lipoproteins in US adults, 1988-2010. *JAMA* 2012; 308(15):1545-54. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
6. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 2001; 37:1053. [\[CrossRef\]](#)
7. Sadiya A. Nutritional therapy for the management of diabetic gastroparesis: clinical review. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012; 5: 329-35. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMedCentr\]](#)
8. Polak FJ. Carotid risk factors and carotid ultrasound. In: Alexandrov VA, editors. *Cerebrovascular ultrasound in stroke prevention and treatment*. 1st ed. Blackwell Publishing 2003. p. 141-61.
9. Tegeler HC. Carotid and vertebral duplex scanning in secondary stroke prevention and stenting. In: Alexandrov VA, editors. *Cardiovascular ultrasound in stroke prevention and treatment*. 1st ed. Blackwell Publishing 2003. p. 161-70.
10. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16. [\[CrossRef\]](#)
11. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96. [\[CrossRef\]](#)
12. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES Study). *The American Journal of Cardiology* 1998; 81: 582-7.
13. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: The MIRACL Study: A randomized, controlled trial. *JAMA* 2001; 285:1711-8. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *The Lancet* 2001; 357: 577-81. [\[CrossRef\]](#)
15. Geroulacos G, Ramaswami G, Nicolaidis A, James K, Labropoulos N, Belcaro G et al. Characterisation of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high-resolution real-time ultrasonography. *Br J Surg* 1993; 80(10): 1274-7. [\[CrossRef\]](#)
16. Zweibel JW. Ultrasound assessment of carotid plaque. In: Zwiebl JW, editor. *Introduction to vascular ultrasonography*. 4th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company 2004;
17. UKPDS Group: tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes; UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 703. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMedCentr\]](#)
18. Jönsson B, Hansson L, Ståhlhammar NO. Health economics in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study: costs and cost-effectiveness of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. *J Intern Med* 2003; 253(4): 472-80. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
19. HOPE Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE study and MICRO-HOPE. Substudy Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; 355: 253. [\[CrossRef\]](#)
20. The ALLHAT and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to ACE inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. *JAMA* 2002; 288: 2981-97. [\[CrossRef\]](#)
21. Prior JO, Quiñones MJ, Hernandez-Pampaloni M, Facta AD, Schindler TH, Sayre JW et al. Coronary circulatory dysfunction in insulin resistance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 111(18): 2291-8. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Kaplan M, Aviram M, Hayek T. Oxidative stress and macrophage foam cell formation during diabetes mellitus-induced atherogenesis: Role of insulin therapy. *Pharmacol Ther.* 2012; 136(2): 175-85. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Vlassara H. In: *Diabetes and Cardiovascular Disease*. 2001. pp. 81-102. [\[CrossRef\]](#)

RELATIONSHIPS BETWEEN METABOLIC PARAMETERS AND PLAQUE VULNERABILITY IN THE CAROTID ARTERIES IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

Muamer Suljić and Aleksandar Jovanović

In most patients with type 2 diabetes, along with the presence of disturbances of glycaemic control, there are disturbances of lipid metabolism and elevated blood pressure, which are strong risk factors for the development of late, especially macrovascular complications and whose base is the vulnerable atherosclerotic plaque.

This study included a total of 101 individuals (51 patients suffering from diabetes mellitus type 2-DMT2 and 50 healthy subjects). Distribution of respondents according to the presence of hyperlipoproteinaemia, vulnerable and invulnerable atherosclerotic plaque was done. The data were analyzed by appropriate statistical tests.

Hyperlipidaemia was more prevalent in patients with DMT2 than in the control ones ($p < 0.05$). Cholesterol levels were significantly higher ($p < 0.05$) in subjects with DMT2 (5.74 ± 2.69 vs. 4.82 ± 1.11 mmol/L) as well as triglycerides (1.94 ± 2.2 compared to 1.6 ± 1.14 mmol/L) ($p < 0.001$). Mean values of glucose in the group of subjects with diabetes mellitus type 2 (10.54 ± 3.75 mmol/L) and in the control group (4.53 ± 2.14 mmol/L) were significantly different ($p < 0.001$). Glycosylated hemoglobin HbA1c was significantly higher in patients with DMT2 ($9.30 \pm 2.26\%$) than control group ($4.98 \pm 0.05\%$). Mean values of both systolic and diastolic blood pressure were significantly higher in subjects with diabetes mellitus type 2 (149.55 ± 29.27 mmHg and 87.92 ± 17.58 mmHg) compared to those in the control group (mean systolic blood pressure of 128.32 ± 25.77 and mean diastolic blood pressure 79.11 ± 9.51 mmHg). Plaque was found in 100% of diabetic patients, as opposed to 28.12% of patients in the control group. Vulnerable plaque was found in 47.06% of patients in the group with type 2 diabetes and 6.25% in the control group. Analysis with the Mann-Whitney-test shows that the incidence of plaque and vulnerable plaque was significantly higher in DMT2 patients ($p < 0.001$).

Hyperlipidaemia, hypertension and type 2 diabetes mellitus are significantly associated with atherosclerotic changes in the blood vessels. Ultrasound determination of plaque vulnerability in the carotid arteries is one of the most important criteria for the classification of patients at high risk for ischemic stroke and development of DMT2. *Acta Medica Medianae 2012;51(3):29-37.*

Key words: hyperlipidaemia, hypertension, diabetes mellitus, plaque, carotid arteries