

ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Е.В. Ахмерова, Л.А. Руюткина, Д.А. Яхонтов

Новосибирский городской эндокринологический центр, гл. врач – к.м.н. Я.В.

Зулин; Новосибирский государственный медицинский университет,

ректор – И.О. Маринкин.

Резюме. Проблема сахарного диабета типа 2 (СД типа 2) и артериальной гипертензии (АГ) стала актуальной в последнее время, так как была показана тесная взаимосвязь патогенетических механизмов данных заболеваний и высокая частота их сочетания. С целью оценки вазореактивности у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2 и анализа ее взаимосвязи с гемодинамическими и метаболическими факторами, было обследовано 133 больных (54 мужчины и 82 женщины) в возрасте 36-50 лет. Вазореактивность у больных АГ в сочетании с СД типа 2, характеризовалась более низкими показателями, чем у больных АГ без СД типа 2, что выразилось меньшим приростом ЭЗВД и более низкими значениями диаметра плечевой артерии. У больных АГ в сочетании с СД типа 2, отмечалось более низкое содержание в крови NO. Более низкие значения провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-1 β) у больных АГ в сочетании с СД типа 2, чем у больных АГ без СД типа 2, очевидно обусловлены переключением метаболизма печени на активную выработку ХС ЛПНП и более выраженным нарушением структуры и функции эндотелия.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инсулиннезависимый сахарный диабет, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гипертриглицеридемия, ожирение.

Ахмерова Елена Викторовна – врач городского эндокринологического центра; e-mail: vesta-box@mail.ru.

Руюткина Людмила Александровна – проф. каф. внутренних болезней с пропедевтикой внутренних болезней НГМУ, зав. курсом неотложной эндокринологии НГМУ; e-mail: larut@list.ru.

Яхонтов Давыд Александрович – проф. каф. внутренних болезней стоматологического факультета НГМУ; e-mail: Mich99@mail.ru.

В последние годы наблюдается существенное увеличение частоты АГ и СД типа 2. По данным Международной Федерации Диабета (IDF), в настоящее время СД болеют более 246 млн. человек. Дислипидемия при СД типа 2 способствуют повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с тем, что АГ встречается при сахарном диабете в 2 раза чаще, чем в популяции в целом, некоторые механизмы, ответственные за повышение артериального давления у этих больных, встречаются более часто, чем в недиабетической популяции. Один из таких механизмов – гиперинсулинемия, являющаяся следствием инсулинорезистентности (ИР) и дисфункции эндотелия (ДЭ). Целый ряд метаболических и гемодинамических факторов может оказывать влияние на дисфункцию эндотелия у больных сахарным диабетом и АГ. В первую очередь это касается постоянной гипергликемии. В высоких концентрациях глюкоза оказывает непосредственное токсическое действие на эндотелиальные клетки сосудов, что способствует уменьшению эндотелий-зависимого расслабления, увеличению вазоконстрикции, стимуляции гиперплазии гладкомышечных клеток, ремоделированию и развитию атеросклероза [1]. Установлено, что

инсулинрезистентность тесно связана с дисфункцией эндотелия, в том числе с нарушением продукции оксид азота (NO). При инсулинрезистентности происходит снижение продукции NO, вследствие чего формируется повышенная чувствительность сосудистой стенки к действию сосудосуживающих веществ, нарушаются процессы эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД), угнетается активность NO-синтазы [7]. Одновременно синтезируются, индуцируя продукцию друг друга и проявляя многочисленные общие эффекты – фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкина-1B (IL-1). Они обладают способностью усиливать синтез белка в миокарде и вызывать гипертрофию кардиомиоцитов, индуцируют апоптоз последних, что приводит к снижению сократительной функции миокарда. Поэтому дисфункция эндотелия является интегральным аспектом синдрома инсулинорезистентности и способствует его усугублению, увеличению реактивности сосудов и развитию кардиоваскулярных осложнений.

Цель исследования: оценка состояния вазореактивности у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2 при анализе взаимосвязи с гемодинамическими и метаболическими факторами.

Материалы и методы

Обследовано 133 больных (54 мужчины и 79 женщины) в возрасте 36-50 лет. Диагноз АГ устанавливался после клинико-инструментального обследования на основании критериев ESH/ESC, 2007. Больные были распределены на две группы. Группа больных с АГ ассоциированной с СД типа 2 (основная группа) состояла из 72 пациентов в возрасте 36-57 лет, в том числе 27 мужчин и 45 женщин. Группа больных с АГ без нарушений углеводного обмена (группа сравнения) состояла из 61 пациента в возрасте 23-56 лет, среди которых было 27 мужчин и 34 женщины. Коррекцию гипергликемии у пациентов основной группы проводили диетой и пероральными сахароснижающими средствами (препараты сульфонилмочевины, бигуаниды). Пациенты обеих групп были сопоставимы по основным клиническим данным: возрасту, половому составу, продолжительности АГ (табл.1).

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных

Характеристики	Показатели в группах (М±m)	
	Основная (n=72)	Сравнения (n=61)
Средний возраст, лет	49,1 ± 0,6	43,3 ± 1,2
Длительность АГ, лет	6,8 ± 0,3	5,9 ± 0,6
Значения АД, мм. рт.ст систолического/диастолического	151,0 ± 1,3/97,2 ± 0,7	150,0 ± 1,1/95,0 ± 0,8
Окружность талии, см	101,3 ± 0,6	99,1 ± 0,6
Индекс массы тела, кг/м ²	30,9 ± 0,6	28,7 ± 0,6
Хронический пиелонефрит абс. (%)	34 (47,2%)	23 (37,7%)

Функциональные сосудистые пробы с доплерографической оценкой степени вазодилатации плечевой артерии (ПА) проводили по методике D. Celermajer et. al. с размещением манжеты на предплечье на ультразвуковой системе «ACUSON» 128 XP/10 (США) с использованием линейного датчика 10 МГц [3]. Точность измерения диаметра при использовании датчиков 10 МГц составляет 0,1 – 0,2 мм. Помимо диаметра плечевой артерии в процессе пробы ЭЗВД определялась толщина комплекса интима–медиа (КТИМ), для чего сосуд сканировали в В-режиме с цветовым доплеровским картированием потока. Величину КТИМ рассчитывали как среднюю по трем сердечным циклам. За норму принимали КТИМ<1мм. Варьирование величины КТИМ в пределах 1,0 – 1,3 мм включительно оценивали как утолщение интимы, а критерием наличия атеросклеротической бляшки служило превышение значения КТИМ 1,3 мм.

СМАД проводили при помощи неинвазивной портативной системы “SpaceLabs Medical” 90207 (США), в основе которой лежит осциллометрический метод измерения АД. В дневное время показатели СМАД регистрировали каждые 15 минут, в ночное время – каждые 30 минут. Анализировались следующие показатели: средние, максимальные, минимальные значения САД и ДАД за сутки, а также в дневное и ночное время, индекс времени (ИВ), СИ САД И ДАД [6]. Клинико - функциональное состояние миокарда оценивали по данным эхокардиографии в М, В, доплер – режимах. Исследования выполняли

на ультразвуковом сканере “ACUSON” 128 XP/10 (США) по общепринятой методике из парастернального и апикального доступов в 2-, 4- и 5-камерном сечении [3,6] с помощью анулярного датчика с частотой 2,5МГц с одновременной регистрацией ЭКГ. Оценивались общая сократимость миокарда, состояние клапанного аппарата, размеры стенок и полостей. Состояние липидного метаболизма оценивали по уровню общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), индекса атерогенности энзиматическим колориметрическим методом с помощью стандартных наборов «Biokon» (Германия).

Оценка содержания NO в сыворотке крови проводилась путем определения нитритов с помощью реакции Грисса. Определение содержания интерлейкина-1 β (IL-1 β) и фактора некроза опухоли- α (TNF- α) в сыворотке крови выполнялось иммуноферментным методом с использованием реагентов ProCon (Россия). Для сравнительной характеристики полученных нами показателей у пациентов основной группы и группы сравнения, в наше исследование была включена группа контроля. Группа контроля – состояла из 22 практически здоровых добровольцев (13 женщин, 9 мужчин в возрасте от 36-55 лет), с нормальным АД, без сосудистых заболеваний в анамнезе и не имеющих нарушений углеводного обмена.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ «Statistika» 5.0 (StatSoft Inc., США). Для определения характера распределения полученных данных использовали критерий нормальности Колмогорова – Смирнова, а также визуальную проверку методом гистограмм. Достоверность межгрупповых различий величин оценивали при помощи непараметрического критерия Манна – Уитни. В случае множественного межгруппового сравнения применяли анализ по методу Краскела – Уоллиса. Зависимости между переменными вычисляли с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (r).

Результаты и обсуждение

При анализе показателей ЭЗВД в обследованных группах пациентов, было обнаружено, что степень прироста ЭЗВД у больных АГ в сочетании с СД типа 2 составила $5,6 \pm 3,2\%$, а у больных с АГ без СД – $8,2 \pm 3,8\%$. Полученные результаты вазореактивности у пациентов с АГ в сочетании с СД типа 2 показали, что средний диаметр ПА был достоверно ниже, чем у лиц группы сравнения ($4,4 \pm 0,1$ и $5,8 \pm 0,2$ мм, $p < 0,001$) (рис.1). Средние значения показателей ТИМ были одинаковы в обеих группах больных, несколько превышая норму ($1,2 \pm 0,03$ мм). При индивидуальном анализе состояния ЭЗВД у больных обеих групп были выделены 2 типа ответной реакции: нормальный (КТИМ < 1 мм) и патологический (КТИМ > 1 мм).

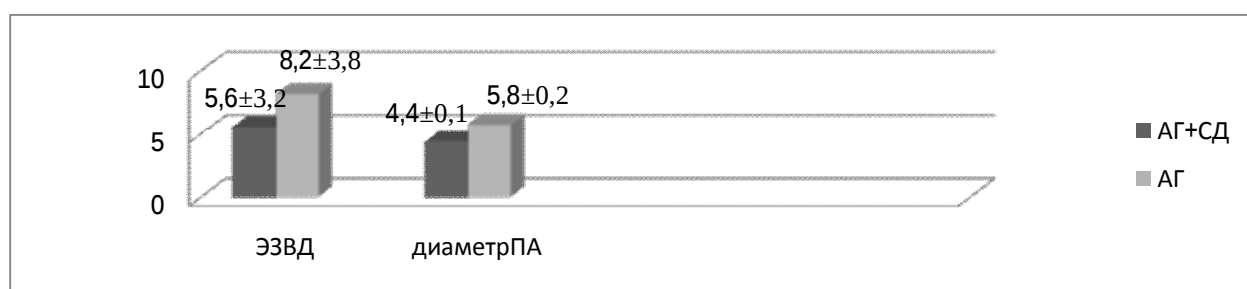


Рис. 1. Показатели эндотелий-зависимой вазодилатации и диаметра плечевой артерии у наблюдаемых пациентов.

Примечания: ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация; ПА – плечевая артерия.

Основным фактором риска у больных обеих групп было ожирение, имевшееся у 27 (37,5%) пациентов основной группы и у 37 (60,6%) пациентов группы сравнения. Показатели липидного обмена в большей степени были изменены у больных основной группы. У данной группы пациентов обнаружены достоверно более высокие значения: ХС ЛПНП ($4,6 \pm 0,2$ ммоль/л и $3,9 \pm 0,2$ ммоль/л, $p \leq 0,01$), ИА ($6,0 \pm 0,3$ ммоль/л и $4,4 \pm 0,2$ ммоль/л, $p \leq 0,01$) и достоверно более низкие значения ХС ЛПВП ($0,9 \pm 0,03$ ммоль/л и $4,4 \pm 0,2$ ммоль/л, $p \leq 0,01$), чем в группе сравнения. У больных основной группы оказались более высокими значения: ТГ ($2,9 \pm 0,2$ ммоль/л и $2,5 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно), ОХС ($6,9 \pm 0,2$

ммоль/л и $6,2 \pm 0,2$ ммоль/л соответственно), но без статистической достоверности различий.

При сопоставлении результатов суточного мониторинга артериального давления (СМАД) и параметров вазодилатации оказалось, что больные с недостаточной степенью ночного снижения АД имели более низкие средние значения ЭЗВД, чем пациенты с сохраненным суточным ритмом АД [7,8]. У значительной части пациентов с СД отсутствовало нормальное физиологическое снижение уровня АД в ночное время, что было обусловлено поражением автономной нервной системы, утратившей способность регулировать сосудистый тонус. В обеих группах обследованных пациентов средние значения суточного – САД, ДАД, дневного – САД и ДАД, а также ночного – ДАД (в основной группе) были повышены, но достоверных различий между группами по данным показателям не отмечалось. В основной группе наблюдались достоверно более высокие значения показателей ИВ – ДАД ($70,1 \pm 0,8\%$ и $57,5 \pm 1,2\%$, $p \leq 0,01$) и СИ – ДАД ($11,2 \pm 1,0\%$ и $9,1 \pm 0,9\%$, $p = 0,014$). В то же время у больных группы сравнения оказались достоверно более высокие, чем в основной группе значения показателей СИ – САД ($6,8 \pm 0,95$ и $4,8 \pm 0,7\%$, $p = 0,043$), ИВ – САД ($69,6 \pm 1,0\%$ и $63,2 \pm 1,1\%$, $p = 0,00032$) и ИВ – САД-день ($71,3 \pm 1,3\%$ и $65,3 \pm 1,2\%$, соответственно $p \leq 0,001$). Подобный суточный ритм АД способствует дальнейшему поражению органов-мишеней и сопряжен с максимальным риском развития сердечно-сосудистых осложнений [6,7]. При сопоставлении показателей СМАД с результатами функциональных сосудистых проб выявлены более высокие значения СИ – САД у больных группы сравнения независимо от величины КТИМ по сравнению с больными основной группы. В отношении СИ – ДАД достоверно более высокие значения отмечены у больных основной группы, при $\text{КТИМ} < 1,0$. Также при данной величине КТИМ у пациентов группы сравнения оказались достоверно более высокие значения ИВ – САД – 24%. У больных основной группы независимо от величины КТИМ были выше показатели ИВ – ДАД – 24%. Распределение больных в зависимости от степени ночного снижения АД представлено в табл. 2.

Таблица 2

Распределение больных основной группы и группы сравнения в зависимости от степени ночного снижения артериального давления

Тип реагирования ночного АД	Основная группа (n=72)		Группа сравнения (n=61)	
	САД, абс., (%)	ДАД, абс., (%)	САД абс., (%)	ДАД абс., (%)
Dippers	11 (26,2%)	18 (42,8%)	30 (49,2%)	25 (41,0%)
Non – dippers	29 (69,1%)	16 (38,1%)	15 (24,6%)	25 (41,0%)
Over – dippers	0	4 (9,5%)	16 (26,2%)	7(11,5%)
Night - peakers	2 (4,8%)	4 (9,5%)	0	4(6,5%)

В группе сравнения оказалось больше пациентов с достаточным снижением уровня ночного АД (dippers). Среди пациентов основной группы преобладали non – dippers, то есть лица с недостаточным ночным снижением АД, что относится к неблагоприятному профилю суточного АД. Это связано с тем, что показатели циркадного профиля систолического АД у больных с выраженным атеросклеротическим процессом или неудовлетворительной компенсацией СД утрачивают взаимосвязь с вегетативной дисфункцией и обнаруживают линейную связь со сниженной эластичностью периферических артерий [4,8]. Активированные эндотелиальные клетки экспрессируют различные цитокины, в частности интерлейкин-1 (IL-1 β) и фактор некроза опухоли- α (TNF- α) [7,8]. При анализе показателей цитокиновой активности было обнаружено, что как в основной группе, так и в группе сравнения, показатели TNF- α и IL-1 β оказались повышенными. Причем, в группе сравнения значения обоих показателей были наиболее высокими (рис. 2). К тому же, эндотелиальная дисфункция сопровождается снижением секреции оксида азота (NO), обладающего выраженными противовоспалительными и антисклеротическими свойствами и играющего ключевую роль в эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса [7]. Показатель NO был значительно снижен у пациентов основной группы и группы сравнения относительно группы контроля (рис. 3).

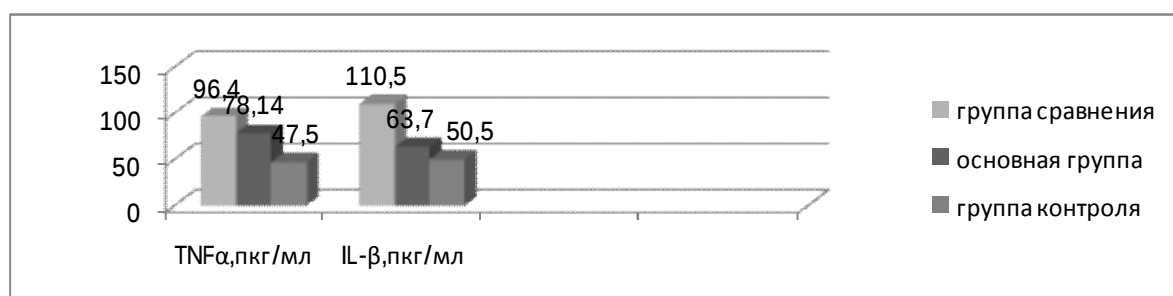


Рис. 2. Средние значения TNF-α, IL-1β в исследуемых группах.

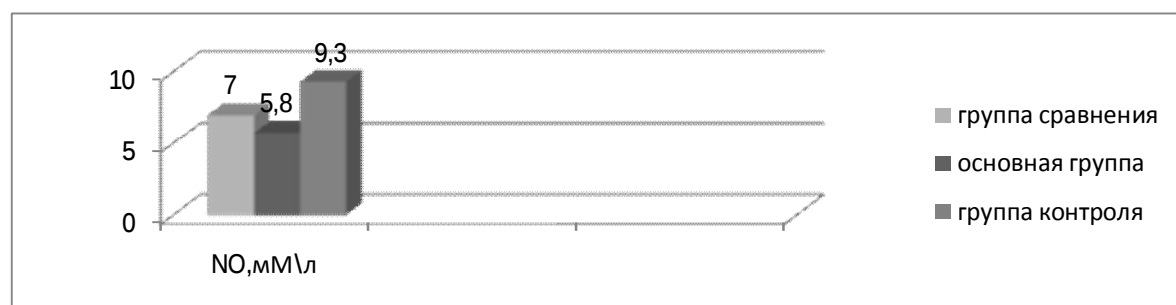


Рис. 3. Средние значения NO в исследуемых группах.

По данным СМАД, у значительной части пациентов с СД отсутствует нормальное физиологическое снижение уровня АД в ночное время, что обусловлено поражением автономной нервной системы, утратившей способность регулировать сосудистый тонус. Такой суточный ритм АД способствует дальнейшему поражению органов-мишеней и сопряжен с максимальным риском развития сердечно-сосудистых осложнений [5,7].

Изучавшиеся нами показатели липидного обмена оказались в большей степени изменены у больных основной группы, чем в группе сравнения. У пациентов этой группы обнаружены достоверно более высокие значения ХС ЛПНП, ИА, ТГ и достоверно более низкие значения по ХС ЛПВП, чем у пациентов с АГ без сахарного диабета. Высокий риск сосудистых осложнений при АГ, особенно в сочетании АГ с сахарным диабетом сопряжен с ранним и прогрессирующим развитием ДЭ [1,5]. Анализируя показатели ЭЗВД в представленных группах пациентов, мы обнаружили, что степень прироста ЭЗВД у больных АГ в сочетании с СД типа 2 ($5,6 \pm 3,2\%$) была ниже, чем у больных с АГ без СД типа 2 ($8,2 \pm 4,1\%$). Результаты исследования вазореактивности обнаружили досто-

верно более низкие значения диаметра плечевой артерии у пациентов с АГ в сочетании с сахарным диабетом, чем у больных группы сравнения.

Повышение уровня TNF- α и IL-1 β при АД обусловлено активацией системного воспалительного процесса с увеличением активности нейтрофилов. У пациентов основной группы оказались более низкие значения показателей TNF- α и IL-1 β по сравнению с пациентами группы сравнения, но более высокие значения относительно лиц группы контроля.

Оксид азота участвует в регуляции ряда физиологических функций, в первую очередь, регулирует тонус сосудов. Его дефицит или повышенное образование супероксидного аниона может быть причиной развития артериального спазма, который является важным патогенетическим механизмом развития артериальной гипертензии, особенно в сочетании с СД [4,8]. Нами были выявлены достоверно более низкие значения содержания оксид азота в сыворотке крови у пациентов основной группы относительно группы сравнения ($5,8 \pm 0,2$ мМ/л и $7,0 \pm 0,1$ мМ/л, $p=0,043$). Поскольку эндотелий участвует в регуляции сосудистого тонуса, нарушение циркадного ритма АД, на фоне дисфункции эндотелия, может быть результатом стойкого повышения периферического сопротивления и стабилизации повышенных значений АД [7].

Таким образом, вазореактивность у больных АГ в сочетании с СД типа 2 характеризуется более низкими показателями, чем у больных АГ без СД типа 2, что проявляется меньшим приростом ЭЗВД и более низкими значениями диаметра плечевой артерии при КТИМ > 1 мм. У больных АГ в сочетании с СД типа 2 отмечалось более низкое содержание NO отвечающего за регуляцию сосудистого тонуса. Также, были получены более низкие значения провоспалительных цитокинов (TNF- α и IL-1 β) у больных АГ в сочетании с СД типа 2 относительно пациентов АГ без СД типа 2, очевидно это связано с влиянием более высоких показателей гликемии крови, переключением метаболизма печени на активную выработку ХС ЛПНП, что способствовало более активному нарушению структуры и функции эндотелия.

ENDOTHELIAL FUNCTION AND HEMODYNAMIC INDEXES IN COMBINE PATHOLOGY OF HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES

E.V. Ahmerova, L.A. Rujatkina, D.A. Jahontov

Novosibirsk regional endocrinological center

Novosibirsk state medical university.

Abstract. The problem of type 2 diabetes and hypertension is getting more and more important now as it was shown the pathogenic relations between them and high prevalence of their combination. We examined 133 patients (54 males, 82 females) of 36-50 years old with hypertension in combination with diabetes type 2. We aimed to estimate the vessel reactivity and its relation with hemodynamic and metabolic factors. The reactivity of the vessels had lower indexes in the patients with hypertension combined with diabetes than without diabetes. This was expressed by lower growth of endothelial dependent vasodilatation and lower indexes of brachial artery diameter. Decreased content of NO in the blood was found out in the patients with hypertension combined with diabetes type 2. Proinflammatory cytokines (TNF- α and IL-1 β) were lower in the patients with hypertension and diabetes type 2, that was explained that liver switched to active synthesis of cholesterol low-density lipoproteins and more pronounce disturbances of endothelial structure and functions.

Key words: hypertension, insulin independent diabetes, insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia, obesity.

Литература

1. Алмазова И.И. Дислипидемии и их коррекция у больных стенокардией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – С. 24-26.
2. Бышевский А.Ш., Умутбаева М.К., Алборов Р.Г. Связь гемостаза с перекисным окислением липидов. – М.: Мед.книга, 2003. – С. 96-99.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии «Национальные клинические рекомендации». – М., 2009. – С. 292-331.

4. Заславская Р.М., Тулемисов Е.У., Смирнова А.В. и др. Сосудистые осложнения у больных сахарным диабетом. – М.: Медпрактика, 2006. – С. 219-222.
5. Киякбаев Г.К. Шелепин А.А. Эндокринология для кардиолога. – М.: РУДН, 2005. – С. 131-136.
6. Рогоза А.Н., Агальцов М.В., Сергеева М.В. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии// ДЕКОМ. – Нижний Новгород, 2005. – С. 64-75.
7. Шутов А.М., Мардер Н.Я, Шевченко С.В. Особенности суточного профиля артериального давления и ремоделирование левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа // Матер. Рос. национального конгресса кардиологов «Перспективы Российской кардиологии». – М., 2005. – С. 211-218.
8. Nitenberg A. Vascular endothelium: a target organ for diabetes mellitus // Ann. Endocrinol. 2002. – Vol. 63. – P. 13-17.