

## مروری بر عوامل خطر ساز مرتبط در بیماران دیابتی و شانس درگیری بیماریهای قلبی عروقی

مهرنوش صدیقی<sup>۱</sup>، مصطفی چراغی<sup>۱</sup>، پژمان هاشم زاده<sup>۲\*</sup>  
۱-مرکز تحقیقات قلب و عروق، بیمارستان شهید رحیمی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران  
۲-گروه زیست فناوری پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

یافته / دوره ۲۳ / شماره ۱ / ویژه نامه ۱۴۰۰

### چکیده

دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۱/۱۲ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۳/۱۶

مقدمه: امروزه با وجود این که آگاهی مردم در مورد کنترل بیماریهای دیابت و قلبی عروقی افزایش یافته است، ولی هنوز از عوامل عمده ی بیماری و مرگ و میر در جامعه هستند. برای درمان و کنترل دیابت و بیماریهای قلبی می توان از روش های دارویی و غیر دارویی کمک گرفت. هدف از انجام این مطالعه ی مروری معرفی عوامل خطر ساز متعددی در بیماران دیابتی که باعث افزایش شانس درگیری های قلبی عروقی می شود است.

مواد و روش ها: در این مطالعه مروری جهت جستجوی مقالات، از پایگاه های اطلاعات ISI، Pubmed، Scopus طی سال های ۱۹۷۹ تا ۲۰۲۰ استفاده شد. و از واژگان کلیدی فشار خون، استرس اکسیداتیو، چاقی، دیس لیپیدمی، عملکرد اندوتلیال و عوامل التهابی استفاده شد.

یافته ها: شیوع دیابت در سراسر جهان و ایجاد عوارض جدی و خطرناک بر ارگان های بدن، این بیماری را به یک مشکل عمده بهداشتی در کلیه جوامع تبدیل کرده است و عامل اصلی ابتلا به بیماری های قلبی عروقی می باشد. مطالعه ما نشان داد بیماری های قلبی عروقی شایع ترین علت مرگ و میر را در بیماران دیابتی تشکیل می دهند. عواملی که با دیابت و بیماریهای قلب و عروق در ارتباط هستند می توان فشار خون، استرس اکسیداتیو، چاقی، دیس لیپیدمی، عملکرد اندوتلیال و عوامل التهابی را نام برد.

بحث و نتیجه گیری: دیابت عامل اصلی ابتلا به بیماری های قلبی عروقی می باشد. همچنین بیماری های قلبی عروقی شایع ترین علت مرگ و میر را در بیماران دیابتی تشکیل می دهند.

واژه های کلیدی: دیابت، بیماریهای قلبی عروقی، مکانیسم های مولکولی.

\*آدرس مکاتبه: خرم آباد، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی، گروه زیست فناوری پزشکی.

پست الکترونیک: Pejman7genetian@gmail.com

## مقدمه

دیابت بیماری مزمن (طولانی مدت) ریوی و کلیوی، فشار خون، زخم ها و قلبی عروقی است و سبب تحلیل سیستم ایمنی میگردد (۱). دیابت و بیماریهای قلبی عروقی به سرعت در کشورهای در حال توسعه در حال افزایش است. در ایران شیوع دیابت در جمعیت بالای سن ۳۰ سال ۱۰/۶٪ تخمین زده شده است. بیماران دیابتی بسیار مستعد درگیریهای قلبی عروقی هستند و بیماریهای قلبی عروقی به عنوان مهم ترین علل مرگ و میر محسوب می شوند (۲، ۳). عوامل خطر ساز متعددی در بیماران دیابتی باعث افزایش شانس درگیری های قلبی عروقی می شود. از شایع ترین این عوامل می توان به همزمانی اختلال های لیپیدی در بیماران دیابتی اشاره کرد. افزایش سطح تری گلیسرید کاهش میزان کلسترول HDL، افزایش سطح LDL از شایع ترین اختلال های لیپیدی همراه با بیماری دیابت هستند که باعث افزایش شیوع درگیری های قلبی عروقی نیز در این بیماران می گردند (۴). چاقی و افزایش وزن در بیماران دیابتی با سازو کارهای متعددی آنها را مستعد افزایش بیشتر حوادث قلبی عروقی می کند (۵). از سوی دیگر فشار خون بالا در بیماران دیابتی از عوامل شایع و مهم درگیری های قلبی عروقی محسوب می شوند (۶). کنترل بد دیابت، افزایش قند خون ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله نیز از عوامل شناخته شده درگیری های قلبی عروقی در بین بیماران دیابتی است (۷). وجود درگیری های کلیوی به درجه های مختلف از مراحل میکروآلبومینوری تا ایجاد نفروپاتی واضح بیماران دیابتی را در معرض حوادث قلبی عروقی قرار می دهد (۸، ۹). در نهایت وجود سندروم متابولیک در بیماران دیابتی از عوامل عمده ی افزایش بیماری های قلبی عروقی در این بیماران است (۱۰). با در نظر گرفتن اهمیت شناخت این عوامل خطر ساز جهت طرح برنامه های پیشگیری از بیماری های قلبی عروقی در بیماران

دیابتی و لزوم کنترل صحیح آنها این مطالعه با هدف شناسایی این عوامل در بیماران شناخته شده ی دیابتی انجام گرفت.

اپیدمیولوژی: دیابت یکی از عوامل اصلی خطر در ابتلا به آترواسکلروز می باشد و منجر به سکتة قلبی می شود. همچنین دیگر تظاهرات بیماری ماکروواسکلوز، از جمله سکتة مغزی و ایسکمی قلبی می باشد. مطالعات گذشته نشان می دهد که میزان افزایش خطر اترواسکلروز و CAD (Coronary artery disease) دو تا چهار برابر افزایش یافته است (۱۱). دیابت عاملی است که افراد را در معرض بالاترین خطر ابتلا به CAD قرار می دهد (۱۲). هنگامی که CAD در بیماران دیابتی رخ می دهد، روند بیماری تهاجمی تر و با نتایج بدتری نسبت به افراد غیر دیابتی همراه است. در بیماران دیابتی، به دنبال اولین سکتة قلبی، خطر سکتة قلبی بعدی، نارسایی قلبی و مرگ زودرس و دیررس بالاتر از افراد غیر دیابتی است (۱۳-۱۵). علی رغم بهبود رویکردهای معاصر در مدیریت دیابت نوع ۱ و ۲ و پیشرفت در درمان CAD، افزایش خطرات ناشی از دیابت امروزه نیز ادامه دارد (۱۶).

مستقل از میزان اختلال عملکرد قلب، پیش آگهی دیابتی ها به دنبال میوکارد حاد، انفارکتوس بدترین دوره post-infarction و انژین و نارسایی قلب به شمار میرود (۱۷). به طور کلی، در میان مرگ ناشی از دیابت در افراد ۶۵ سال به بالا، ۶۸٪ مبتلا به بیماری قلبی هستند (۱۷، ۱۸).

**پاتوژنز:** دیس لیپیدی مرتبط با دیابت نیز نقش مهمی در ایجاد بیماری CAD دارد. هیپرتری گلیسیریدی و کمبود لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) احتمالاً بیشتر به اثرات تغییر یافته انسولین در سنتز و ترشح لیپوپروتئین کبدی مربوط می شود و بیشتر به تغییر تنظیمات لیپوپروتئین لیپاز و پروتئین انتقال دهنده کلسترول استراز و تغییر اثرات انسولین بر متابولیسم در عضله اسکلتی و بافتهای چربی مربوط می شود (۱۹).

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه مروری جهت جستجوی مقالات، از پایگاه‌های اطلاعاتی Pubmed, ISI, Scopus و سال‌های ۱۹۷۹ تا ۲۰۲۰ استفاده شد. واژگان فشار خون، استرس اکسیداتیو، چاقی، دیس لیپیدی، عملکرد اندوتلیال و عوامل التهابی به کار برده شد.

## یافته‌ها

فاکتورهای موثر بر دیابت که باعث بیماریهای قلبی و عروقی نیز می‌گردند:

### فشار خون

وجود فشار خون و دیابت باعث افزایش خطر ابتلا به عوارض ماکروواسکولار، میوکاردا، انفارکتوس، سکته مغزی و همچنین عوارض ریز عروقی (نفروپاتی و رتینوپاتی) می‌شود (۳۲). زمان شروع فشار خون در انواع مختلف دیابت متفاوت است. در بیماران مبتلا به دیابت سالها دچار بیماری فشار خون هستند که می‌تواند منعکس کننده نفروپاتی دیابتی باشد (۳۳).

ارتباط بین فشار خون بالا و دیابت کاملاً ثابت شده و منجر به افزایش نرخ بیماری قلب و عروق می‌شود. میزان مرگ و میر در بیماران با فشار خون بالا در بیماران دیابتی و قلبی عروقی بسیار بالاست و هدف بیشتر کاهش فشار خون در این بیماران می‌باشد (۳۴). درمان اولیه باید شامل درمان غیر دارویی مانند کاهش وزن، ورزش منظم، کاهش مصرف نمک و الکل و ترک سیگار باشد و درمان دارویی باید در تمام بیماران دیابتی  $BP > 130/80$  میلی متر جیوه شروع شود (۳۵). درمان دارویی را می‌توان با کلاس‌های مختلفی از عوامل ضد فشار خون انجام داد، داروهای ادرار آور، آنژیوتانسین بازدارنده‌های آنزیم تبدیل کننده، آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین II، مسدود کننده‌های بتا، مسدود کننده‌های کانال کلسیم، مسدود کننده‌های آلفا و ترکیبی از مسدود کننده‌های رنین-آنژیوتانسین نشان داده شده است تا در کاهش حوادث

دیابت نوع 2 و انسولین درمانی تهاجمی می‌تواند این ناهنجاری‌های چربی را بهبود بخشد (۲۰، ۲۱). افزایش LDL و کاهش HDL و افزایش تری‌گلیسرید ثابت شده است که با افزایش فزاینده خطر تصلب شرایین همراه است (۲۲، ۲۳). خطر ناشی از این سطوح تغییر یافته لیپیدها، آسیب اکسیداتیو HDL مرتبط با آپولیپوپروتئین A-1 و کاهش HDL = فعالیت پاراکسوناز ۱- مشاهده شده در دیابت همچنین به اختلال در عملکرد HDL کمک می‌کند (۲۴-۲۶).

دیابت سبب، سطح تغییر یافته محصولات متابولیکی سلولها می‌شود که عملکرد سلولهای آنها در پاتوژنز تصلب شرایین نقش اساسی دارد. در پلاسمای بیماران دیابتی، سطح بالایی از گلوکز و اسیدهای چرب و متابولیت‌های آنها رگ‌های کرونر را درگیر می‌کنند و با اختلال عملکرد عروقی همراه هستند، احتمالاً از طریق تولید واکنش‌گونه‌های اکسیژن و فرایند التهاب همراه می‌باشد (۲۷). تغییرات متابولیتی و فرسایش پلاک نیز می‌تواند به سندروم حاد کرونر منجر شود. ایجاد اختلال در عملکرد انسولین و تجمع سلولهای مونوسیت و استرس اکسیداتیو و التهاب در عروق در افراد دیابتی نیز منجر به کلسیفیکاسیون عروقی می‌شود. و عملکرد عروق آسیب‌میبینند (۲۸). علاوه بر آن افزایش بافت چربی در افراد چاق و دیابتی نیز موجب تصلب شرایین میگردد (۲۹).

در مدل حیوانی و سیستم‌های *in vitro*، افزایش قند خون و چربی خون می‌تواند از طریق بسیاری از مسیرهای میتوکندریایی و غیر میتوکندریایی باعث افزایش استرس اکسیداتیو شود. جای تعجب نیست که در انسان‌های مبتلا به دیابت، شواهدی از استرس اکسیداتیو سیستمیک وجود دارد که سبب کاهش گلوکوتایون گلیبول قرمز اکسید شده (GSH: GSSG) و افزایش پلاسمایی هیدروپراکسیدهای لیپیدی چربی و مالون دی آلدئید (Malondialdehyde) می‌باشد (۳۰، ۳۱).

قلبی عروقی موثر باشد. در بیشتر موارد، ارتباط دو یا سه دارو ممکن است لازم باشد. مطالعات به ارزیابی دقیق فشار خون در بیماران مبتلا به دیابت و بیماریهای CVD و کاهش مرگ و میر و سکتها اشاره دارند (۳۶).

**استرس اکسیداتیو**

افزایش غلظت گلوکز داخل سلولی منجر به فعال سازی دیگر مسیرهای متابولیسم مانند مسیرهای هگزوزامین و آلدوز ردوکتاز، می شود، هر دو عامل در پاتوفیزیولوژی عوارض مزمن دیابت دخیل هستند. این مسیرها باعث افزایش تولید گونه های فعال اکسیژن (ROS) می شوند و سوبستراهای آنزیم های انتی اکسیدانی را از بین می برد. علاوه بر این، افزایش گلوکز داخل سلولی منجر به تشکیل محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته (AGES) و فعال شدن پروتئین کیناز (PKC- C) می شوند. استرس اکسیداتیو در نتیجه عدم تعادل بین تولید ROS و دفاع آنتی اکسیدانی ایجاد می شود (۳۷). به طور مداوم توسط ارگانسیم های هوازی تولید می شوند و در تولید واسطه های التهابی نقش دارند. آنها از آنزیم هایی تولید می شوند که از اکسیژن به عنوان پذیرنده الکترون استفاده می کنند. که شامل the nicotin amide adenine di nucleotide phosphate (NADPH) و nitric oxide synthase (NOS) و xanthine oxidase و زنجیره ی انتقال الکترون، لیپوکسیژناز، سیکلواکسیژناز و سیتوکروم P450 که منابع اصلی ROS در دیواره ی عروق هستند. آنزیم NADPH می تواند به عنوان حسگر غلظت اکسیژن در عروق تعدیل کننده تون عروق (درجه انقباض) عمل کند (۳۷-۳۹). اجزای NADPH اکسیداز در سلولهای عروقی و کلیوی در حیوانات و انسانها نشان داده شد (۴۰، ۴۱).

و اصلاح ماتریس خارج سلول و تغییر در رونویسی ژن و سنتز پروتئین درگیر هستند (۴۲). در شرایط نرمال وجود ROS ها باعث تولید آنزیمهای انتی اکسیدان می شود، ولی در شرایط دیابت این عمل وجود ندارند. به عنوان مثال، در فیبروبلاست از بیماران دیابتی نفروپاتی، قرار گرفتن در معرض قند خون منجر به افزایش پراکسیداسیون لیپید بدون جبران افزایش سطح آنزیم آنتی اکسیدان سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلووتاتیون پراکسیداز می شود (۴۳). چنین بیمارانی که مدت کوتاهی دیابت دارند حاوی آنتی اکسیدان کمی در پلاسما و سطح بالایی استرس اکسیداتیو می باشند (۴۴). آنتی اکسیدان های خارج سلولی غیر آنزیمی شامل آلفا-توکوفرول، ویتامین A، بتا-کاروتن، اسید اسکوربیک، آلومین هستند در برابر پراکسیداسیون لیپید محافظت می کنند (۴۵-۴۷).

### چاقی

شیوع چاقی در سراسر جهان در حال افزایش است و با بیماریهای قلبی عروقی، سکتها و فشار خون در ارتباط است (۴۸). عوامل اصلی تعیین کننده برای شروع دیابت می تواند عوامل ژنتیکی، چاقی و کم تحرکی باشد (۴۹). چندین مطالعه کاهش دیابت را نشان داده است توسط درمان های غیر دارویی، تغییر سبک زندگی و کاهش وزن بدن ایجاد میگردد. در افراد دیابتی تغییر سبک زندگی باعث کاهش ۵۸٪ کاهش دیابت می شود (۴۹). کاهش ۵۸٪ در تغییر سبک زندگی در مقایسه با افرادی است که کاهش ۳۴٪ با استفاده از دارو داشتند (۵۰). بنابراین باید چالش با چاقی و تلاش برای تشویق سبک زندگی باید وجود داشته باشد. در پاتوژنز بیماری دیابت رسوب چربی در افراد چاق داخل عروق و التهاب عروق نقش دارد که با افزایش سکتها و افزایش بیماری قلبی عروقی (CVD) همراه است (۴۸، ۵۱، ۵۲).

افزایش غلظت گلوکز داخل سلولی منجر به فعال سازی دیگر مسیرهای متابولیسم مانند مسیرهای هگزوزامین و آلدوز ردوکتاز، می شود، هر دو عامل در پاتوفیزیولوژی عوارض مزمن دیابت دخیل هستند. این مسیرها باعث افزایش تولید گونه های فعال اکسیژن (ROS) می شوند و سوبستراهای آنزیم های انتی اکسیدانی را از بین می برد. علاوه بر این، افزایش گلوکز داخل سلولی منجر به تشکیل محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته (AGES) و فعال شدن پروتئین کیناز (PKC- C) می شوند. استرس اکسیداتیو در نتیجه عدم تعادل بین تولید ROS و دفاع آنتی اکسیدانی ایجاد می شود (۳۷). به طور مداوم توسط ارگانسیم های هوازی تولید می شوند و در تولید واسطه های التهابی نقش دارند. آنها از آنزیم هایی تولید می شوند که از اکسیژن به عنوان پذیرنده الکترون استفاده می کنند. که شامل the nicotin amide adenine di nucleotide phosphate (NADPH) و nitric oxide synthase (NOS)، xanthine oxidase و زنجیره ی انتقال الکترون، لیپوکسیژناز، سیکلواکسیژناز و سیتوکروم P450 که منابع اصلی ROS در دیواره ی عروق هستند. آنزیم NADPH می تواند به عنوان حسگر غلظت اکسیژن در عروق تعدیل کننده تون عروق (درجه انقباض) عمل کند (۳۷-۳۹). اجزای NADPH اکسیداز در سلولهای عروقی و کلیوی در حیوانات و انسانها نشان داده شد (۴۰، ۴۱).

ROS های تولید شده در دیواره عروق در حوادث مختلف سلولی مانند میتوز، آپوپتوز، مهاجرت، هیپرتروفی

**دیس لیپیدمی**

در بسیاری از مطالعات مداخله ای، کاهش LDL کلسترول و تری گلیسیرید و افزایش HDL ثابت شده است که در بهبود عملکرد عروق بزرگ موثر هستند. بیماری و مرگ و میر در بیماران مبتلا به دیابت به خصوص در کسانی که CVD قبلی دارند شایع است (۵۳).

ثابت شده است که افراد دیابتی متعلق به افراد پر خطر هستند و به دنبال درمان با کاهش LDL هستند افراد مبتلا به بیماری چربی خون با درمان استاتین ها نتایج مطلوبی در برابر بیماریهای CVD دارند (۵۴). کاهش LDL سبب کاهش دیابت و بیماریهای قلبی عروقی میگردد و اگر درمان دیس لیپیدمی شروع نشود نمی تواند نقش موثری در جلوگیری از تصلب شرایین داشته باشد و در بیماران دیابتی نیز با درمان، کاهش قابل توجهی در بیماری قلبی عروقی در مقایسه با افراد دارونما نشان دادند (۳، ۵۴، ۵۵). استاتین ها و فیبرات در این بیماران می توانند عوارض قلبی عروقی را کاهش دهند. در مطالعه ای بر ۹۷۹۵ بیمار مبتلا به دیابت نشان داده شد فنوفیبرات به طور قابل توجهی خطر اولیه حوادث کرونر را کاهش می دهد و همچنین تعداد حوادث قلبی عروقی را در افراد کاهش می دهد (۵۶). در این مطالعه نشان داده شد که فیبرات باعث محافظت از رگ عروقی می شوند، و نیاز به درمان لیزر برای رتینوپاتی دیابتی را کاهش می دهد (۵۷).

**عملکرد اندوتلیال**

اختلال در گشاد شدن عروق اندوتلیال و واکنش عروقی در دیابت شناخته شده است که از مراحل اولیه آن دچار اختلال می شوند (۶۰-۵۸) استرس اکسیداتیو، التهاب و اختلال عملکرد اندوتلیال در دیابت ارتباط نزدیکی با هم دارند، زیرا این عوامل نفوذپذیری اندوتلیال عروقی را افزایش می دهند و تولید چسبندگی لکوسیت ها را ایجاد می کنند، که همراه با اختلال در انتقال سیگنال اندوتلیال و عوامل

رونویسی مجدد است (۶۱، ۶۲). در افراد مبتلا به دیابت عملکرد و تولید NO دچار مشکل می شود. عوامل بسیاری می تواند اختلال عملکرد اندوتلیال را در دیابت توضیح دهند که از جمله چربی خون (۵۸، ۶۰)، مقاومت به انسولین هایپرگلیسمی (۶۰)، فشار خون بالا و هیپرهوموسیستئینمی (Hyperhomocysteinemia) و هایپراملینمی (۶۳) را می توان نام برد.

عملکرد اندوتلیال معمولاً از طریق پاسخ گشاد کننده عروق ارزیابی می شود. در بیماران دیابتی پاسخ به گشادکننده های عروقی مختل می شود (47,64,65). مثلاً پاسخ اندوتلیال به استیل کولین با طول مدت دیابت، کنترل قند خون، تری گلیسیرید و سن ارتباط دارد (۴۷، ۶۶، ۶۷). اختلال عملکرد اندوتلیال در بیماران دیابتی بدون توجه به وجود یا عدم وجود عوارض، تعیین کننده مهم فعالیت التهابی است و می توان آن را یک نشانگر اولیه برای CVD دانست (۶۸). مختل شدن گشاد کننده های عروقی در افراد دیابتی سبب افزایش ضخامت شریان کاروتید شده است (۶۹).

نشان داده شده است که مولکول ئی-سلکتین (E-selectin) که مولکول چسبنده سلولها است سبب افزایش CAD در افراد مبتلا به دیابت می شود (۶۱، ۶۸). و سایر مارکرهای سطح التهاب در این گروه افزایش می یابند مانند LDL و IL-6 مونوسیت، آنیون سوپراکسید، CRP پلازما و نیتروتیروزین (۷۰)(۷۱). بنابراین، اختلال عملکرد اندوتلیال در بیماران دیابتی خطر بالایی را نشان می دهد برای میکرو و ماکروآنژیوپاتی با افزایش قند خون البته عوامل ژنتیکی و محیطی نیز در این عمل ممکن است دخیل باشند.

**عوامل التهابی**

دیابت، چاقی و مقاومت به انسولین با التهاب تحت بالینی در ارتباطند. طوفان سیتوکین های تولید شده توسط بافت چربی، ماکروفاژهای فعال شده، عوامل التهابی

اصلی در روند تصلب شرایین مانند التهاب دیواره عروق ، کموتاکسی لکوسیت ها و چسبندگی را تعدیل می کند (۷۴). آدیپونکتین به دلیل مهار اکسیداسیون LDL ، فعال شدن ماکروفاژها (از طریق  $TNF-\alpha$  ، مهار تکثیر و مهاجرت سلولهای صاف و افزایش اقدامات محافظتی بسیاری در روند تصلب شرایین با اختلال در تولید NO در سلولهای اندوتلیال نقش دارند (۷۵). آدیپونکتین با افزایش چاقی و دیابت بطور قابل توجهی کاهش می یابد و در بیماریهای قلبی کاهش چشمگیری دارد (۷۳). لپتین هورمونی است که از بافت چربی ترشح می شود و ثابت شده است که لپتین همیشه در بروز آترواسکلروز نقش دارد: ایجاد استرس اکسیداتیو، افزایش تولید MCP-1 ، Endothelin-1 (ET-1) که منجر به هایپرتروفی قلب می شود مهاجرت ، تکثیر ، هایپرتروفی سلولهای عضلانی صاف عروقی (VSMC) را تقویت می کند. بنابراین ، شواهد نشان می دهد التهاب ، عامل مشترک بین دیابت ، مقاومت به انسولین ، چاقی و CVD است (۷۹ ، ۸۰).

### بحث و نتیجه گیری

مطالعه ما نشان دهند ی معرفی عوامل خطر ساز متعدد در بیماران دیابتی که باعث افزایش شانس درگیری های قلبی عروقی می شود است. طبق مطالعه ی Krauss و همکاران (۱۹۹۸) چاقی با افزایش میزان بروز و شیوع فشار خون بالا، دیس لیپیدمی و دیابت ارتبلاط دارد که خود اینها عوامل خطر به بیماریهای قلبی عروقی می باشند و برعروق کرونر نیز تاثیر گذار است. چربی سبب تجمع در قلب ، بزرگی قلب و کاردیومیوپاتی می شود (۸۱).

مطالعات دیگر بیان می کنند که دیابت به علت هم زمانی قلبی عروقی و فشار خون ، افزایش چربی های خون افزایش مقاومت به انسولین و چاقی به عنوان همسان بیماری ایسکمی قلبی محسوب می شود. همچنین فشار

و سلولهای دیگر مشخص می شود. واسطه های التهابی، مانند  $TNF-\alpha$ ، اینترلوکین ۱- (IL-1) ، IL-6 ، لپتین، MCP-1 ، مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن ۱- (PAI-1)، پروتئین واکنش پذیر C (CRP) ، فیبرینوژن ، آنژیوتانسین ، ویسفاتین ، آدیپونکتین در مسیرهای سیگنالینگ ، در عمل انسولین و تداوم التهاب نقش دارند (۷۲ ، ۷۳). این سیتوکین ها در روند التهابی مزمن دیواره عروق نقش دارند و باعث تجمع چربی در نتیجه ایجاد آترواسکلروز و CVD می شوند (۷۴). تصلب شرایین یک بیماری چند عاملی پیچیده است و تسریع تصلب شرایین در دیابت را می توان با چندین بیماری از جمله افزایش قند خون ، افزایش استرس اکسیداتیو ، محصولات نهایی پیشرفته گلیکاسیون (AGE) ، دیس لیپیدمی ، عدم تعادل خودمختار ، هایپرانسولینمی ، بیش از حد نشانگرهای التهابی و متغیرهای ژنتیکی توضیح داد (۷۵). فرض بر این است که بافت چربی التهاب ناشی از چاقی را ایجاد می کند و منجر به جذب سلول های ایمنی بدن می شود که به حفظ پاسخ التهابی کمک کنند (۷۲).

مقاومت به انسولین باعث افزایش مزمن غلظت پلازما در FFA می شود که منجر به افزایش ذخیره تری گلیسیرید در عضله ، کاهش جذب گلوکز عضله و کبد و افزایش تولید گلوکز کبدی می شود ، که نشان داده شده است عملکرد انسولین را مختل می کند و باعث افزایش هایپرانسولینمی می شود (۷۷). چندین سیتوکین توصیف شده مربوط به مقاومت به انسولین نیز در ایجاد آترواسکلروز و CVD نقش دارند  $TNF-\alpha$  و سایر سیتوکین ها ، FFA و ROS ، مسیرهای التهابی را فعال کرده و بیان ژن های متعددی را که در مقاومت به انسولین نقش دارند ، تقویت می کنند (72, 78). IL-1 سیتوکین دیگری است که به عنوان یک نتیجه از استرس یا آسیب سلولی به طور عمده توسط ماکروفاژها تولید می شود که با افزایش بیان VCAM-1 و MCP-1 ، وقایع

خون بالا و کلسترول بد و دیابت عامل ایجاد سکته قلبی هستند (۸۲، ۸۳).

تحقیقات فراوانی در مورد التهاب نوع دو و التهاب صورت گرفته و مشاهده شده بیومارکرهای التهابی در دیابت افزایش می یابند از بین این بیومارکرها می توان به CRP و اینترلوکین -۶ و TNF $\alpha$  اشاره کرد. همچنین در بیماران دیابتی نقش تولید رادیکالهای آزاد زیاد است عوامل التهابی و استرس اکسیداتیو در روند تصلب شرایین و بیماریهای قلبی نقش دارند (۸۴).

در مورد رابطه دیابت و قلب می توان بیان کرد: براساس مطالعه فرامینگهام که از اولین و بزرگترین مطالعاتی است که در زمینه قلبی عروقی در جوامع صورت پذیرفته است: یکی از مهم ترین عوامل خطرزای بیماری های قلبی و عروقی، دیابت است (۸۵). بیماری های قلبی عروقی شایع ترین علت مرگ و میر را در بیماران دیابتی تشکیل می دهند به طوری که شیوع اختلالات قلبی عروقی در بیماران دیابتی تا چهار برابر افراد غیر دیابتی است. مضاف بر این بیماران دیابتی در سنین پایین تر گرفتار عوارض قلبی عروقی می شوند که باعث بدتر شدن پیش آگاهی نسبت به بیماران غیر دیابتی خواهد شد (۸۶). نتایج مطالعات مختلف نشان میدهد بیماران مبتلا به عوارض ماکرووسکولار دیابتی می شوند، و از وضعیت سلامت عمومی پایین تر و کیفیت زندگی ضعیف تری برخوردار هستند (۸۷). Xiong و همکارانش در تحقیق خود به این نتیجه رسیدند که در میان عوارض مزمن و خطرناک دیابت عوارض قلبی عروقی یکی از علت های مهم مرگ و میر در بیماران دیابتی می باشد (۸۸). انجمن دیابت امریکا چنین اظهار می کند که ۷۵-۸۰ درصد از بیماران دیابتی در نهایت در اثر ابتلا به عوارض دیابت فوت خواهند کرد عوارض قلبی عروقی از جمله بیماری عروق کرونر به صورت یک فاکتور مستقل تاثیر منفی به سزایی روی کیفیت زندگی بیماران به جا می گذارد (۸۹).

بیماران دیابتی کمتر از عروق کرونر بهره می برند. در افراد دیابتی، مرگ و میر بعد از عمل از ۴٪ به ۹٪ افزایش یافته و عمل جراحی با کاهش بقای طولانی مدت همراه است (۹۰). این جمله توسط یک مطالعه قابل توجه سوئدی (۹۱) پشتیبانی می شود که نتایج مشابهی را نشان می دهد و بیان کننده این است که دوره بعد از عمل با افزایش آریتمی، عفونت و مشکلات تنفسی طوفانی تر است (۹۲). با این حال، داده های قبلی حاکی از آن است که زمان بای پس (bypass) و زمان انسداد مشابه بودند (۹۲) و تعداد گرفت ها نیز برای هر دو عامل دیابتی و غیر دیابتی مشابه بود (۹۳). گرچه دیگران نشان می دهند تعداد پیوندها در افراد دیابتی بیشتر است (۹۴). آزمایش TIMI II (۹۵) حاکی از آن است که یک رویکرد محافظه کارانه ارقام بهتر را نشان می دهد. وقتی بیماران به دو گروه تهاجمی (آنژیوگرافی کرونر و آنژیوپلاستی) یا محافظه کار (منتظر بمانند) تصادفی شدند، گروه تحت درمان نسبت به محافظه کاری بهتر عمل کردند. مطالعات دیگر نتایج ضعیف تری را برای بیماران دیابتی با پیوند بای پس عروق کرونری (CABG) (۹۳) و آنژیوپلاستی ترانس لومینال از راه پوست (PTCA) نشان داده است (۹۶). هنگامی که میزان مرگ و میر ۵ ساله برای ۳۵۳ بیمار تحت درمان با انسولین یا داروهای خوراکی کاهش قند خون تجزیه و تحلیل شد. در افراد PTCA میزان مرگ و میر ۳۵٪ در مقایسه با ۱۹٪ در افراد CABG مرگ و میر یافت شد. میزان مرگ و میر در بیماران دیابتی کنترل شده با رژیم غذایی مشخص شده است که مشابه نرخ مرگ و میر ۵ ساله در تمام بیماران تحت CABG است (۹٪ vs ۹٪) (۹۲) PTCA یک درمان موفقیت آمیز و کم خطر در بیماری کرونر است. و اهمیت قابل توجهی راجع به اعتبار آن در بیمار مبتلا به دیابت شیرین ایجاد کرد. عامل اصلی تعیین کننده آنژیوپلاستی ناموفق، تنگی مجدد محل آنژیوپلاستی است. فاکتورهای

دخانیات نیز از عوامل خطر ساز مهمی است که در افزایش بیماری های قلبی عروقی دخیل است در پژوهش Bonakdaran ۱۵/۹٪ بیماران سابقه ی مصرف سیگار داشتند (۱۰۱). گروهی در مطالعه ی خود نشان داد که عوارض عروقی و هایپرتانسیون از مشکلات شایع بیماران دیابتی می باشد (۱۰۴). که می تواند موجب حمله ی مغزی و خطر قلبی عروقی و مرگ و میر شود. Hawks در مطالعه ی خود می نویسد با بالا رفتن سن بیمار میزان بروز عوارض مزمن دیابت بیشتر است (۱۰۵). همچنین Lloyd و همکاران در تحقیق خود نشان دادند که عوارض ماکروواسکولار ناشی از دیابت باعث کاهش قابل توجه در کیفیت زندگی بیماران به ویژه ابعاد جسمی می شوند بیماری عروق کرونری و عوارض ماکروواسکولاری بیشترین تاثیر را بر ابعاد عملکرد جسمی و کیفیت زندگی بیماران داشته است (۸۹).

دیابت بیماری مزمن ریوی و کلیوی، فشار خون، زخم ها و قلبی عروقی است و سبب تحلیل سیستم ایمنی میگردد. دیابت و بیماریهای قلبی عروقی به سرعت در کشورهای در حال توسعه در حال افزایش است. عوامل خطر ساز متعددی در بیماران دیابتی باعث افزایش شانس درگیری های قلبی عروقی می شود. این عوامل می توان چاقی، فشار خون، چربی خون، مواد مخدر، و عوامل التهابی، اندوتلیال، استرس اکسیداتیو و دیس لیپیدمی و هستند که بر بیماریهای قلبی نیز تاثیر گذار هستند. و با در نظر گرفتن این عوامل می توان بیماریهای دیابت و به دنبال آن بیماریهای قلبی و عروقی را نیز بهبود بخشید.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان از زحمات دانشگاه علوم پزشکی لرستان به خاطر حمایت ها کمال تشکر و قدردانی را به عمل می آورند.

زیادی در افزایش احتمال بروز مجدد بیماریهای عروقی از جمله سن، فشار خون، دیابت، آنژین شدید نقش دارند (۹۷). تأثیر افزایش استفاده از استنت (Stent) و مهارت فنی بهتر در قرار دادن استنت ممکن است این اثر مخرب آشکار آنژیوپلاستی را در بیماران دیابتی تغییر دهد و برای حل این مسئله مطالعات بیشتری لازم است.

تقریباً تمام بیماران دیابتی با همزمانی سایر عوامل خطر ساز قلبی عروقی شامل افزایش فشارخون، چاقی و اختلال در چربی های خون دچار مقاومت به انسولین همزمان نیز هستند که تجمع این عوامل خطر ساز با عنوان سندروم متابولیک شناخته می شود. شیوع سندروم متابولیک در جمعیت های مختلف نژادی و بر اساس تعریف های مختلف متفاوت است (۹۸، ۹۹). تمام شاخص های سندروم متابولیک به تنهایی از عوامل غیر وابسته ای افزایش دهنده ی بیماریهای قلبی عروقی هستند. بنابراین شیوع بالای این سندروم در بیماران دیابتی مطالعه ی ما هشدار دهنده برای افزایش درگیری های قلبی عروقی در جمعیت بیماران دیابتی است. در مطالعه ی UKPDS وجود رابطه ی مثبت بین افزایش قند و هموگلوبین گلیکوزیله و شانس خطر بروز بیماری های قلبی عروقی به اثبات رسید. در آن مطالعه به ازای هر ۰/۱ در افزایش هموگلوبین گلیکوزیله افزایش ۱۱٪ در شاخص خطر بیماری های قلبی عروقی دیده می شود (۱۰۰). درگیری کلیوی به شکل آلبومینوری و کاهش عملکرد کلیوی از عوامل خطر ساز مهم در افزایش بیماریهای قلبی عروقی به ویژه در افراد دیابتی محسوب می شود (۱۰۱). در مطالعه ی Bonakdaran ۲۱/۵٪ از بیماران دچار میکروآلبومینوری و ۱/۶٪ دچار البومینوری بودند و ۸/۸٪ بیماران میزان فیلتراسیون گلومرولی کمتر از ۶۰ داشتند این امار از سایر مطالعه های انجام شده در داخل و خارج از کشور بیشتر است که شاید یک دلیل آن طول مدت ابتلا به دیابت در بیماران باشد (۱۰۲، ۱۰۳). مصرف



## References

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020;323(13):1239-42.
2. Stirban AO, Tschoepe D. Cardiovascular complications in diabetes: targets and interventions. *Diabetes care*. 2008;31(Supplement 2):S215-S21.
3. Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunnigake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(3):720-32.
4. Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, Jones KL, Jain AK, Howard WJ, et al. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: the strong heart study. *Diabetes care*. 2003;26(1):16-23.
5. Khalangot M, Tronko M, Kravchenko V, Kulchinska J, Hu G. Body mass index and the risk of total and cardiovascular mortality among patients with type 2 diabetes: a large prospective study in Ukraine. *Heart*. 2009;95(6):454-60.
6. Kalaitzidis R, Bakris G. Management of hypertension in patients with diabetes: the place of angiotensin-II receptor blockers. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2009;11(8):757-69.
7. Nathan DM, Bayless M, Cleary P, Genuth S, Gubitosi-Klug R, Lachin JM, et al. Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: advances and contributions. *Diabetes*. 2013;62(12):3976-86.
8. Yokoyama H, Oishi M, Kawai K, Sone H, Group JDCDMS. Reduced GFR and microalbuminuria are independently associated with prevalent cardiovascular disease in Type 2 diabetes: JDDM study 16. *Diabetic medicine*. 2008;25(12):1426-32.
9. Klausen KP, Parving HH, Scharling H, Jensen JS. Microalbuminuria and obesity: impact on cardiovascular disease and mortality. *Clinical endocrinology*. 2009;71(1):40-5.
10. Grundy SM. Cardiovascular and metabolic risk factors: how can we improve outcomes in the high-risk patient? *The American journal of medicine*. 2007;120(9):S3-S8.
11. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*. 1979;59(1):8-13.
12. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
13. Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PW. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women: the Framingham Study. *Jama*. 1988;260(23):3456-60.
14. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mähönen M, Niemelä M, Haffner SM, et al. Impact of

- diabetes on mortality after the first myocardial infarction. *Diabetes care*. 1998;21(1):69-75.
15. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(4):1348-59.
  16. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation*. 2000;102(9):1014-9.
  17. Smith JW, Marcus FI, Serokman R. Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 1984;54(7):718-21.
  18. Stone PH, Muller JE, Hartwell T, York B, Rutherford JD, Parker CB, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1989;14(1):49-57.
  19. Goldberg IJ. Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(3):965-71.
  20. Ginsberg HN. Diabetic dyslipidemia: basic mechanisms underlying the common hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol levels. *Diabetes*. 1996;45(Supplement 3):S27-S30.
  21. Haffner SM, Mykkänen L, Festa A, Burke JP, Stern MP. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation*. 2000;101(9):975-80.
  22. Gordon DJ, Rifkind BM. High-density lipoprotein—the clinical implications of recent studies. *New England Journal of Medicine*. 1989;321(19):1311-6.
  23. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *Jama*. 1988;260(13):1917-21.
  24. Jaleel A, Henderson GC, Madden BJ, Klaus KA, Morse DM, Gopala S, et al. Identification of de novo synthesized and relatively older proteins: accelerated oxidative damage to de novo synthesized apolipoprotein A-1 in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2010;59(10):2366-74.
  25. Boemi M, Leviev I, Sirolla C, Pieri C, Marra M, James RW. Serum paraoxonase is reduced in type 1 diabetic patients compared to non-diabetic, first degree relatives; influence on the ability of HDL to protect LDL from oxidation. *Atherosclerosis*. 2001;155(1):229-35.

26. Mastorikou M, Mackness M, Mackness B. Defective metabolism of oxidized phospholipid by HDL from people with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006;55(11):3099-103.
27. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Quagliaro L, Piconi L, Bais B, et al. Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short-and long-term simvastatin treatment. *Circulation*. 2002;106(10):1211-8.
28. Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, Rönnemaa T, Laakso M. Medial artery calcification: a neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1996;16(8):978-83.
29. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003;108(20):2460-6.
30. Leinonen J, Lehtimäki T, Toyokuni S, Okada K, Tanaka T, Hiai H, et al. New biomarker evidence of oxidative DNA damage in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *FEBS letters*. 1997;417(1):150-2.
31. El-Mesallamy H, Hamdy N, Suwailem S, Mostafa S. Oxidative stress and platelet activation: markers of myocardial infarction in type 2 diabetes mellitus. *Angiology*. 2010;61(1):14-8.
32. Hâncu N. *Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes Mellitus: Assessment and Control*: Springer Science & Business Media; 2012.
33. Association AD. Treatment off Hypertension in Diabetes. *Diabetes Care*. 1993;16(10):1394-401.
34. Turner R, Holman R, Matthews D, Bassett P, Coster R, Stratton I, et al. Hypertension in diabetes study (Hds). 1. Prevalence of hypertension in newly presenting Type-2 diabetic-patients and the association with risk-factors for cardiovascular and diabetic complications. *Journal of hypertension*. 1993;11(3).
35. Association AD. Standards of medical care in diabetes—2010. *Diabetes care*. 2010;33(Supplement 1):S11-S61.
36. Group AS. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(17):1575-85.
37. Berry C, Brosnan MJ, Fennell J, Hamilton CA, Dominiczak AF. Oxidative stress and vascular damage in hypertension. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2001;10(2):247-55.
38. Griendling K. Novel NAD (P) H oxidases in the cardiovascular system. *Heart*. 2004;90(5):491-3.
39. Goligorsky MS. Making sense out of oxygen sensor. *Am Heart Assoc*; 2000.
40. Bayraktutan U, Blayney L, Shah AM. Molecular characterization and localization of the NAD (P) H oxidase components gp91-phox and p22-phox in endothelial cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000;20(8):1903-11.

41. Inoue N, Kawashima S, Kanazawa K, Yamada S, Akita H, Yokoyama M. Polymorphism of the NADH/NADPH oxidase p22 phox gene in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1998;97(2):135-7.
42. Van Heerebeek L, Meischl C, Stoker W, Meijer C, Niessen H, Roos D. NADPH oxidase (s): new source (s) of reactive oxygen species in the vascular system? *Journal of clinical pathology*. 2002;55(8):561-8.
43. Ceriello A, Morocutti A, Mercuri F, Quagliaro L, Moro M, Damante G, et al. Defective intracellular antioxidant enzyme production in type 1 diabetic patients with nephropathy. *Diabetes*. 2000;49(12):2170-7.
44. Marra G, Cotroneo P, Pitocco D, Manto A, Di Leo MA, Ruotolo V, et al. Early increase of oxidative stress and reduced antioxidant defenses in patients with uncomplicated type 1 diabetes: a case for gender difference. *Diabetes care*. 2002;25(2):370-5.
45. Strasak A, Ruttman E, Brant L, Kelleher C, Klenk J, Concin H, et al. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a prospective long-term study of 83 683 Austrian men. *Clinical chemistry*. 2008;54(2):273-84.
46. Waring WS, McKnight JA, Webb DJ, Maxwell SR. Uric acid restores endothelial function in patients with type 1 diabetes and regular smokers. *Diabetes*. 2006;55(11):3127-32.
47. Matheus AdM, Tibiriça E, Da Silva P, de Fatima Bevilacqua da Matta M, Gomes M. Uric acid levels are associated with microvascular endothelial dysfunction in patients with Type 1 diabetes 1. *Diabetic Medicine*. 2011;28(10):1188-93.
48. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006;113(6):898-918.
49. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(18):1343-50.
50. Group DPPR. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *The Lancet*. 2009;374(9702):1677-86.
51. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *Jama*. 2001;286(10):1195-200.
52. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*. 2003;52(7):1799-805.

53. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, 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. *The Lancet*. 2004;364(9435):685-96.
54. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart J-C, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(14):1425-35.
55. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(3):238-48.
56. Investigators FS. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *The Lancet*. 2005;366(9500):1849-61.
57. Keech AC, Mitchell P, Summanen P, O'Day J, Davis TM, Moffitt M, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2007;370(9600):1687-97.
58. Basha B, Samuel SM, Triggler CR, Ding H. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: possible involvement of endoplasmic reticulum stress? *Experimental diabetes research*. 2012;2012.
59. Romano M, Pomilio M, Vigneri S, Falco A, Chiesa PL, Chiarelli F, et al. Endothelial perturbation in children and adolescents with type 1 diabetes: association with markers of the inflammatory reaction. *Diabetes care*. 2001;24(9):1674-8.
60. Hadi HA, Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vascular health and risk management*. 2007;3(6):853.
61. Yan J, Tie G, Park B, Yan Y, Nowicki PT, Messina LM. Recovery from hind limb ischemia is less effective in type 2 than in type 1 diabetic mice: roles of endothelial nitric oxide synthase and endothelial progenitor cells. *Journal of vascular surgery*. 2009;50(6):1412-22.
62. Lum H, Roebuck KA. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2001;280(4):C719-C41.
63. Versari D, Daghini E, Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes care*. 2009;32(suppl 2):S314-S21.
64. Skyrme-Jones RAP, O'Brien RC, Luo M, Meredith IT. Endothelial vasodilator function is related to low-density lipoprotein particle size and low-density lipoprotein vitamin E content in type 1 diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(2):292-9.
65. Tibirica E, Rodrigues E, Cobas R, Gomes M. Endothelial function in patients with type 1 diabetes evaluated by skin capillary recruitment. *Microvascular research*. 2007;73(2):107-12.
66. Koitka A, Abraham P, Bouhanick B, Sigauco-Roussel D, Demiot C, Saumet JL.

- Impaired pressure-induced vasodilation at the foot in young adults with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(3):721-5.
67. Chan NN, Vallance P, Colhoun HM. Endothelium-dependent and-independent vascular dysfunction in type 1 diabetes: role of conventional risk factors, sex, and glycemic control. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003;23(6):1048-54.
68. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk C, Giorgino F, Ebeling P, Fuller JH, et al. Vascular risk factors and markers of endothelial function as determinants of inflammatory markers in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes care*. 2003;26(7):2165-73.
69. Khan F, Elhadd TA, Greene SA, Belch J. Impaired skin microvascular function in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2000;23(2):215-20.
70. Cominacini L, Garbin U, Pastorino A, Campagnola M, De Santis A, Davoli A, et al. Increased susceptibility of LDL to in vitro oxidation in patients with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes research (Edinburgh, Scotland)*. 1994;26(4):173-84.
71. Devaraj S, Glaser N, Griffen S, Wang-Polagruto J, Miguellino E, Jialal I. Increased monocyte activity and biomarkers of inflammation in patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2006;55(3):774-9.
72. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-7.
73. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(7):1793-801.
74. Matheus ASdM, Tannus LRM, Cobas RA, Palma CCS, Negrato CA, Gomes MdB. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update. *International journal of hypertension*. 2013;2013.
75. Ferrarezi DA, Cheurfa N, Reis AF, Fumeron F, Velho G. Adiponectin gene and cardiovascular risk in type 2 diabetic patients: a review of evidences. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2007;51(2):153-9.
76. Ait-Oufella H, Taleb S, Mallat Z, Tedgui A. Recent advances on the role of cytokines in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2011;31(5):969-79.
77. Leahy JL. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Archives of medical research*. 2005;36(3):197-209.
78. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(5):1111-9.
79. Yang R, Barouch LA. Leptin signaling and obesity: cardiovascular consequences. *Circulation research*. 2007;101(6):545-59.
80. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Ya, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature medicine*. 2002;8(11):1288-95.
81. Krauss RM, Winston M, Fletcher BJ, Grundy SM. Obesity: impact on

- cardiovascular disease. *Circulation*. 1998;98(14):1472-6.
82. Bell DS. Diabetes: a cardiac condition manifesting as hyperglycemia. *Endocrine practice*. 2008;14(7):924-32.
83. Parham M, Mohammadi M, Bagherzadeh M, Hosseinzadeh F, Eshraghi M, Bakhtiari L, et al. A comparison of the relationship between the serum level of vitamin d and coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Qom University of Medical Sciences Journal*. 2014;8(4):13-8.
84. Gauthier-Chelle K, Mennen L, Arnault N, Rigalleau V, Hercberg S, Gin H. Comparison of the diet of self-declared diabetics with non-diabetic patients in the SU. VI. MAX study: did the diabetics modify their nutritional behavior? *Diabetes & metabolism*. 2004;30(6):535-42.
85. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's principles of internal medicine*: McGraw Hill; 2001.
86. Lahoz-Rallo B, Blanco-Gonzalez M, Casas-Ciria I, Marín-Andrade JA, Mendez-Segovia JC, Moratalla-Rodriguez G, et al. Cardiovascular disease risk in subjects with type 2 diabetes mellitus in a population in southern Spain. *Diabetes research and clinical practice*. 2007;76(3):436-44.
87. Association AD. Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). UK Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes care*. 1999;22(7):1125-36.
88. Xiong W-C, Stern DM. The marriage of glucose and blood vessels: It isn't all that sweet. *Cell metabolism*. 2005;2(4):212-5.
89. Lloyd A, Sawyer W, Hopkinson P. Impact of long-term complications on quality of life in patients with type 2 diabetes not using insulin. *Value in Health*. 2001;4(5):392-400.
90. Wittels EH, Gotto AM. Clinical features of ischemic heart disease in diabetes mellitus. *International Textbook of Diabetes Mellitus*; Ed By Taskin MR & Nestel. 1992:1487-96.
91. Herlitz J, Wognsen GB, Emanuelsson H, Haglid M, Karlson BW, Karlsson T, et al. Mortality and morbidity in diabetic and nondiabetic patients during a 2-year period after coronary artery bypass grafting. *Diabetes care*. 1996;19(7):698-703.
92. Fietsam Jr R, Bassett J, Glover J. Complications of coronary artery surgery in diabetic patients. *The American surgeon*. 1991;57(9):551-7.
93. Lawrie GM, Morris GC, Glaeser DH. Influence of diabetes mellitus on the results of coronary bypass surgery: follow-up of 212 diabetic patients ten to 15 years after surgery. *Jama*. 1986;256(21):2967-71.
94. Morris J, Smith L, Jones R, Glower D, Morris P, Muhlbaier L, et al. Influence of diabetes and mammary artery grafting on survival after coronary bypass. *Circulation*. 1991;84(5 Suppl):III275-84.
95. Mueller HS, Cohen L, Braunwald E, Forman S, Feit F, Ross A, et al. Predictors of early morbidity and mortality after thrombolytic therapy of acute myocardial

- infarction. Analyses of patient subgroups in the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase II. *Circulation*. 1992;85(4):1254-64.
96. Ellis S. The Multivessel Angioplasty Prognosis Sstudy Group. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease: Implications for patient selection. *Circulation*. 1990;82:1193-202.
97. Weintraub WS, Ghazzal Z, Douglas Jr JS, Liberman HA, Morris DC, Cohen CL, et al. Long-term clinical follow-up in patients with angiographic restudy after successful angioplasty. *Circulation*. 1993;87(3):831-40.
98. AlSaraj F, McDermott J, Cawood T, McAteer S, Ali M, Tormey W, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with diabetes mellitus. *Irish journal of medical science*. 2009;178(3):309-13.
99. Wong J, Molyneaux L, Constantino M, Twigg S, Yue D. The metabolic syndrome in type 2 diabetes: When does it matter? *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2006;8(6):690-7.
100. Group UPDS. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) XI: Biochemical Risk Factors in Type 2 Diabetic Patients at Diagnosis Compared with Age-matched Normal Subjects. *Diabetic Medicine*. 1994;11(6):534-44.
101. Bonakdaran S, Taghavi M. Cardiovascular risk factors in type 2 diabetic patients in Mashhad City. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2010;12(1):1-6.
102. Jurado J, Ybarra J, Solanas P, Caula J, Gich I, Pou JM, et al. Prevalence of cardiovascular disease and risk factors in a type 2 diabetic population of the North Catalonia diabetes study. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*. 2009;21(3):140-8.
103. Agarwal A, Singla S, Singla R, Lal A, Wardhan H, Yadav R. Prevalence of coronary risk factors in type 2 diabetics without manifestations of overt coronary heart disease. *JAPI*. 2009;57.
104. Grobbee DE. How to ADVANCE prevention of cardiovascular complications in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2003;52:24-8.
105. Hawks JH, Keene AM. *Medical-surgical nursing: Clinical management for positive outcomes*: WB Saunders; 2001.
- 106.



## A review of related risk factors in diabetic patients and the chance of involvement in cardiovascular diseases

*Sedighi M<sup>1</sup>, Cheraghi M<sup>1</sup>, Hashemzadeh P<sup>2\*</sup>*

1. Cardiovascular Research Center, Shahid Rahimi Hospital, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

2. Department of Medical Biotechnology, School of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran, Pejman7genetian@gmail.com

### Abstract

**Background:** Despite the fact that public awareness about diabetes control and cardiovascular diseases has increased, but still the main cause of morbidity and mortality in the community. For the treatment and control of diabetes and heart disease can be pharmacological and nonpharmacological methods used. The purpose of this review study is to introduce several risk factors in diabetic patients that increase the chances of cardiovascular involvement.

**Materials and Methods:** In this review study, Pubmed, ISI and Scopus databases were used to search for articles during the years 1979 to 2020, and the keywords of blood pressure, oxidative stress, obesity, dyslipidemia, endothelial function and inflammatory factors were used.

**Results:** The worldwide prevalence of diabetes and the occurrence of serious and dangerous complications on the organs of the body, has made this disease a major health problem in all communities and is the main cause of cardiovascular disease. Our study showed that cardiovascular disease is the most common cause of death in diabetic patients. Factors associated with diabetes and cardiovascular disease include high blood pressure, oxidative stress, obesity, dyslipidemia, endothelial function, and inflammatory factors.

**Conclusion:** Diabetes is a major cause of cardiovascular disease. Cardiovascular disease is also the most common cause of death in diabetics.

**Keywords:** Diabetes, Cardiovascular Diseases, Molecular Mechanisms

\***Citation:** Sedighi M, Cheraghi M, Hashemzadeh P. A review of related risk factors in diabetic patients and the chance of involvement in cardiovascular diseases. *Yafte*. 2021; 23(1):220-236.