

**R. IVANČIĆ, V. GOLDNER, V. RUKAVINA,
F. CUSTOVIĆ I T. MIKLOUŠIĆ**

ULOGA LATENTNOG DIJABETESA U RAZVOJU KORONARNE SKLEROZE

Ako pogledamo statističke podatke o pobolu i pomoru u našem društvu, tada neće biti teško uočiti činjenicu da su bolesti kardiovaskularnog aparata kao uzročnici na vodećem mjestu. Samo je u Zagrebu od ukupnog pomora preko 40% bolesnika umrlo od kardiovaskularnih bolesti. Taj je postotak u nekim drugim našim gradovima još i viši, a posljednjih je godina k tome još i u stalnom porastu. Ne ulazimo ovdje u to: postoje li za to relativni ili apsolutni razlozi.

U mnogobrojnim kardiovaskularnim bolestima ističu se kao nosioci pomora samo neke grupe bolesti. To su u prvom redu grupa ateroskleroze i njezinih komplikacija, pa grupe reumatske groznice i povišenog krvnog tlaka, s propratnim komplikacijama i konačno relativno manja grupa tzv. kroničnog pulmonalnog srca. U ovim zadnjim trima grupama mnogo se terapijski unapređovalo, ali je zato problem aterosklerotskih komplikacija ostao i dalje ozbiljan i neriješen.

Tako se npr. u grupi reumatske groznice eradikacijom streptokokalnih infekcija i prevencijom recidiva znatno smanjio broj ne samo tih bolesnika nego i postotak eventualnih posljedica. Ako su pak te posljedice ipak prisutne, tada se može sudbina tih osoba ublažiti mnogobrojnim, katkada vrlo uspješnim medikamentnim ili kirurškim zahvatima. Može se sa sigurnošću tvrditi da je broj smrtnosti u toj grupi u posljednje vrijeme znatno smanjen. Isto tako u grupi arterijelne hipertenzije i kroničnog pulmonalnog srca sudbina bolesnika postaje sve bolja, zahvaljujući uočavanju nekih etioloških mehanizama i velikom broju aktivnih lijekova.

Međutim, to se ne može tvrditi za grupu aterosklerotskih komplikacija, kao što su npr. koronarni incidenti ili periferna obliterantna ateroskleroza sa trofičkim promjenama na ekstremitetima. Te su bolesti još uvijek vrlo česte, a imaju znatnu smrtnost.

Razlog leži u tome što je aterosklerotski proces, iako često maligna toka, ipak dugotrajan i prikriven, pa bolesnik bude tek onda zatečen kada se pojave znaci neke teške komplikacije, koja zahvaćeno tkivo ili organ ozbiljno oštećuje.

Tako npr. kada se akutni koronarni incidentat ispolji klinički, tada u visokom postotku dovodi do letalnog završetka, i to uglavnom prije nego što se može intervenirati. Tako npr. pri akutnom koronarnom infarktu u cca 50% slučajeva bolesnik umire neočekivanom, tzv. iznenadnom smrću, u samom početku napada ili u prvom satu, što je naravno prekratko vrijeme da bi se mogla organizirati i provesti terapijska intervencija. Pa čak i onda kada takav bolesnik doživi tu sretnu okolnost da mu se pruži organizirana pomoć, opet ovisi o nizu faktora, kao što su opseg i brzina razaranja u miokardu, otpornost organizma tj. kvaliteta preostalog miokarda i funkcija drugih vitalnih organa, o dispoziciji za komplikacije, pa konačno i o opremljenosti i stručnosti sredine u kojoj se pruža ugroženome pomoć. Liječnik može, na žalost, u tim časovima samo sprečavati ili suzbijati prisutne komplikacije, kao što su poremećaji ritma, razvoj šoka, zatajivanje srca, tromboembolički incidenti, da nabrojimo samo neke najvažnije koji mogu dovesti do egzitusa, ali ne može liječiti ni utjecati na osnovnu bolest.

Sigurno je da je dosad i u tome mnogo učinjeno, kako bi se smrtnost u klinici smanjila. Vjerojatno smo stigli blizu mogućeg optimuma, ali smrtnost je još uvijek, uprkos svemu tome, visoka. To je i razlog što je osnovni postulat u razmatranju toga problema: pronaći mogućnost djelotvorne prevencije, dakle pronaći mjere kako bi se barem onaj maligni oblik skleroze, koji brzim razvojem već i kod mladih osoba razvija teške posljedice, u manjoj progredijenci usporio ili ublažio, ili čak i spriječio.

Koliko god je etiopatogeneza aterosklerotskog procesa još umnogome nejasna, ipak se uočilo da postoje neki tzv. faktori rizika koji, ako su prisutni i izraženi, nesumnjivo ubrzavaju razvoj skleroze i pogoduju komplikacijama. Tako je poznato da se u te faktore svrstavaju u prvome redu genetski faktor, tj. kvaliteta tkiva, odnosno osjetljivost aterofila na određene nokse, zatim arterijelna hipertenzija, pa hiperlipoproteinemija, šećerna bolest, gojaznost itd., da navedemo samo one najvažnije.

Mi smo u našem Zavodu za bolesti srca i krvnih žila analizirali ulogu nekih od tih glavnih faktora rizika, i to u grupi oboljelih od infarkta miokarda, koji su ležali na Koronarnoj jedinici i u grupi bolesnika s obliterantnom aterosklerozom koji su bili liječeni na našem Odjelu za vaskularne bolesti, dakle u bolesnika kod kojih je aterosklerotski proces sigurno izražen i razvio već komplikaciju. Ta je analiza obuhvatila veći broj bolesnika, pa su podaci o tim ispitivanjima zbog bolje preglednosti prikazani na slijedećim tabelama. Obradeno je ukupno 228 bolesnika, od toga 168 s koronarnim infarktom a 60 s obliterantnom aterosklerozom. Analizirani su odnos

bolesti i životne dobi i spola, učestalost lipoproteinemija, arterijelne hipertenzije, debljine i dijabetesa odnosno poremećene sekrecije inzulina, u odnosu na komplikaciju.

Tabela 1. — Prikazan je odnos životne dobi i spola u obje grupe bolesnika.
KORONARNA SKLEROZA OBLITERANTNA SKLEROZA

Dob	M	Ž	UKUPNO	M	Ž	UKUPNO
IV	3	1	4	18		18
V	19	3	22	33		33
VI	21	12	33	8		8
VII	44	13	67		1	1
VIII	29	14	43			
IX	2	5	7			
X	1	1	2			
	119	49	168	59	1	60

Tabela 2. — Prikazuje učestalost hipertriglicidinemija (HTG, hiperholesterolemija (HH), klasifikaciju hiperlipoproteinemija po Fredricksonu, povišen krvni tlak (hip. art.) i debljinu (Obes) u obje grupe bolesnika.

			Klasifikacija po Fredricksonu								
	Kor.	HTG	HH	I	II	III	IV	V	Hip. art.	Obes	
	168	54	6	Ø	4	3	60		59	50	
	Obl.										
	60	26	11	Ø	2	1	49	1	Ø	Ø	
Ukupno	228	80	37	Ø	6	4	109	1	59	50	

Tabela 3. — Prikazana je učestalost pritajene i manifestne šećerne bolesti u obje grupe bolesnika.

Šećerna bolest

Kor.	Pritajena	Manifestna	
168	61	35	96
Obl. 60	25		25
228	86	35	121

Tabela 4. — Prikazano je procentualno učešće nekih faktora rizika u grupi pregledanih bolesnika (LD: latentni, MD: manifestni dijabetes, HTG: hipertriglicidinemija, HH: hiperholesterolemija, RR: povišen krvni tlak, OB: debljina).

228	LD	86	(37,8%)	121 (53,1%)
	MD	35	(15,3%)	
	HTG	80	(35%)	
	HH	37	(16,2%)	
	RR	59	(37,8%)	
	OB	50	(22%)	

Kriteriji i metode rada

U ovome su radu za holesterol uzete one patološke vrijednosti koje su bile veće od 300 mg⁰/o, a za trigliceride 200 mg⁰/o. Tu granicu uzeli smo prema većini autora koji su ispitivali ulogu masnoća u krvi. Za arterijelnu hipertenziju uzete su vrijednosti koje su bile stalno više od 160 za sistolički, a 100 za dijastolički tlak, mjereno prema uputama Svjetske zdravstvene organizacije. Kriterij za ugojenost bio je tjelesna težina, viša od 10⁰% iznad tzv. idealne tjelesne težine. Kontrola kožnog nabora, koja je mnogo pouzdanija, nije bila obavljena sistematski kod svih bolesnika, pa nije ovdje uzeta u obzir.

Kao latentna hiperglikemija smatran je bolesnik koji je imao patološki OGTT u tom smislu da mu se krivulja nakon dva sata nije vratila na ishodnu vrijednost povišenu za 10⁰%. Kao manifestni dijabetes smatrani su slučajevi koji su imali trajno vrijednost hiperglikemije i do 120 mg⁰/o.

Sekrecija inzulina kontrolirana je radioimunološkom metodom uz opterećenje glukozom, a kao patološka vrijednost u smislu hiposekrecije uzeta je krivulja koja je pokazivala niže vrijednosti od fizioloških ili je njezin vrh kasnio iza vrha krivulje od OGTT-a. Kao hipersekrecija inzulina smatrana je krivulja koja je pokazivala više vrijednosti od maksimalnih fizioloških, a nakon dva sata ostala iznad ishodnih vrijednosti. Interesantna je opaska da u grupi od 60 bolesnika s obliterantnom sklerozom samo je 33 imalo slabu i zakašnjeslu sekreciju inzulina, a 16 drugih bolesnika imalo je hipersekreciju inzulina, ali u 9 slučajeva uz patološki OGTT.

Kod hiperlipidemija holesterol u serumu je ispitivan po Gri-gautu i Fleryju. Trigliceridi u serumu ispitivani su po metodi Bio-chemica test combination po uputi Boehringer — Mannheim. Klasifikacija hiperlipoproteinemija izvršena je metodom elektroforeze na acetat celuloze prema Fredricksonu.

Ako analiziramo dobivene podatke, uočavamo da među ispitanim faktorima rizika iskače golema učestalost poremećene sekrecije inzulina, s patološkom krivuljom OGTT-a, latentnim i manifestnim dijabetesom.

Sve to nameće misao o intimnoj povezanosti malignog aterosklerotskog procesa te poremetnje u sekreciji inzulina uz poremećenu mijenu lipida. Ne može se odbaciti koncepcija, koja imade sve više pristaša, po kojoj je osnovni faktor rizika onaj genetski, tj. prirođena kvaliteta tkiva, a koji uvjetuje i poremetnju u sekreciji inzulina. Prema tome bi maligna ateroskleroza i tzv. dijabetes bili u biti jedna te ista bolest. Ona se klinički katkada manifestira dijabetesom bilo latentnim bilo manifestnim, katkada samo u poremećenoj sekreciji inzulina bez hiperglikemičkih manifestacija, ali uvijek sa malignim aterosklerotskim procesom. Hiperlipidemija bila bi samo posljedica te patološke sekrecije inzulina, odnosno poremećene mijene ugljikohidrata.

Sigurno je da je o takvom stanju teško zauzeti definitivno stajnište, bilo pozitivno, bilo negativno, ali opravdava daljnja ispitivanja u tom smjeru. Nas kao kliničare interesira u prvome redu praktički aspekt tog pitanja: je li patološka sekrecija inzulina, koja je tako česta kod tih bolesnika, osnovni faktor rizika u razvoju ateroskleroze? Naime, praktična vrijednost te postavke bila bi da bi se depistacijom takvih osoba, koje spadaju sigurno u skupinu ugroženih, otkrilo već u mlađoj životnoj dobi poremetnju te sekrecije i onda adekvatnom terapijom i načinom života još za vremena utjecalo na daljnji tok bolesti. Time bi se, moguće, mogao usporiti osnovni aterosklerotski proces i moglo bi se spriječiti kasnije komplikacije.

SAŽETAK

U bolničkoj populaciji od 218 bolesnika, oboljelih od manifestne sklerotske komplikacije, ispitivana je učestalost poznatih faktora rizika.

Utvrđena je neobično visoka učestalost poremećene sekrecije inzulina, tj. mijene ugljikohidrata, koja je bila daleko ispred drugih faktora rizika. To nameće misao da su poremećena sekrecija inzulina, koja se često ispoljava ili otkriva kao jasna ili prikrivena šećerna bolest, te maligna skleroza, jedna te ista genetski uvjetovana bolest. Praktična korist takvog stava bila bi u otkrivanju ugroženih osoba s poremećenom sekrecijom inzulina u populaciji, i tada pravodobnom terapijom i načinom života utjecati na daljnji tok bolesti.

LITERATURA

1. Albrink, M. J. i Man, E. B.: Serum triglycerides in health and diabetes, *Diabetes*, 7:194, 1958.
2. Albrink, M. J. i Man, E. B.: Serum triglycerides in coronary artery disease, *Arch. Int. Med.*, 103:4, 1959.
3. Ballantyne, D. i Lawrie, T. D. V.: Hyperlipoproteinaemia and peripheral vascular disease, *Clin. Chim. Acta*, 47:269, 1973.
4. Bartels, C. C. i Rullo, F. R.: Unsuspected diabetes mellitus in peripheral vascular disease. *New Eng. J. Med.*, 259:633, 1958.
5. Beaumont, J. L., Carlson, L. A., Cooper, G. R., Fejfar, Z., Fredrickson, D. S. i Strasser, T.: Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias, *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 43:891, 1970.
6. Beyrer, K., May, R. i Sailer, S.: Blutlipide und Glukosetoleranz bei 100 Patienten mit arteriosklerotischem Verschluss an den unteren Extremitäten, *Wien. klin. Wschr.*, 80:392, 1968.
7. Brown, D. F.: Blood lipids and Lipoproteins in atherogenesis, *Am. J. Med.*, 46:691, 1969^a.
8. Carlson, L. A.: Serum lipids in men with myocardial infraction, *Acta med. scandinav.*, 167:399, 1960.
9. Carlson, L. A. i Wahlberg, F.: Serum lipids, intravenous glucose tolerance and their interrelation studied in ischemic cardiovascular disease, *Acta med. scandinav.*, 180:307, 1966.
10. Fredrickson, D. S. i Lees, R. S.: A system for phenotyping hyperlipoproteinemia, *Circulation*, 31:321, 1965.
11. Gofman, J. W., Glazier, F., Tamplin, A., Strisower, B. i DeLalla, O.: Lipoproteins, coronary heart disease and atherosclerosis, *Physiol. Rev.*, 34:589, 1954.
12. Kannel, W. B., Castelli, W. P., Gordon, T. i McNamara, P.: Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease, *The Framingham Study. Ann. Intern. Med.*, 74:1, 1971.
13. Keler—Bačoka, M.: Vrijednosti lipidnih spojeva u serumu zdravih osoba s područja grada Zagreba, *Farmaceutski glasnik*, 30:1, 1974.
14. Keys, A.: The diet and the development of coronary heart disease, *J. Chron. Dis.*, 4:364, 1956.
15. Levy, R. I. i Glueck, C. J.: Hyperfriglyceridemia, diabetes mellitus and coronary vessel disease, *Arch. Intern. Med.*, 123:220, 1969.
16. Miss, H. D., Jahnke, K. i Gries, F. A.: Zur Differentialdiagnose der Hyperlipämie bei Diabetes mellitus, *Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.*, 76:415, 1970.
17. Raab, W.: Alimentäre Faktoren in der Entstehung von Arteriosklerose und Hypertonie, *Med. Klin.*, 28:521, 1932.
18. Rose, H. G., Kranz, P., Weinstock, M., Juliana, J. i Haft, J. I.: Inheritance of combined hyperlipoproteinemia: Evidence for a new lipoprotein phenotype, *Am. J. Med.*, 54:148, 1973.
19. Tzagournis, M., Chiles, R., Ryan, J. i Skillman, T. G.: Interrelationships of hyperinsulinism and hypertriglyceridemia in young patients with coronary heart disease, *Circulation*, 38:1156, 1968.
20. Wollenweber, J., Doenecker, P., Gretten, H., Hild, R., Nobbe, F., Schmidt, F. H. i Wagner, E.: Zur Häufigkeit von Hyperlipidämie, Hyperurikaämie, Diabetes mellitus, Hypertonie und Übergewicht bei arterieller Verschlusskrankheit, *Dtsch. med. Wschr.*, 96:103, 1971.

SUMMARY

ROLE OF LATENT DIABETES IN THE DEVELOPMENT
OF CORONARY SCLEROSIS

by

R. Ivančić, V. Goldner, V. Rukavina, F. Custović and T. Mikloušić

In a hospital sample of 218 patients with malignant progressive atherosclerosis, the authors analysed the incidence of main known factors of risk. They found out an extremely high incidence of abnormal insulin secretion which sometimes manifests itself as latent or manifest diabetes. This has led to the supposition that abnormal insulin secretion and malignant atherosclerosis are one and the same genetically produced entity. The practical conclusion of this experience would be to prevent the malignant progression of atherosclerosis by the insulin secretion control.

