UDK: 616.379-008.64:616.12-005.4

2-TUR QANDLI DIABET BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA YURAK ISHEMIK KASALLIGINING PATOFIZIOLOGIK ASOSLARI: ADABIYOTLAR SHARHI

Abdulazizov Diyorbek Jahongir o'g'li
CAMU xalqaro tibbiyot universiteti
"Kardiologiya" yo'nalishi magistranti

Ilmiy rahbar: **Rahmonov Komoliddin Haydarovich**
tibbiyot fanlari doktori, professor
https://doi.org/10.5281/zenodo.22111065

Annotatsiya.
Ushbu maqolada 2-tur qandli diabet (QD2) bilan og'rigan bemorlarda yurak ishemik kasalligi (YIK) rivojlanishining patofiziologik mexanizmlari adabiyotlar tahlili asosida yoritilgan. QD2 bilan og'rigan bemorlarda YIKdan o'lim ko'rsatkichi umumiy populatsiyaga nisbatan bir necha baravar yuqori bo'lib, bu holat insulin rezistentligi, surunkali giperglikemiya, endotelial disfunksiya, ilg'or glikatsiyalangan oxirgi mahsulotlar (AGE) hosil bo'lishi, diabetik dislipidemiya, subklinik surunkali yallig'lanish, oksidativ stress, protrombotik holat, diabetik avtonom neyropatiya va koronar mikrovaskulyar disfunksiya kabi bir-biri bilan chambarchas bog'liq mexanizmlar majmui bilan izohlanadi. Alohida e'tibor diabetik avtonom neyropatiya natijasida rivojlanuvchi og'riqsiz (sokin) miokard ishemiyasi muammosiga qaratilgan, chunki aynan shu holat QD2 bemorlarida YIKning atipik va kech aniqlanishining asosiy sababi hisoblanadi. Maqolada keltirilgan patofiziologik tahlil QD2 bemorlarida YIKni erta aniqlashning zamonaviy biokimyoviy va instrumental usullarini qo'llash zaruratini ilmiy jihatdan asoslaydi.
Kalit so'zlar: 2-tur qandli diabet, yurak ishemik kasalligi, insulin rezistentligi, endotelial disfunksiya, diabetik dislipidemiya, oksidativ stress, avtonom neyropatiya, og'riqsiz miokard ishemiyasi, koronar mikrovaskulyar disfunksiya, erta tashxis.

KIRISH

Yurak-qon tomir kasalliklari, xususan yurak ishemik kasalligi (YIK), bugungi kunda dunyoda o'lim va nogironlikning yetakchi sababi bo'lib qolmoqda. Jahon Sog'liqni Saqlash Tashkiloti ma'lumotlariga ko'ra, qandli diabet global miqyosda eng tez tarqalayotgan surunkali kasalliklardan biri bo'lib, uning yurak-qon tomir tizimiga ta'siri jamoat salomatligi uchun jiddiy muammo hisoblanadi [1]. Framingham tadqiqoti natijalari qandli diabetni YIKning mustaqil va mustahkam xavf omili sifatida birinchilardan bo'lib ilmiy asoslab berdi, bunda diabetik bemorlarda kardiovaskulyar asoratlar diabetsiz shaxslarga nisbatan sezilarli darajada ko'proq uchrashi ko'rsatildi [2]. Keyinchalik o'tkazilgan yirik kuzatuv tadqiqotlari, jumladan Haffner va hammualliflarining klassik tadqiqoti, 2-tur qandli diabet (QD2) bilan og'rigan, ammo miokard infarkti anamnezi bo'lmagan bemorlarda YIKdan o'lim xavfi avvalgi miokard infarktini boshdan kechirgan diabetsiz bemorlarnikiga tenglashishini ko'rsatdi — bu QD2ni YIK bo'yicha "xavf ekvivalenti" sifatida qarash kontseptsiyasiga asos soldi [3]. 37 ta prospektiv kogort tadqiqotini o'z ichiga olgan yirik metaanaliz ham QD2 bilan bog'liq o'limning yuqori nisbiy xavfini tasdiqladi [4], INTERHEART xalqaro tadqiqoti esa diabetni miokard infarktining eng muhim o'zgartiriladigan xavf omillaridan biri sifatida aniqladi [5].

Ushbu yuqori xavfning negizida bir nechta o'zaro bog'liq patofiziologik mexanizmlar yotadi. Quyida ularning har biri alohida ko'rib chiqiladi.

1. Insulin rezistentligi va uning kardiovaskulyar oqibatlari. QD2 patogenezining markazida insulin rezistentligi yotadi — bu holat nafaqat glyukoza metabolizmi buzilishiga, balki tomir devori funksiyasiga ham bevosita ta'sir ko'rsatadi [6]. Fiziologik sharoitda insulin endotelial hujayralarda fosfatidilinozitol-3-kinaza (PI3K/Akt) signal yo'li orqali endotelial azot oksidi sintazasi (eNOS) faolligini oshiradi va tomir kengayishini ta'minlaydi. Insulin rezistentligi sharoitida bu signal yo'li selektiv tarzda buziladi: PI3K/Akt yo'li faolligi pasayadi, biroq mitogen-aktivlangan protein-kinaza (MAPK) yo'li orqali o'tuvchi proliferativ va proaterogen signalizatsiya saqlanib qoladi. Natijada kompensator giperinsulinemiya tomir devorida silliq mushak hujayralari proliferatsiyasini va endotelin-1 sintezini rag'batlantiradi, bu esa arterial gipertenziya va ateroskleroz rivojlanishiga zamin yaratadi.

2. Surunkali giperglikemiya, endotelial disfunksiya va AGE mahsulotlari.

Surunkali giperglikemiyaning endoteliyga zararli ta'siri to'rtta asosiy biokimyoviy yo'l — poliol yo'li, geksozamin yo'li, protein-kinaza C (PKC) faollashuvi va ilg'or glikatsiyalangan oxirgi mahsulotlar (advanced glycation end-products, AGE) hosil bo'lishi — orqali amalga oshadi. Brownlee tomonidan taklif etilgan "birlashtiruvchi mexanizm" nazariyasiga ko'ra, bu to'rtta yo'lning barchasi mitoxondrial elektron tashish zanjirida faol kislorod turlari (ROS) ortiqcha hosil bo'lishining yagona jarayoniga borib taqaladi [7, 8]. AGE mahsulotlari o'zining maxsus retseptori (RAGE) orqali endotelial hujayralarda yallig'lanish signal yo'llarini (NF-κB) faollashtirib, adgeziv molekulalar ekspressiyasini kuchaytiradi [9, 10]. Giacco va Brownlee ko'rsatganidek, oksidativ stress diabetik vaskulyar asoratlarning barcha turlarida markaziy patogenetik rol o'ynaydi [9]. UKPDS 35 kabi yirik prospektiv tadqiqotlar surunkali giperglikemiya darajasi (HbA1c) bilan makrovaskulyar asoratlar xavfi o'rtasidagi to'g'ridan-to'g'ri bog'liqlikni statistik ishonchli tarzda tasdiqladi [11].

3. Diabetik dislipidemiya

QD2 bemorlarida kuzatiladigan "aterogen lipid triadasi" — trigliseridlar darajasining oshishi, yuqori zichlikdagi lipoproteinlar (YuZL-xolesterin) darajasining pasayishi va kichik zich past zichlikdagi lipoproteinlar (KZ-PZL) ulushining ortishi — bilan tavsiflanadi [12]. Kichik zich PZL zarrachalari yuqori aterogenlik xususiyatiga ega: ular tomir devoriga osonroq kirib boradi, oksidlanishga moyilroq bo'ladi va makrofaglar tomonidan yutilib "ko'pikli hujayralar" hosil qilishni tezlashtiradi. Vergèsning diabetik dislipidemiya patofiziologiyasiga bag'ishlangan sharhida ta'kidlanganidek, bu buzilish insulin rezistentligi sharoitida yog' to'qimasidan erkin yog' kislotalari oqimining kuchayishi va jigarda o'ta zichlikdagi lipoproteinlar (JOZL) sintezining ortishi bilan chambarchas bog'liq [12]. Bu dislipidemik profil koronar arteriyalarda aterosklerotik pilakchalar shakllanishini va ularning beqarorlashuvini sezilarli darajada tezlashtiradi.

4. Surunkali subklinik yallig'lanish

So'nggi o'n yilliklarda ateroskleroz patogenezida surunkali past darajali sistemik yallig'lanishning roli alohida e'tirof etilmoqda. Libbining fundamental ishida ko'rsatilganidek, yallig'lanish jarayoni aterosklerotik pilakchaning barcha bosqichlarida — endoteliy faollashuvidan tortib pilakcha yadrosining nekrozlanishi va fibroz qopqoqning yorilishigacha — ishtirok etadi [13]. Yuqori sezuvchan C-reaktiv oqsil (hs-CRP) darajasining oshishi sistemik yallig'lanishning tan olingan markeri bo'lib, YIK rivojlanish xavfi bilan mustaqil bog'liqligi ko'rsatilgan [14].

5. Protrombotik holat

QD2 bemorlarida gemostaz tizimida muvozanat protrombotik yo'nalishga siljigan bo'ladi. Grantning tizimli sharhida ko'rsatilganidek, bu trombotsitlarning giperreaktivligi,

plazminogen aktivatori ingibitori-1 (PAI-1) darajasining oshishi hisobiga fibrinolizning susayishi va bir qator koagulyatsion omillar darajasining ortishi bilan izohlanadi [15]. Malmberg va hammualliflarining DIGAMI tadqiqoti natijalari o'tkir miokard infarkti fonida glikemik nazoratning yaxshilanishi diabetik bemorlarda uzoq muddatli omon qolish ko'rsatkichlarini sezilarli darajada yaxshilashini ko'rsatdi — bu metabolik va trombotik jarayonlarning o'zaro bog'liqligini bilvosita tasdiqlaydi [16].

6. Diabetik avtonom neyropatiya va og'riqsiz miokard ishemiyasi

QD2ning kardiovaskulyar avtonom neyropatiya ko'rinishidagi surunkali asorati YIKning erta tashxisi nuqtai nazaridan alohida klinik ahamiyatga ega. Vinik va Zieglerning fundamental sharhida batafsil yoritilganidek, surunkali giperglikemiya yurakning og'riq retseptorlarini innervatsiya qiluvchi kichik diametrli simpatik afferent tolalarning degeneratsiyasiga olib keladi [17]. Natijada miokard ishemiyasi rivojlangan taqdirda ham og'riq impulsi sezilarli darajada zaiflashadi — bu hodisa "og'riqsiz" yoki "sokin" (silent) miokard ishemiyasi nomi bilan yuritiladi. DIAD tadqiqotida ko'rsatilganidek, asimptomatik QD2 bemorlarining sezilarli qismida ob'ektiv skrining orqaligina aniqlanadigan sokin miokard ishemiyasi mavjud bo'lgan [18]. Aynan shu sabab QD2 bemorlarida YIK ko'pincha klassik stenokardiya alomatlarisiz kechadi va birinchi marta o'tkir miokard infarkti ko'rinishida namoyon bo'lishi mumkin.

7. Koronar mikrovaskulyar disfunksiya va diabetik kardiomiopatiya

QD2 bemorlarida YIK faqat yirik epikardial koronar arteriyalarning aterosklerotik zararlanishi bilan chegaralanmaydi. Camici va Crea tomonidan tavsiflanganidek, koronar mikrovaskulyar disfunksiya (CMD) — kichik koronar arteriolalarning vazodilatatsion zaxirasi pasayishi va mikrotomir devorida struktur o'zgarishlar — epikardial arteriyalarda gemodinamik ahamiyatli stenoz bo'lmagan taqdirda ham miokard perfuziyasining pasayishiga olib kelishi mumkin [19]. Taegtmeyer va hammualliflari tomonidan tavsiflangan "diabetik kardiomiopatiya" kontseptsiyasi ham metabolik, mikrovaskulyar va strukturaviy o'zgarishlarning yurak funksiyasiga birgalikdagi ta'sirini yoritadi [20]. Paneni va hammualliflarining ikki qismli sharhida ushbu mexanizmlarning klinik amaliyotdagi ahamiyati va davolash yondashuvlariga ta'siri batafsil tahlil qilingan [21, 22].

8. Klinik amaliyot uchun xulosalar

Yuqorida keltirilgan patofiziologik xususiyatlarni hisobga olib, Yevropa kardiologlar jamiyati (ESC) va Yevropa diabetni o'rganish assotsiatsiyasi (EASD) tomonidan ishlab chiqilgan qo'llanmada QD2 bemorlarida yurak-qon tomir xavfini erta stratifikatsiya qilish va faol skrining o'tkazish tavsiya etiladi [23]. Amerika diabet assotsiatsiyasining (ADA) tibbiy yordam standartlarida ham QD2 bemorlarida kardiovaskulyar xavfni muntazam baholash zarurligi alohida ta'kidlangan [24]. Mahalliy sharoitda ushbu tavsiyalar O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining tegishli klinik protokollarida o'z aksini topgan [25].

XULOSA

QD2 va YIK o'rtasidagi patofiziologik bog'liqlik — insulin rezistentligi, surunkali giperglikemiya va endotelial disfunksiya, aterogen dislipidemiya, subklinik yallig'lanish, protrombotik holat, avtonom neyropatiya hamda koronar mikrovaskulyar disfunksiyani o'z ichiga olgan — kompleks va ko'p qirrali xarakterga ega. Ushbu mexanizmlarning o'zaro ta'siri QD2 bemorlarida YIKning nafaqat tezroq, balki ko'pincha atipik yoki simptomsiz kechishini ham izohlaydi. Aynan shu xususiyat — klassik klinik alomatlarning ishonchsizligi — QD2 bemorlarida YIKni erta aniqlashda zamonaviy biokimyoviy va instrumental skrining usullarining klinik-diagnostik ahamiyatini belgilaydi va bu yo'nalishdagi keyingi ilmiy tadqiqotlar zaruratini asoslaydi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva: WHO Press; 2016.
2. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. JAMA. 1979;241(19):2035–2038.
3. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med. 1998;339(4):229–234.
4. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. BMJ. 2006;332(7533):73–78.
5. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004;364(9438):937–952.
6. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA. 2002;287(19):2570–2581.
7. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature. 2001;414(6865):813–820.
8. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes. 2005;54(6):1615–1625.
9. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. Circ Res. 2010;107(9):1058–1070.
10. Yamagishi S, Imaizumi T. Diabetic vascular complications: pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy. Curr Pharm Des. 2005;11(18):2279–2299.
11. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. 2000;321(7258):405–412.
12. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? Diabetologia. 2015;58(5):886–899.
13. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature. 2002;420(6917):868–874.
14. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation. 2003;107(3):363–369.
15. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. J Intern Med. 2007;262(2):157–172.
16. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI Study Group. BMJ. 1997;314(7093):1512–1515.
17. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Circulation. 2007;115(3):387–397.
18. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. Diabetes Care. 2004;27(8):1954–1961.
19. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. N Engl J Med. 2007;356(8):830–840.
20. Taegtmeyer H, McNulty P, Young ME. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: part I: general concepts. Circulation. 2002;105(14):1727–1733.
21. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. Eur Heart J. 2013;34(31):2436–2443.

22. Paneni F, Costantino S, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. Eur Heart J. 2013;34(31):2444–2452.
23. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020;41(2):255–323.
24. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care (so'nggi yillik nashr).
25. O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi. Qandli diabet va yurak-qon tomir kasalliklarini boshqarish bo'yicha milliy klinik protokollar. Toshkent (so'nggi nashr).