

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗУЧЕНИЯ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА И УРОВНЯ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ sICAM-1 и sVCAM-1 У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Касаткина С. Г., Панова Т. Н.

Цель. Изучение зависимости между КИМ общей сонной артерии и уровнем экспрессии растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 у больных сахарным диабетом 2 типа.

Материал и методы. Обследованы 97 больных (50 мужчин и 47 женщин) СД 2 типа в возрасте от 45 до 70 лет (в среднем – 52,25±5,62 года). Все пациенты проходили стационарное физикальное обследование, оценку факторов риска, электрокардиографию, дуплексное сканирование экстракраниальных сосудов на аппарате «Vivid 3»-TM (США) с линейным датчиком 7,5 МГц. Исследовали содержание в крови растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1.

Результаты. Установлена статистически достоверная корреляция между толщиной комплекса интима – медиа общей сонной артерии и уровнем молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 ($p < 0,05$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют, что уровень молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 может выступать в качестве маркера атеросклеротического процесса у больных СД 2 типа.

Российский кардиологический журнал 2012, 3 (95): 47–50

Ключевые слова: сахарный диабет, комплекс интима-медиа, молекулы адгезии.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Астраханская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Астрахань, Россия.

Касаткина С. Г. * – к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом ревматологии; Панова Т. Н. – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Svetlanaagma@yandex.ru

СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа, КИМ – комплекс интима-медиа, sICAM – 1 (soluble intercellular adhesion molecules 1 – молекулы межклеточной адгезии 1-го типа), sVCAM – 1 (soluble vascular cellular adhesion molecules 1 – молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа), ПСП – пероральные сахароснижающие препараты.

Рукопись получена 23.04.2012

Принята к публикации 26.04.2012

Распространенность сахарного диабета 2 типа в настоящее время приобрела характер неинфекционной эпидемии мирового масштаба. По данным ВОЗ, количество больных СД 2 типа к 2025 году может увеличиться до 380 млн человек [1]. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных с СД 2 типа в 3 раза превышает аналогичный показатель для популяции в целом. У пациентов с СД риск развития острого инфаркта миокарда в 6–10 раз, а мозговых инсультов – в 4–7 раз выше по сравнению с лицами, не страдающими сахарным диабетом [2, 3]. Высокий риск сосудистых осложнений при СД 2 типа дал основание Американской кардиологической ассоциации включить диабет в реестр сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Многочисленными исследованиями была доказана роль гипергликемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа. Бесспорными предикторами развития кардиоваскулярных осложнений, в том числе у больных сахарным диабетом 2 типа, являются дислипидемия и артериальная гипертензия.

Проводимые в последние годы исследования показали, что при сахарном диабете типа 2 атеросклеротические изменения сосудистой системы морфологически сходны с таковыми у лиц без СД, однако имеются некоторые различия, в том числе более раннее развитие и быстрое прогрессирование процесса, мультисегментарность и симметричность поражения дистально расположенных артерий среднего и малого калибра [3, 4]. У пациентов обнаруживается быстро прогрессирующая форма атеросклеротических изменений. В качестве ее причины обсуждается дис-

функция эндотелия, вызванная хронической гипергликемией [1–3].

Дисфункция эндотелия является одним из ранних этапов развития атеросклероза у больных СД и может быть выявлена на начальных стадиях заболевания, еще до появления атеросклеротических бляшек. Диагностику повреждений эндотелия можно проводить еще до появления макроскопически значимых повреждений сосуда. Такими возможностями обладают современные ультразвуковые методы исследования [4, 6]. Маркером его ранней доклинической стадии является толщина комплекса интима-медиа (КИМ).

У пациентов с СД 2 типа процессы атеросклеротического поражения сосудов медленно прогрессируют в течение многих лет, задолго до клинических проявлений сердечно-сосудистых осложнений. Известно, что основой патогенеза атеросклеротического процесса являются иммунновоспалительные реакции [6, 7].

Наибольшие перспективы связывают с использованием таких маркеров воспаления, как растворимые молекулы адгезии sICAM-1 – молекулы межклеточной адгезии 1-го типа и sVCAM-1 – молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа) [8–11]. Уже на ранних стадиях атерогенеза, во время отложения липидов во внутренней оболочке артерий, лейкоциты (моноциты и Т-лимфоциты) «прилипают» к поверхности эндотелия артерий и проникают в стенки сосудов. Необходимым условием для этого является усиление экспрессии на поверхности эндотелия сосудистых VCAM-1 и межклеточных ICAM-1 молекул адгезии. В физиологических условиях эндотелиаль-

Таблица 1
Клинико-лабораторная характеристика больных СД 2 типа (M±m)

Показатели	СД 2 типа	Контрольная группа
Пол (м/ж)	50/47	22/8
Возраст, годы	52,25±5,62	51,89±5,73
Длительность СД, годы	14,5±5,23	-
HbA1c	8,75±0,83*	4,9±0,93
Общий холестерин сыворотки крови, ммоль/литр	6,2±1,2*	4,65±0,53
Триглицериды сыворотки крови, ммоль/литр	1,59±0,63*	0,89±0,23

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2
Изменения КИМ у больных СД 2 типа в зависимости от длительности заболевания (M±m)

Длительность СД	КИМ, мм
До 5 лет	0,94±0,28
5–10 лет	1,45±0,12*
> 10 лет	2,4±0,31*
Контрольная группа	0,82±0,45

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

ные клетки не экспрессируют молекулы адгезии (ICAM-1 плохо выявляется на покоящемся эндотелии, а VCAM-1 отсутствует). Концентрация последних на поверхности эндотелиальных клеток увеличивается при действии различных факторов, активирующих эндотелий [5, 7–9].

Целью исследования явилось изучение зависимости между КИМ общей сонной артерии и уровнем экспрессии растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 у больных сахарным диабетом 2 типа.

Материал и методы

Нами были обследованы больные сахарным диабетом 2 типа, находившиеся на лечении в специализированном эндокринологическом отделении МУЗ ГKB № 3 им. С.М. Кирова г. Астрахани в период с 2007 по 2010 гг. В ходе работы также изучались амбулаторные карты данных больных.

Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз СД 2 типа с лабораторно-инструментальным подтверждением стадий микрососудистых и макрососудистых осложнений. Для диагностики СД типа 2 использовались совокупность жалоб больного, анамнез заболевания, характер клинического течения болезни, результаты объективного и лабораторно-инструментального обследований в соответствии с диагностическими критериями, утвержденными ВОЗ в 1999 г. Степень тяжести сахарного диабета определяли с помощью критериев Эндо-

кринологического Центра Российской академии медицинских наук и Минздрава РФ 2009 г. на основе рекомендаций ВОЗ 1999 года.

Критерии исключения: пациенты, имеющие в качестве сопутствующей патологии тяжелые нарушения функции печени и почек, тяжелые хронические заболевания легких, онкопатологию, заболевания системы крови, инфекционные болезни, а также острые воспалительные процессы любой локализации.

Все пациенты проходили стационарное физикальное обследование, оценку факторов риска, электрокардиографию, дуплексное сканирование экстракраниальных сосудов на аппарате «Vivid 3»ТМ, США с линейным датчиком 7,5 МГц. Оценивался в динамике уровень гликемии натощак, постпрандиальной гликемии, показатели липидного спектра.

Обследовано 97 больных (50 мужчин и 47 женщин) СД 2 типа в возрасте от 45 до 70 лет (в среднем – 52,25±5,62 года), средняя длительность СД 2 типа – 14,5±5,23 г. У данных больных были обнаружены нарушения углеводного и липидного спектра крови: в основном, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия. Уровень гликемии натощак – 8,8±0,6 ммоль/л, постпрандиальная – 10,5±0,58 ммоль/л., HbA1c – 8,75±0,83%, холестерин – 6,2±1,2 ммоль/л, триглицериды – 1,59±0,63 ммоль/л. 48 (46%) пациентов получали терапию пероральными сахароснижающими препаратами (ПСП), 21 (24%) больных находились на комбинированном лечении (ПСП+инсулинотерапия). 28 (30%) пациентов получали интенсифицированную схему инсулинотерапии. Средняя суточная доза инсулина составила 48±1,8 ЕД.

У всех пациентов было исследовано содержание в крови растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM. Данные маркеры определяли в венозной крови однократно при госпитализации иммуноферментным методом, используя соответствующие тест – системы производства компании Bender Medsystems.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Предварительно проверяли распределение показателей в выборке для оценки возможности использования параметрических критериев. Для анализа связи 2 признаков применяли метод Спирмена. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При проведении клинического обследования были получены следующие клинико-лабораторные данные (табл. 1).

Таблица 3

Зависимость уровня молекул адгезии (sICAM-1 и sVCAM-1) от толщины КИМ ($M \pm m$)

Длительность СД	КИМ (мм)	sICAM-1 (нг/мл)	sVCAM-1 (нг/мл)
До 5 лет	0,94±0,28	187,14 ±0,09 ⁺	1303,15±0,12 ⁺
5–10 лет	1,45±0,12 ^{**}	213,2 ±0,15 ⁺⁺	1526,64±0,32 ^{^^}
> 10 лет	2,4±0,16 ^{***}	248,7±0,18 ^{***}	1698,51±0,12 ^{^^}
Контрольная группа	0,82±0,45	127,0±0,11	546,4±0,32

Примечания: * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ** $p < 0,05$ при сравнении с больными с длительностью СД до 5 лет; *** $p < 0,05$ при сравнении с больными с длительностью СД 5–10 лет; ⁺ $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ⁺⁺ $p < 0,05$ при сравнении с больными с длительностью СД до 5 лет; ^{^^} $p < 0,05$ при сравнении с больными с длительностью СД 5–10 лет; ^{***} $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ^{^^} $p < 0,05$ при сравнении с больными с длительностью СД до 5 лет; ^{^^} $p < 0,05$ при сравнении с больными с длительностью СД 5–10 лет.

Анализ результатов ультразвукового исследования ОСА, показал, что с увеличением длительности диабета толщина КИМ увеличилась, особенно достоверно возрастала у больных СД 2 типа с длительностью более 5 лет (табл. 2).

Известно, что под влиянием воспалительных медиаторов эндотелиальные клетки увеличивают выработку молекул адгезии — таких, как внутриклеточная молекула адгезии (sICAM-1) и сосудисто-клеточная молекула адгезии (sVCAM-1). Эти молекулы усиливают прилипание циркулирующих моноцитов к эндотелию и проникновение моноцитов в интиму сосудов [5,8].

Уровень молекулы адгезии sICAM-1 у больных СД 2 типа значительно превышал таковой в контрольной группе и достоверно увеличивался с увеличением длительности диабета. Так, у больных с СД до 5 лет уровень sICAM-1 составил 187,14±0,09 нг/мл, что превышало показатель контрольной группы в 1,5 раза. У больных с длительностью СД 5–10 лет отмечалось достоверное увеличение уровня sICAM-1 до 213,2±0,15 нг/мл, а у пациентов, чей диабетический стаж составил более 10 лет — до 248,7±0,18 нг/мл.

Уровень молекулы адгезии sVCAM-1 также достоверно увеличивался с увеличением длительности диабета. Так, у больных с СД 2 типа до 5 лет уровень sVCAM-1 составил 1303,15±0,12 нг/мл, что превышало показатель контрольной группы в 2,38 раза. У больных с длительностью СД 5–10 лет отмечалось достоверное увеличение уровня sVCAM-1 до 1526,64±0,32 нг/мл, а у пациентов более 10 лет — до 1698,51±0,12 нг/мл.

Нами был проведён анализ взаимосвязи выраженности толщины КИМ и длительности СД 2 типа, а также уровня внутриклеточной молекулы адгезии (sICAM-1) и сосудисто-клеточной молекулы адгезии (sVCAM-1) (табл. 3).

Установлена положительная корреляционная связь между толщиной КИМ и длительностью СД ($r=0,488$), уровнем молекул адгезии sICAM-1 ($r=0,411$) и sVCAM-1 ($r=0,541$).

Полученные результаты свидетельствуют, что ультразвуковое исследование толщины КИМ дает возможность оценить отрицательное влияние различных атерогенных факторов риска на состояние стенки артерии у больных сахарным диабетом 2 типа и указывают на необходимость включения в план обследования больных СД 2 типа определения эндотелиальной функции даже при отсутствии явных признаков диабетической макроангиопатии. В дальнейшем это может способствовать своевременному проведению активных мероприятий по профилактике атеросклероза, что позволит значительно замедлить прогрессирование заболевания и снизить частоту сосудистых осложнений.

Заключение

1. Утолщение комплекса интима-медиа наблюдается у больных СД 2 типа с увеличением длительности диабета. Установлена статистически достоверная корреляция между толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии и длительностью СД свыше 5 лет.

2. Установлена статистически достоверная корреляция между толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии и уровнем молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1.

3. Измерение толщины КИМ позволяет диагностировать макроангиопатию на ранней стадии, до появления её клинических проявлений а уровень молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 может выступать в качестве маркера атеросклеротического процесса у больных СД 2 типа.

Литература

1. Algorithms of specialized medical care by sick diabetes. Under the editorship of I. I. Dedova, M. V. Shestakova. 4th prod. M., 2009. Russian (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом./Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. 4-е изд. М., 2009).
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes/diabetes Care. 2009; 32 (Suppl 1): S13 – S16.
3. Diabetic cardiology. Edited by M. Fisher, JJ McMurray. – John Wiley and Sons Ltd. – 2007: 295 p.
4. Balakhonova T.V. Ultrasonic research of arteries at patients with cardiovascular diseases: Dis. Dr.s of medical sciences. M., 2002. Russian (Балахонова Т.В. Ультразвуковое исследование артерий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: Дисс. д-ра мед. наук. М., 2002).
5. Galkina E., Ley K. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 11: 2292–2301.
6. Graninger M., Reiter R., Drucker C. et al. Angiotensin receptor blockade decreases markers of vascular inflammation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44: 335–339.
7. Guray U., Erbay A. R., Guray Y. Levels of soluble adhesion molecules in various clinical presentations of coronary atherosclerosis. *Int J Cardiol* 2004; 96: 2: 235–240.
8. Libby P., Ridker P., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135–1147.
9. Patti G., Chello M., Pasceri V. Protection from procedural myocardial injury by atorvastatin is associated with lower levels of adhesion molecules after percutaneous coronary intervention: results from the ARMYDA-CAMs (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty-Cell Adhesion Molecules) substudy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 17; 48: 8: 1560–1566.
10. Postadzhiyan A. S., Tzontcheva A. V. Circulating soluble adhesion molecules 1CAM-1 and VCAM-1 and their association with clinical outcome, troponin T and C-reactive protein in patients with acute coronary syndromes. *Clin Biochem* 2008; 41: 3: 126–133.
11. Tomiyasu H., Ishikawa K., Yamamoto M. Effect of anticholesterol therapy on soluble 1CAM-1 in chronic stroke patients with hyperlipidemia. *Tokai J Exp Clin Med* 2005; 30: 1: 63–69.

Intima-media thickness and adhesion molecules sICAM-1 and sVCAM-1 in patients with Type 2 diabetes mellitus: clinical and diagnostic value

Kasatkina S. G., Panova T. N.

Aim. To study the associations between the intima-media thickness (IMT) of common carotid artery and the expression of soluble adhesion molecules sICAM-1 and sVCAM-1 in patients with Type 2 diabetes mellitus (DM-2).

Material and methods. The study included 97 DM-2 patients (50 men and 47 women), aged 45–70 years (mean age 52,25±5,62 years). All participants underwent in-hospital standard clinical examination, risk factor assessment, electrocardiography, and duplex ultrasound of extracranial vessels ("Vivid 3" TM device, USA; linear transducer 7,5 MHz), as well as the measurement of blood levels of soluble adhesion molecules sICAM-1 and sVCAM-1.

Results. There was a statistically significant correlation between common carotid artery IMT and the levels of sICAM-1 and sVCAM-1 ($p < 0,05$).

Conclusion. The results obtained suggest that the levels of adhesion molecules sICAM-1 and sVCAM-1 could be a marker of atherosclerotic progression in DM-2 patients.

Russ J Cardiol 2012, 3 (95): 47-50

Key words: diabetes mellitus, intima-media thickness, adhesion molecules.

Astrakhan State Medical Academy, Astrakhan, Russia.