ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
ORIGINAL ARTICLES

ОЦЕНКА НА ПЕРИФЕРНАТА АРТЕРИАЛНА РИГИДНОСТ ПРИ БОЛНИ С ПРЕДИАБЕТ И ДИАБЕТ ТИП 2

С. Начева[1], Ц. Гатев[2], Я. Асьов[2], З. Каменов[2] и Ю. Петрова[1]

[1]Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“, МУ – София
[2]Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Александровска“, МУ – София

EVALUATION OF PERIPHERAL ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS WITH PREDIABETES AND TYPE 2 DIABETES

S. Nacheva[1], Ts. Gatev[2], Ya. Assyov[2], Z. Kamenov[2] and J. Petrova[1]

[1]Clinic of Neurology, UMHAT “Aleksandrovska”, MU – Sofia
[2]Clinic of Endocrinology, UMHAT “Aleksandrovska”, MU – Sofia

Резюме:

Захарният диабет е едно от водещите заболявания. При пациентите с предиабет и захарен диабет тип 2 се развива съдова увреда, отговорна за ранно развитие на мозъчносъдова, сърдечно-съдова и периферннонервна дисфункция в хода на прогресията на заболяването. Проучени се ултразвукови маркери за ранна съдова увреда при захарен диабет. Intima Media Thickness (IMT) директно измерва атеросклеротичната промяна, Ankle-Brachial Index (ABI) е маркер за абнормна съдова функция или обструкция на съда, но на по-късен етап от развитието ù. Настоящото изследване представя първите резултати от проучването на β-index – нов ултразвуков маркер за ранна съдова увреда и прогресията ù в хода на гликемичното нарушение.

Ключови думи: предиабет, захарен диабет тип 2, съдова увреда, маркери

Адрес за кореспонденция: *Д-р Силвия Начева, e-mail: drSylvi87@gmail.com*

Abstract:

Type 2 Diabetes is one of the major diseases spread worldwide. Vascular impairment occurs in patients with prediabetes and type 2 diabetes and leads to premature development of cerebrovascular, cardiovascular and peripheral-nerve dysfunction. Ultrasound markers have been studied in order to evaluate the vascular impairment in glycemic disorders. Intima Media Thickness (IMT) directly measures atherosclerotic transformation of the vessel, as for Ankle-Brachial Index (ABI) is a marker of abnormal vascular function or vascular obstruction in later stage of its development. The current study presents the first results from evaluating the β-index – new ultrasound marker for early vascular disease and its progression in the glycemic impairment.

Key words: prediabetes, diabetes type 2, neuropathy, vascular damage, markers

Address for correspondence: *Silvia Nacheva, M.D., e-mail: drSylvi87@gmail.com*

ВЪВЕДЕНИЕ

Заболяемостта от захарен диабет тип 2 нараства по целия свят и повечето болни умират или се инвалидизират вследствие съдовите усложнения [14, 23]. Проспективни проучвания са показали продължителна асоциация между високите стойности на кръвна захар и гликиран хемоглобин, и риска от големи съдови инциденти при диабетно болни [22, 30]. Въпреки това предишни рандомизирани проучвания, оценяващи ефекта на гликемичния контрол при пациенти с диабет, представят недостатъчни доказателства за подобрение на съдовото заболяване [1, 21, 25, 32, 33, 35].

Нов доплеров маркер за съдова увреда. Микроангиопатията при предиабет и диабет тип 2 има отношение към увредата на всички органи и системи, като нервната система (централна и периферна) не прави изключение. По тази причина се търсят лесни, достъпни и неинвазивни методи за ранната ѝ диагностика. Като такъв се определя **β-index** – индекс (експоненциален) на артериална ригидност (arterial stiffness β). Той отразява не само еластичните свойства на артериалната стена, но и атеросклеротичната увреда, която определя дебелината и площта на съдовата стена. Той корелира със степента на атеросклеротична трансформация на съдовата стена [36].

„Класически“ маркери за съдова увреда. IMT на общата каротидна артерия е известен и добре проучен индекс за васкуларна увреда [24]. Повишените серумни нива на кръвна захар и инсулин са свързани с висок IMT [4]. **ABI** е маркер за абнормна съдова функция или обструкция на съда, но на по-късен етап от развитието ѝ. Повишените стойности на ABI са свързани с повишен риск от сърдечно-съдови заболявания и транзиторни исхемични атаки [2].

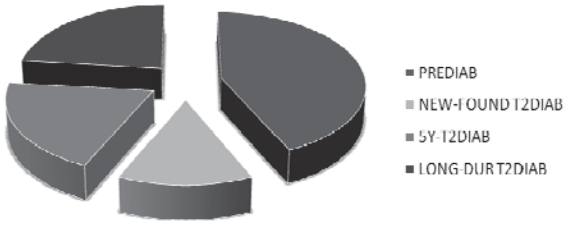
Цел на изследването е проследяването на прогресията на съдова увреда при пациенти с предиабет, новооткрит захарен диабет тип 2 и такъв с давност чрез нов доплерсонографски маркер. Обект на изследването са пациенти с предиабет, захарен диабет тип 2 – новооткрит и с давност, част от които са пациенти с диабетно стъпало.

Материал и методи

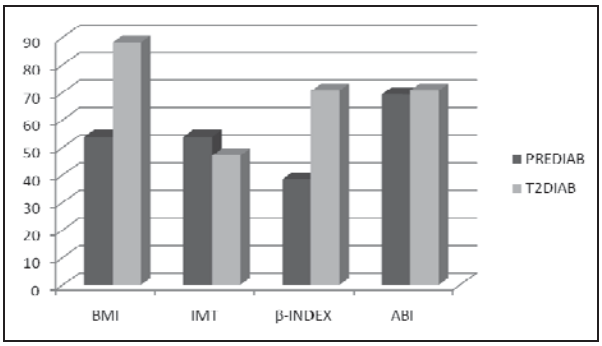
За целите на изследването се използваха следните методи: анамнеза, физикален статус, ултразвуково изследване. Доплеровите методи включваха ancle-brachial index (ABI), дебелина интима-медия (IMT), β-index (arterial stiffness). Всички пациенти бяха с установен актуален гликемичен статус (изследване на кръвна захар на гладно, ОГТТ/КЗП, HbA1c). За всеки пациент се изчисли body mass index (BMI).

Резултати

Бяха изследвани 30 души на средна възраст 54.25 год. (± 8.95) – 13 (43.3 %) с предиабет и 17 (56.6%) със захарен диабет тип 2 (4 – новооткрит, 6 – до 5-годишна давност, и 7 – над 5-годишна давност). От тях 20 души бяха с BMI (66.6%), съответен на наднормено тегло или обезитет, а 23 (76.6%) – с лабораторни данни за дислипидемия. От пациентите с предиабет при 7 (53.8%) се установиха високи стойности на IMT, а 5 (38.4%) бяха и с високи стойности на β-index. От групата с предиабет само 5 (38.4%) пациенти бяха с нормален BMI. От пациентите със ЗД тип 2, 15 (88.2%) бяха с висок BMI, 8 (47%) бяха с високи стойности на IMT, а 12 (70.6%) – с високи стойности на β-index. След изследване на ABI се установи, че 9 (69.2%) човека с предиабет и 12 (70.6%) с диабет са с периферносъдова дисфункция – хронична артериална недостатъчност или по-често вазомоторни нарушения.



Фиг. 1. Разпределение на пациентите по отношение на гликемичния статус и неговата продължителност



Фиг. 2. Процентно разпределение на наднормените стойности на доплерови маркери при предиабет и захарен диабет тип 2

Обсъждане

Съдова увреда при предиабет и захарен диабет тип 2

Според Американската асоциация по диабет (ADA) предиабетът се дефинира като метаболитно състояние, което предразполага засегнатите индивиди към развитие на захарен диабет тип 2 [3]. Епидемиологичната връзка между предиабета и съдовите заболявания е замъглена от натрупването на други съдови рискови фактори при пациентите. Нивата на кръвната захар в рамките на предиабетното състояние корелират скромно с много рискови фактори, включващи общо и централно затлъстяване, високо артериално кръвно налягане, нива на триглицериди и липопротеини [29]. Следователно силата на ефекта от хипергликемията зависи

от степента на вземане под внимание на свързаните с нея рискови фактори. Според няколко проучвания нарушената гликемия на гладно и нивата на кръвна захар на 120-ата минута от ОГТТ са мощни предиктори на смъртността от съдови заболявания. Според статистически анализи тези показатели представляват независими рискови фактори [6, 8, 12, 29, 31].

Патогенеза на съдовата увреда. Захарният диабет тип 2 и предиабетът се дължат на две основни нарушения: инсулинова резистентност и/или недостатъчност на инсулиновата секреция и нарушение на секрецията на инкретини (GIP – glucose-dependent insulinotropic polypeptide и GLP-1 – glucagon-like peptide-1). Те се секретират от ендокринни L-клетки в стената на малките и големите черва и имат важна роля за правилното функциониране на бета- и алфа-клетките на панкреаса, потенцирайки постпрандиалното увеличаване на секрецията на панкреаса. [9] Нарушението на инкретиновата секреция води и до увреда на сърцето и кръвоносните съдове, нарушавайки енергийната обмяна в кардиомиоцитите, следователно и сърдечната функция, а във васкуларния ендотел повлиява азотен окис/цикличен гуанозин монофосфат-зависимия път с последващи морфологични и функционални съдови увреди [34]. Хипергликемията директно увреждa функцията и морфологичната структура на съда. Молекулярните механизми не са напълно изяснени въпреки налагането на няколко хипотези – полиолов път с повишена алдорередуктазна активност и неензимно гликиране с общ краен резултат: оксидативен стрес, както и първично индуциране на такъв от страна на хипергликемията в съдовия ендотел [10, 11, 18, 19]. Въпреки натрупаните доказателства в подкрепа на горепосочените теории връзката между хипергликемията, предиабета и съдовата увреда е много по-сложна. През последните години се наложи схващането за съществуване на синергизъм между хипергликемията и системния възпалителен процес като базов за формирането на атеросклероза. Lukas et al. през 2013 г. доказват повисоки нива на серумни цитокини (IL-5, IL-6, IL-7, TNF-α и гранулоцит-моноцит-колония-стимулиращ фактор) при пациенти с предиабет, показващи системно възпаление [20]. Комбинацията на системно възпаление и предиабет се асоциира с нивата на асиметричен диметил-аргинин (ADMA) и заедно водят до развитие на ендотелна дисфункция [15, 17, 27]. Хроничното, субклинично възпаление при предиабет зависи и от хиперинсулинемията и/или инсулиновата резистентност, които се асоциират с повишени нива на С-реактивен протеин (CRP) в системната циркулация [13, 26, 37]. Хипергликемията е свързана и с натрупване на протеини от екстрацелуларния матрикс, с последващо увреждане на еластичните мембрани на съдовете и увеличаване на съдовата ригидност. При предиабет се установяват и по-напреднали структурни съдови увреди като загуба на перицити, формиране на капилярни микроаневризми, васкуларна пролиферация и напредваща съдова увреда [5, 16]. Brownlee обединява всички горепосочени теории като отражение на различни аспекти на съдовата увреда при нарушения в гликемията. Всички тези промени на съдовата стена се обединяват от комплексно понятие, наречено “микроангиопатия” [7].

Нашите резулатати показват, че половината от пациентите с предиабет имат високи стойности на IMT, 38.4% имат и високи стойности на β-index, а само 5 (38.4%) от тях имат нормален BMI. В същото време 88.2% от болните със ЗД тип 2 имат висок BMI, 47% – високи стойности на IMT, а 70.6% са с високи стойности на β-index. След изследване на ABI се установи, че 9 (69.2%) човека с предиабет и 12 (70.6%) с диабет са с периферносъдова дисфункция – хронична артериална недостатъчност или по-често – вазомоторни нарушения.

Заключение

Според получените от нас резултати използваният ултразвуков маркер предоставя ранна оценка на състоянието на съдовата система при болни със захарен диабет тип 2, затлъстяване и дислипидемия. Прилагането му при пациенти с предиабет и метаболитен синдром може да помогне за ранна диагностика на възможните съдови усложнения. Така може да се проследи прогресията на съдовите усложнения вследствие на тези метаболитни нарушения.

Библиография

1. Abraira C, Colwell J, Nuttall F, et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. Arch Intern Med. 1997; 157:181-8.
2. Allison MA, Laughlin GA, Barrett-Connor E. Association between the ankle-brachial index and carotid intimal medial thickness in the Rancho Bernardo Study. Am J Cardiol. 2006; 15; 98(8):1105-9.
3. American Diabetes Association (2014) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 37 Suppl 1: S81-90.
4. Andreozzi F, Gastaldelli A, Mannino GC, et al. Increased carotid intima-media thickness in the physiologic range is associated with impaired postprandial glucose metabolism, insulin resistance and beta cell dysfunction. Atherosclerosis. 2013; 229:277-281.

5. Bakker W, Eringa EC, Sipkema P, van Hinsbergh VW. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity. Cell Tissue Res. 2009; 335:165-189.
6. Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, et al. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab) Circulation. 2007; 116:151-7.
7. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature. 2001; 414:813-820.
8. Brunner EJ, Shipley MJ, Witte DR, et al. Relation between blood glucose and coronary mortality over 33 years in the Whitehall Study. Diabetes Care. 2006; 29:26-31.
9. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. Cell Metab. 2013; 17:819-837.
10. Ciccone M, Pestrichella V, Rossi O, et al. Oxidative stress is an early marker of endothelial dysfunction? Clin Hemorheol Microcirc. 1999; 21:341-342.
11. Ciccone MM, Bilianou E, Balbarini A, et al. Task force on: 'Early markers of atherosclerosis: influence of age and sex'. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2013; 14:757-766.
12. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. Arch Intern Med. 2001; 161:397-405.
13. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM. Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes. The Insuline Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes. 2002; 51:1131-1137.
14. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, et al. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study. Circulation. 2007; 115:1544-50.
15. Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:3171-3182.
16. He Z, King GL. Microvascular complications of diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am. 2004; 33:215-238.
17. Konukoglu D, Firtina S, Serin O. The relationship between plasma asymmetrical dimethyl-L-arginine and inflammation and adhesion molecule levels in subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. Metabolism. 2008; 57:110-115.
18. Koya D, Haneda M, Nakagawa H, et al. Amelioration of accelerated diabetic mesangial expansion by treatment with a PKC beta inhibitor in diabetic db/db mice, a rodent model for type 2 diabetes. FASEB J. 2000; 14:439-447.
19. Koya D, Jirousek MR, Lin YW, et al. Characterization of protein kinase C beta isoform activation on the gene expression of transforming growth factor-beta, extracellular matrix components, and prostanoids in the glomeruli of diabetic rats. J Clin Invest. 1997; 100:115-126.
20. Lucas R, Parikh SJ, Sridhar S, et al. Cytokine profiling of young overweight and obese female African American adults with prediabetes. Cytokine. 2013; 64:310-315.
21. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, Klimt CR. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. Diabetes. 1970; 19: Suppl:789-830.
22. Moss SE, Klein R, Klein BE, Meuer SM. The association of glycemia and causespecific mortality in a diabetic population. Arch Intern Med. 1994; 154:2473-9.
23. Moss SE, Klein R, Klein BE. Causespecific mortality in a population-based study of diabetes. Am J Public Health 1991; 81:1158-62.
24. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. N Engl J Med. 1999; 340:14-22.
25. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract. 1995; 28:103-17.
26. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. Circulation. 2000; 102:2165-2168.
27. Rittig K, Peter A, Baltz KM, et al. The CCR2 promoter polymorphism T-960A, but not the serum MCP-1 level, is associated with endothelial function in prediabetic individuals. Atherosclerosis. 2008; 198:338-346.
28. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010; 375:2215-22.
29. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010; 375:2215-22.
30. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Intern Med. 2004; 141:421-31.
31. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med. 2011; 364:829-41.
32. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetes patients. Diabetes Care 2000; 23:Suppl 2:B21-B29.
33. Stettler C, Allemann S, Jüni P, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials. Am Heart J. 2006; 152:27-38.
34. Szmitko PE, Leiter LA, Verma S. The incretin system and cardiometabolic disease. Can J Cardiol. 2010; 26:87-95.
35. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352:837-53.
36. Wada T, Kodaira K, Fujishiro K, et al. Correlation of ultrasound-measured common carotid artery stiffness with pathological findings. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1994; 14:479-482.
37. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999; 19:972-978.

Постъпила за печат на 28 август 2017 г.