

Рівень sP-селектину крові у хворих на цукровий діабет 2-го типу та артеріальну гіпертензію

А.М. Урбанович

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

КЛЮЧОВІ СЛОВА: sP-селектин, цукровий діабет 2-го типу, артеріальна гіпертензія

Артеріальну гіпертензію (АГ) виявляють приблизно у 80 % пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) [2, 15]. Численні проспективні дослідження продемонстрували, що при ЦД 2-го типу без супутньої АГ ризик розвитку ІХС та церебрально-го інсульту вищий у 2–3 рази, ниркової недостатності – у 15–20 разів, ніж у популяції без ЦД. Поєднання ЦД та АГ збільшує ризик цих ускладнень ще вдвічі навіть при задовільному контролі глікемії та дисліпідемії [12].

Одним зі значущих чинників серцево-судинного ризику є Р-селектин, який визначає функцію ендотеліальних клітин та системи гомеостазу. Р-селектин – це глікопротеїд щільних гранул тромбоцитів із молекулярною масою 140 кДа, зберігається у тільцях Вейбеля – Паладе ендотеліальних клітин та у α -гранулах тромбоцитів. Р-селектин експресується на поверхні клітини під впливом деяких чинників (гіперглікемія, запалення, спазм артерії, тромбін, гістамін, реактивно окиснені речовини). Р-селектин спричиняє адгезію лейкоцитів до активованого ендотелію та інфільтрацію у тканини. У крові визначається розчинний sP-селектин. Паралельно зі зростанням рівня sP-селектину спостерігається зменшення експресії Р-селектину на поверхні тромбоцитів [7, 13, 14].

Р-селектин відіграє важливу роль у процесах взаємодії ендотеліальних клітин із клітинами крові, коагуляції, тромбоутворенні, зокрема і в атеросклеротичних бляшках. Порушення експресії Р-селектину може бути одним із факторів розвитку серцево-судинних подій [4, 8, 10, 11].

У літературі відомості щодо змін рівня Р-селектину у хворих на ЦД 2-го типу та при поєднанні ЦД із АГ представлені фрагментарно.

Мета роботи – дослідити вміст sP-селектину у хворих на цукровий діабет 2-го типу з артеріальною гіпертензією 1–2-го ступеня і без артеріальної гіпертензії.

Матеріал і методи

У дослідження залучено 137 хворих (72 жінки та 65 чоловіків) на ЦД 2-го типу із АГ 1–2-го ступеня та без АГ. Контрольну групу становили 32 практично здорові особи (16 жінок та 16 чоловіків). Обстеження проведено на базі Львівського обласного ендокринологічного диспансеру.

Есенціальну АГ діагностували на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального обстеження після заперечення симптоматичних гіпертензій відповідно до рекомендацій ВООЗ.

Пацієнтам проводили добове моніторування АТ (ДМАТ) за допомогою електронного автоматичного вимірювача артеріального тиску «ВАТ41-2», результати аналізували за допомогою програми «АРИАДА» (з автоматичним розрахунком стандартних показників).

Відповідно до тривалості ЦД пацієнти були розподілені на групи:

- 1-ша (n=13) – з уперше виявленим ЦД та АГ (6 жінок і 7 чоловіків віком у середньому $(52,88 \pm 2,14)$ року);
- 2-га (n=22) – з уперше виявленим ЦД та нормальними показниками АТ (12 жінок і 10 чоловіків віком у середньому $(53,50 \pm 1,45)$ року);

Таблиця

Порівняльна характеристика рівнів sP-селектину, HbA1c у групах хворих на ЦД 2-го типу з різною тривалістю захворювання з АГ та без АГ

Показник	Величина показника (M±SD) у групах							
	1-й (n=13)	2-й (n=22)	3-й (n=12)	4-й (n=26)	5-й (n=14)	6-й (n=23)	7-й (n=12)	8-й (n=15)
САТ, мм рт. ст.	147,20±2,99	119,80±1,16	149,20±3,2	124,50±1,19	147,60±2,14	122,00±1,46	143,70±1,45	118,40±1,58
ДАТ, мм рт. ст.	93,4±2,99	73,85±1,02	91,49±2,20	74,71±0,93	86,06±1,87	73,50±0,89	84,94±2,76	69,85±1,35
HbA1c, %	9,76±0,64	10,90±0,55	9,20±0,94	8,96±0,42	9,86±0,56	10,10±0,53	10,53±0,96	10,19±0,59
sP-селектин, нг/мл	266,30±49,48	302,20±25,07	145,40±12,33	206,90±17,02	252,10±22,49	207,30±17,38	326,10±73,89*	211,10±14,37°

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів: * – 3-ї групи (P<0,05); ° – 7-ї групи (P<0,05).

• 3-тя (n=12) – з тривалістю ЦД до 5 років та АГ (6 жінок і 6 чоловіків віком у середньому (55,14±1,58) року);

• 4-та (n=26) – з тривалістю ЦД до 5 років та нормальними показниками АГ (16 жінок і 10 чоловіків віком у середньому (51,83±1,45) року);

• 5-та (n=14) – з тривалістю ЦД 5–10 років та АГ (5 жінок і 9 чоловіків віком у середньому (54,33±1,16) року);

• 6-та (n=23) – з тривалістю ЦД 5–10 років та нормальними показниками АГ (11 жінок і 12 чоловіків віком у середньому (53,12±1,37) року);

• 7-ма (n=12) – з тривалістю ЦД понад 10 років та АГ (7 жінок і 5 чоловіків віком у середньому (55,90±1,88) року);

• 8-ма (n=15) – з тривалістю ЦД понад 10 років та нормальними показниками АГ (9 жінок і 6 чоловіків віком у середньому (56,09±0,97) року).

Порівнювали рівень sP-селектину в групах із різною тривалістю ЦД з АГ та без неї, контрольною групою. Групи були зіставні за віком та компенсацією ЦД, яку визначали за рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c).

Взяття крові для аналізу здійснювали натщесерце. Рівень sP-селектину визначали імуноферментним методом за допомогою набору виробництва Bender MedSystems GmbH (Австрія) у клінічній лабораторії Львівського обласного ендокринологічного диспансеру. Референсні значення рівня sP-селектину мали межі 67–233 нг/мл.

Отримані результати представлено у вигляді середнього арифметичного значення та стандартного відхилення від середнього значення. Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica 6.0. Відмінності між групами при розподілі, близькому до нормального, визначали за допомогою критерію Стюдента. Статистично значущими вважали відмінності при P<0,05.

Під час клінічного дослідження дотримувалися передбачених у таких випадках заходів безпеки для здоров'я пацієнта, захисту його прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини, відповідних законів України.

Результати та обговорення

У пацієнтів із ЦД 2-го типу та супутньою АГ рівень sP-селектину становив (260,4±23,0) нг/мл, у пацієнтів із ЦД 2-го типу без АГ – (220,8±9,45) нг/мл (P=0,06), у контрольній групі – (202,9±13,26) нг/мл (P<0,05).

Проведено аналіз рівня sP-селектину залежно від тривалості ЦД 2-го типу. Рівень sP-селектину виявився найвищим у пацієнтів, які хворіють на ЦД 2-го типу понад 10 років та мають супутню АГ. Водночас у групі пацієнтів із уперше виявленим ЦД 2-го типу 44 % пацієнтів мали рівень sP-селектину вищий за норму (таблиця). Привертає увагу, що достовірно підвищення рівня sP-селектину у хворих на ЦД 2-го типу та АГ порівняно з пацієнтами із ЦД 2-го типу без АГ спостерігали тільки у хворих, які хворіють на ЦД 2-го типу понад 10 років. У пацієнтів з меншою тривалістю захворювання внесок АГ у підвищення рівня sP-селектину незначний. Проте тривалість ЦД 2-го типу не завжди може бути правильно визначена та відповідно проаналізована з огляду на мало- або безсимптомний перебіг захворювання протягом тривалого часу та пізню діагностику ЦД 2-го типу.

D. Bednarska-Chabowska та співавтори, досліджуючи рівні селектинів при ЦД 1-го та 2-го типів, виявили, що у хворих на ЦД 2-го типу із АГ наявність АГ підвищує рівень Р-селектину. Це збігається з нашими результатами. Крім того,

автори зробили висновок, що ступінь пошкодження ендотелію при ЦД залежить від супутньої АГ. Концентрація Р-селектину зростає пропорційно до ступеня пошкодження стінки судини [5].

Головне джерело sP-селектину – безпосередня секреція тромбоцитами. Зростання рівнів sP-селектину в крові – це основний прогностичний фактор серцево-судинних випадків, пов'язаних із пошкодженням тромбоцитів. Рівень sP-селектину відображає їх активність та функцію. sP-селектин – це маркер плазми крові, який служить для оцінки активації тромбоцитів. sP-селектин має прокоагуляційні властивості, відіграє значну роль у розвитку тромбозів кровоносних судин та є маркером дисфункції ендотелію. О.Є. Авраменко рекомендує використовувати підвищений рівень sP-селектину як діагностичний показник нових коронарних подій у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями [1].

Р.А. Gurbel та співавтори довели, що підвищення рівня Р-селектину в пацієнтів із ЦД 2-го типу та ІМ достовірно асоціюється із тяжкими судинними ускладненнями у подальші три місяці. Е.А. Шмидт та співавтори вказують на значущість внеску високого рівня sP-селектину у розвиток несприятливих наслідків у пацієнтів із ІМ та ЦД 2-го типу [3, 9].

У 100 % пацієнтів із ЦД 2-го типу з тривалістю понад 10 років незалежно від наявності АГ спостерігали мікроангіопатії та у 81,5 % – макроангіопатії. Порівняння рівнів sP-селектину в пацієнтів саме цих груп залежно від наявності АГ виявило достовірне підвищення концентрації sP-селектину в групі з АГ. АГ асоціюється із ендотеліальною дисфункцією та оксидантним стресом. Ендотеліальну дисфункцію розглядають як важливий компонент інсулінорезистентності при ЦД 2-го типу та АГ. Вона призводить до стану, який характеризується підвищенням адгезії та агрегації тромбоцитів, підвищенням секреції Р-селектину мембранами тромбоцитів, що спостерігали в пацієнтів у нашому дослідженні при зростанні тривалості ЦД 2-го типу. Доведено, що рівень Р-селектину підвищений при ЦД 2-го типу із явними ангіопатіями [6]. Відповідно підвищений рівень sP-селектину можна розглядати як ранній маркер судинних ускладнень ЦД 2-го типу.

Необхідно відзначити, що рівень компенсації ЦД 2-го типу не впливає на активацію тромбоци-

тів [16]. У нашому дослідженні пацієнти були порівняними за ступенем компенсації ЦД, тобто за рівнем HbA1c, але вміст sP-селектину був підвищеним у всіх групах, а найвищим – у групі пацієнтів із тривалістю ЦД 2-го типу понад 10 років і супутньою АГ. Сам факт розвитку ЦД 2-го типу та, відповідно, супутніх гострих і хронічних метаболічних порушень разом зі збільшенням тривалості захворювання посилює активацію тромбоцитів, впливає на їх морфологічні параметри, що спричиняє збільшення рівня sP-селектину.

Таким чином, наявність АГ при тривалості ЦД 2-го типу понад 10 років, супутні метаболічні та судинні порушення спричиняють достовірне підвищення рівня sP-селектину в крові.

Література

1. Авраменко О.Е. Роль провоспалительных факторов и маркеров дисфункции эндотелия в оценке прогноза больных прогрессирующей стенокардией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. ВАР РФ 14.01.04. Автореф. дис. ...к. мед н.– 2010.– 24 с.
2. Сиренко Ю.М., Маньковський Б.М. Артеріальні гіпертензії при ендокринних захворюваннях.– К.: Четверта хвиля, 2004.– 174 с.
3. Шмидт Е.А., Барбараш О.Л., Бернс С.А. Роль sP-селектину в прогнозе больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST // Цитокины и воспаление: Издание Северо-Западного отделения РАМН и Российского цитокинового общества.– 2012.– Т. 11, № 1.– С. 49–54.
4. Aref S., Sakrana M., Hafez A.A., Hamdy M. Soluble P-selectin levels in diabetes mellitus patients with coronary artery disease // Hematology.– 2005.– Vol. 10, N 3.– P. 183–187.
5. Bednarska-Chabowska D., Adamiec R., Adamiec J. The Contribution of the Selected Adhesion Molecules to the Pathogenesis of the Endothelium Injury at the Diabetes and Arterial Hypertension Patients // Arterial Hypertension.– 2002.– Т 2, N 4.– P. 22–24.
6. Blankenberg S., Barbaux S., Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. // Atherosclerosis.– 2003.– Vol. 170.– P. 191.
7. Blann A.D., Faragher E.B., McCollum C.N. Increased soluble P-selectin following myocardial infarction: a new marker for the progression of atherosclerosis. // Blood Coagul. Fibrinolysis.– 1997.– Vol. 8 (7).– P. 383–390.
8. Glowinska B., Urban M., Peczyńska J., Florys B. Soluble adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1) and selectins (sE selectin, sP selectin, sLselectin) levels in children and adolescents with obesity, hypertension, and diabetes // Metabolism.– 2005.– Vol. 54, N 8.– P. 1020–1026.
9. Gurbel P.A., Serebruany V.L. Adhesion molecules, platelet activation, and cardiovascular risk // Amer. Heart J.– 2002.– Vol. 143, № 2.– P. 196–198.
10. Iwamoto M., Mizuiri S., Arita M., Hemmi H. Nuclear factor-kappaB activation in diabetic rat kidney: evidence for involvement of P-selectin in diabetic nephropathy // Tohoku J. Exp. Med.– 2005.– Vol. 206, N 2.– P. 163–171.
11. Jiao J.A., Kelly A.B., Marzec U.M. et al. Inhibition of acute vascular thrombosis in chimpanzees by an anti-human tissue factor antibody targeting the factor X binding site // Thromb. Haemost.– 2010.– Vol. 103, N 1.– P. 224–233.
12. Love J. Hypertension in diabetes // Austral. Prescriber.– 2002.– Vol. 25, № 1.– P. 8–10.
13. Manduteanu I., Pirvulescu M., Gan A.M. Similar effects of resistin and high glucose on P-selectin and fractalkine expression

and monocyte adhesion in human endothelial cells // Biochem. Biophys. Res. Commun.– 2010.– Vol. 391, N 3.– P. 1443–1448.
 14. Polgar J., Matuskova J., Wagner D.D. et al. The P-selectin, tissue factor, coagulation triad // J. Thromb. Haemost.– 2005.– Vol. 3.– P. 1590–1596.
 15. Warren-Boulton E., Eastman R.C. Current treatment goals for

type 2 diabetes // Home Healthcare Consultant.– 2001.– Vol. 8, P. 6.– P 18–24.
 16. Yngen M., Norhammar A., Hjemdahl P. et.al. Effects of improved metabolic control on platelet reactivity in patients with type 2 diabetes mellitus following coronary angioplasty // Diab. Vasc. Dis. Res.– 2006.– 3.– P. 52–56.

Надійшла 10.04.2014 р.

Уровень sP-селектина крови у больных сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией

А.М. Урбанович

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

Цель работы – исследовать содержание sP-селектина у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа с артериальной гипертензией (АГ) 1–2-й степени и без АГ. Обследовано 137 пациентов с СД 2-го типа с АГ 1–2-й степени и без АГ. Контрольная группа состояла из 32 практически здоровых лиц. Всем пациентам провели суточное мониторирование артериального давления, определяли уровни HbA1c и sP-селектина в крови. Анализ результатов при распределении пациентов на группы в зависимости от длительности СД показал, что наиболее высокий уровень sP-селектина был у пациентов, страдающих СД более 10 лет и имеющих сопутствующую АГ; при меньшей длительности СД 2-го типа наличие АГ существенно не влияет на уровень sP-селектина.

Ключевые слова: sP-селектин, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия.

SP-selectin blood levels in patients with type 2 diabetes mellitus with arterial hypertension

А.М. Urbanovych

Danylo Galycky Lviv National Medical University, Ukraine

The aim – to investigate the contents of sP-selectin in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and arterial hypertension (AH) of I–II degree or without AH. 137 patients with type 2 diabetes with AH of I–II degree and without AH were observed; control group consisted of 32 virtually healthy subjects. All patients underwent daily blood pressure monitoring, HbA1c and sP-selectin levels determination. Analysis of results was performed depending on the duration of DM. The level of sP-selectin was highest in patients with DM more than 10 years and have accompanying AH; in case of minor duration of type 2 diabetes, the presence of AH didn't significantly affect the level of sP-selectin.

Key words: sP-selectin, type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension.