

Нарушение механизмов вазодилатации у больных сахарным диабетом 2 типа при проведении контралатеральной холодной пробы

¹ Пермская государственная медицинская академия

² Институт механики сплошных сред УрО РАН, Пермь
e-mail: elenasm2001@mail.ru

Реферат

Цель работы — изучить характер изменений тонуса сосудов при проведении непрямой холодной пробы с использованием вейвлет-анализа колебаний кожной температуры и сравнить полученные результаты у здоровых лиц различных возрастных групп и больных сахарным диабетом 2 типа. У здоровых лиц после окончания холодого воздействия происходит восстановление амплитуды колебаний кожной температуры до исходного уровня в нейрогенном и эндотелиальном диапазонах частот. У больных сахарным диабетом 2 типа нарушение вазодилатации проявляется отсутствием восстановления амплитуд колебаний после пробы.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, холодная проба, колебания кожной температуры.

Smirnova E. N.¹, Podtaev S. U.², Mizeva I. A.², Zhukova E. A.¹

Violation of the mechanisms of vasodilation in patients with type 2 diabetes during contralateral cold test

¹ Perm State Medical Academy

² Institute of continuous media mechanics UB RAS
e-mail: elenasm2001@mail.ru

Abstract

The objective of the work is to investigate the changes in vascular tone regulation during indirect cold test using wavelet analysis of skin temperature oscillations and compare the results in groups of healthy individuals in different age and patients with type 2 diabetes mellitus. By the cold pressor test vasodilatation abnormality of patients with type 2 diabetes is founded. Skin temperature oscillation amplitude is not recovered after cold pressor test for these patients.

Keywords: diabetes mellitus type 2, cold test, skin temperature oscillations.

Введение

В настоящее время, по данным ВОЗ, в мире насчитывается более 246 млн больных сахарным диабетом (СД), при том прогнозируют, что к 2025 г. число больных увеличится в 1,5 раза. Сахарный диабет 2 типа как синдром хронической гипергликемии на основе инсулинорезистентности и дисфункции бета-клеток поджелудочной железы начинается со стадии метаболических изменений, которые на 5–7 лет опережают реальную диагностику заболевания [2]. Это объясняет наличие сосудистых осложнений у 50 % больных на момент установления диагноза сахарного диабета, которые в дальнейшем и определяют прогноз заболевания: трудоспособность, инвалидизацию, продолжительность жизни. Диагностика диабетических осложнений в настоящее время осуществляется только на клинической стадии, а лечение в большинстве случаев направлено на уменьшение прогрессирования ангиопатий. Инсулинорезистентность

способствует развитию окислительного стресса, который, в свою очередь, прямо или опосредованно приводит к развитию сосудистых осложнений. Утолщение базальной мембраны, дисфункция эндотелия, отложение гликопротеидных веществ в капиллярах и артериолах всех тканей, включая перинеуральные артериолы, начинаются задолго до определяемой гипергликемии и отмечаются у больных с латентным диабетом [1]. Начальным проявлением эндотелиальной дисфункции, предшествующим его органическому повреждению, является нарушение местной вазорегулирующей функции [3].

В качестве характеристики, отражающей нарушения активных механизмов регуляции тонуса сосудов, в нашей работе использованы колебания кожной температуры, выделенные в соответствующих частотных интервалах [14]. Исследование низкоамплитудных колебаний кожной температуры

с использованием вейвлет-анализа при проведении непрямой холодовой пробы позволяет, в частности, оценить реакцию эндотелиального и нейрогенного механизмов регуляции сосудистого тонуса [8, 15]. Реакция организма на холодовую пробу характеризуется снижением амплитуд колебаний кожной температуры в эндотелиальном и нейрогенном частотных диапазонах во время ее проведения и повышением этих показателей после прекращения холодового воздействия [6].

Материал и методы исследования

Проведено обследование пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2), 4 мужчин и 17 женщин, в возрасте от 46 до 76 лет ($61,2 \pm 1,9$ года). Диагноз сахарного диабета ставился в соответствии критериями ВОЗ. Средняя длительность заболевания составила $10,6 \pm 1,3$ года. В исследование не включались пациенты с известными макроваскулярными осложнениями (инфаркт миокарда, стенокардия, нарушение мозгового и периферического кровообращения) и выраженными микрососудистыми расстройствами (ретинопатия пре- и пролиферативная, диабетическая стопа). У всех пациентов выявлялась дистальная диабетическая полинейропатия с наличием позитивных симптомов. Пероральную сахароснижающую терапию получали 8 человек, 9 находилось на комбинированной (инсулин и таблетированные препараты), и 4 пациента получали только инсулинотерапию. Средний уровень гликированного гемоглобина на момент обследования — $8,8 \pm 0,4$ %. В качестве группы сравнения исследованы практически здоровые люди: 10 женщин и 9 мужчин (группа молодых), в возрасте от 22 до 25 лет ($23,8 \pm 0,5$ года) и лица старшей возрастной группы, которую составили 7 мужчин и 7 женщин (группа возрастная), в возрасте от 41 до 60 лет ($56,1 \pm 0,8$ года). Возраст группы больных СД и возрастной группы не различался ($p=0,63$).

Во время проведения контралатеральной холодовой пробы пациент находился в положении лежа на спине, температура в помещении при проведении измерений составляла $22,5 \pm 0,5$ °C. Регистрировалась температура тыльной поверхности дистальной фаланги указательного пальца правой кисти. Для защиты от влияния на датчик, регистрирующий кожную температуру, внешних конвективных тепловых потоков использовали материал с низкой температуропроводностью. Использовалась специальная ячейка из этого материала, в которую помещали палец правой кисти. Регистрация температуры начиналась после установления стационарного теплового режима, примерно через 5–10 минут после помещения пальца в ячейку, минимальная температура для проявления адекватной реакции сосудов на холодовую пробу составила 30 °C. Еще один датчик температуры использовался для контроля колебаний температуры в помещении. Сигналы с датчиков температуры (терморезисторы с постоянной времени 1 с) поступали после усиления на 24-разрядный аналого-цифровой преобразователь с частотой дискретизации 200 Гц. Разрешение измерительного устройства по температуре составляло 0,001 °C.

В процессе проведения холодовой пробы кисть левой руки погружалась в ванночку с водно-ледовой смесью (температура 0 °C) на 3 минуты [5]. Измерение температуры проводилось непрерывно: в течение 10 минут до пробы, во время холодовой пробы (3 минуты) и в течение 10 минут после проведения пробы.

Для частотно-временного анализа сигналов был использован вейвлет-анализ. Преимущество этого метода перед более распространенными методами спектрального анализа (анализ Фурье) заключается в возможности определения вклада колебаний различных частот в произвольный момент времени, возможности работы с короткими рядами данных и с данными с пропусками [7].

В данной работе использован алгоритм обратного вейвлет-преобразования, который позволяет провести фильтрацию сигнала и выделить из него колебания в заданном диапазоне частот [4]. Для оценки вклада различных механизмов регуляции сосудистого тонуса была выбрана величина среднеквадратичных амплитуд колебаний кожной температуры $\langle \Delta T \rangle$ в соответствующем частотном диапазоне.

Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднеарифметическое значение по подгруппе; SD — погрешность измерения, рассчитанная по формуле Стьюдента. Достоверность отличий выборок определялась с использованием критерия Вилкоксона.

Результаты исследования

На рис. 1 показан характерный график зависимости температуры от времени для здорового человека при проведении непрямой холодовой пробы. Как следует из рис. 1, в стационарном режиме (200...600 с) температура подвержена колебаниям. Во время холодовой пробы (600...800 с) происходит понижение температуры контралатеральной конечности с одновременным снижением амплитуды колебаний. После завершения холодовой пробы следует релаксационный период, в течение примерно трех минут, когда нарастает интенсивность колебаний и восстанавливается температура конечности.

В группе молодых среднее понижение температуры во время холодовой пробы составило $0,45 \pm 0,13$ °C ($p=0,002$). Разница между исходной средней температурой и температурой через три минуты после пробы составила $0,22 \pm 0,15$ °C ($p=0,3$). В группе возрастной снижение температуры во время холодовой пробы составляло $1,0 \pm 0,2$ °C ($p=0,001$), восстановление температуры протекало медленнее, и, в среднем,



Рис. 1. Характерный график зависимости температуры от времени для здорового человека при проведении непрямой холодовой пробы

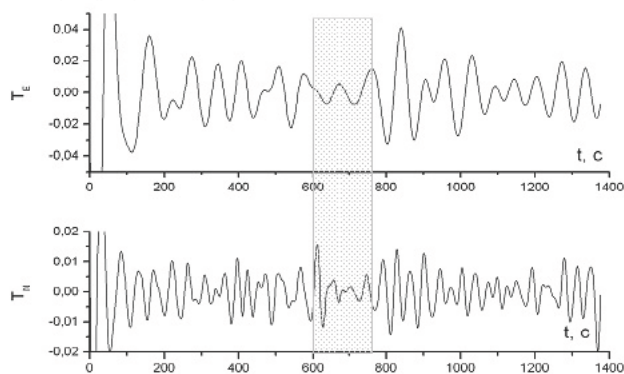


Рис. 2. Колебания температуры, соответствующие эндотелиальному (вверху) и нейрогенному (внизу) частотным диапазонам. Прямоугольником обозначено время холодной пробы

через 3 минуты после окончания холодной пробы температура была ниже исходного уровня на $0,5 \pm 0,1$ °C ($p=0,002$).

У больных сахарным диабетом понижение температуры во время холодной пробы составило $0,4 \pm 0,2$ °C ($p=0,03$), а через три минуты холодной воздействия температура была равна температуре до пробы ($0,0 \pm 0,4$ °C) ($p=0,4$). Очевидно, что динамика средней температуры во время холодной пробы практически совпадает у больных и здоровых лиц и не может служить показателем сосудистой дисфункции. Частотный анализ колебаний кожной температуры позволяет получить более детальную информацию о сосудистых реакциях во время пробы.

Колебания температуры с частотами выше 0,3 Гц на поверхности кожи не превышают уровня тепловых шумов [15]. Таким образом, исследованию доступны только низкочастотные колебания, в частности, нейрогенного (0,02–0,05 Гц) и эндотелиального (0,01–0,02 Гц) диапазонов.

На рис. 2 показаны результаты вейвлет-фильтрации колебаний температуры, представленной на рис. 1 для диапазонов частот, соответствующих эндотелиальному (ТЕ) и нейрогенному (ТН) механизмам регуляции сосудистого тонуса

В исследуемых нами контрольных группах молодых и возрастных отмечалась одинаковая реакция на холодную пробу: амплитуда колебаний кожной

температуры в эндотелиальном и нейрогенном диапазонах достоверно снижалась, а в течение 3 минут после функциональной нагрузки увеличивалась до исходных значений (табл. 1).

У пациентов с сахарным диабетом реакция на холодную пробу значительно отличалась от результатов здоровых лиц (табл. 2). После снижения амплитуд колебаний кожной температуры в эндотелиальном диапазоне не происходило их восстановления в течение последующих 10 минут. В нейрогенном диапазоне после прекращения холодного воздействия амплитуды колебаний достигли начального уровня, однако относительное изменение амплитуд в процессе проведения пробы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа было значительно меньше в сравнении с теми же параметрами для контрольной группы возрастных.

На рис. 3 показано статистическое сравнение величин $\langle TE \rangle$ и $\langle TN \rangle$ до холодной пробы, во время холодной пробы, в течение трех минут после окончания холодной пробы и в течение 10 минут после ее окончания в подгруппах здоровых и больных СД.

Обсуждение результатов

Холодовая проба в данном случае выступает в роли физиологического прессорного агента. Массивное раздражение терморецепторов, происходящее в процессе выполнения холодной пробы, приводит к мощной активации симпатического тонуса, умеренному увеличению содержания катехоламинов плазмы крови, но без изменения частоты сердечных сокращений. Следствием данных процессов являются вазоконстрикция (артерий, артериол, артериоло-венулярных анастомозов) и сопутствующее некоторое повышение артериального давления [3, 10, 11, 13].

Проведенное исследование показало, что лица без сосудистых заболеваний, вне зависимости от возраста, имеют адекватную реакцию на холодную прессорную пробу — вазоконстрикция сопровождается уменьшением амплитуды колебаний кожной температуры. После окончания холодного воздействия происходит восстановление амплитуды колебаний до исходного уровня в нейрогенном и эндотелиальном диапазоне частот. В отличие от них, в группе больных

Средние амплитуды колебаний кожной температуры ($\times 10^3$, °C) при проведении холодной пробы в группах здоровых лиц

Таблица 1

Диапазон колебаний	Подгруппа	До пробы	Во время пробы	Через 3 мин	Через 10 мин
Эндотелиальный	Молодые	12 ± 2	$5,5 \pm 0,7$; $p_{1-2}=0,0001$	12 ± 2 ; $p_{2-3}=0,01$	10 ± 2 ; $p_{2-4}=0,02$
	Возрастные	$21,4 \pm 3,7$	$9,6 \pm 1,0$; $p_{1-2}=0,00098$	$20,1 \pm 3,7$; $p_{2-3}=0,0052$	$18,9 \pm 3,4$; $p_{2-4}=0,019$
Нейрогенный	Молодые	$4,9 \pm 0,9$	$2,7 \pm 0,7$; $p_{1-2}=0,0003$	$4,2 \pm 0,8$; $p_{2-3}=0,011$	$4,2 \pm 0,8$; $p_{2-4}=0,013$
	Возрастные	$8,9 \pm 1,4$	$3,2 \pm 0,3$; $p_{1-2}=0,001$	$7,0 \pm 1,3$; $p_{2-3}=0,009$	$6,6 \pm 1,3$; $p_{2-4}=0,0096$; $p_{1-4}=0,018$

Среднеквадратичные амплитуды колебаний кожной температуры ($\times 10^3$, $^{\circ}\text{C}$) при проведении холодогов теста в группе больных СД 2 типа

Таблица 2

Диапазон колебаний	До пробы	Во время пробы	Через 3 мин	Через 10 мин
Эндотелиальный	12,4 $\pm$ 1,6	6,2 $\pm$ 1,1; $p_{1-2}=0,0008$	10,8 $\pm$ 3,3; $p_{1-3}=0,002$	7,5 $\pm$ 1,0; $p_{1-4}=0,007$
Нейрогенный	3,7 $\pm$ 0,6	2,1 $\pm$ 0,3; $p_{1-2}=0,0007$	3,4 $\pm$ 0,6; $p_{2-3}=0,003$	2,9 $\pm$ 0,4; $p_{1-4}=0,024$; $p_{2-4}=0,014$

СД 2 типа не происходит восстановления начального уровня амплитуд в эндотелиальном диапазоне и меняется динамика восстановления амплитуд колебаний кожной температуры после пробы в нейрогенном диапазоне. Данные результаты оцениваются нами как нарушение вазодилаторных механизмов при эндотелиальной дисфункции.

Существуют единичные данные о нарушении кожной вазодилатации у больных СД 2 типа. Так, кожная вазодилатация при местном ионофорезе ацетилхолина и нитропрусида натрия (измеренная лазерной доплеровской флоуметрией) была снижена у больных СД и нейропатией [9].

В условиях гипергликемии внутри тканей активно идет процесс аутоокисления, следствием чего является активация окислительного стресса с повышением продукции перекисного окисления липидов, производных арахидоновой кислоты (F2-изопростаны). Гипергликемия способствует гликированию белков, накоплению продуктов конечного гликирования, изменяющих структуру капиллярной мембраны [1]. Глюкоза, проникая внутрь клеток, активирует синтез диацилглицерола, который является ключевым кофактором в образовании протеинкиназы С. Внутриклеточная протеинкиназа С, в свою очередь, влияет на экспрессию генов различных ферментов, что приводит к снижению активности синтазы оксида азота, повышению синтеза эндотелина-1, активации трансформирующего фактора роста В, активатора ингибитора плазминогена 1, что, в конечном итоге, завершается спазмом сосудов, повышенной сосудистой проницаемостью, окклюзией капилляров, активацией воспалительных, склеротических и оксидативных процессов.

В экспериментальных исследованиях было показано, что повышенная концентрация глюкозы на введение ацетилхолина приводит к парадоксальной вазоконстрикции [12]. Очевидно, причинную роль здесь играет не столько нарушение обмена NO, сколько усиленное образование действующих вазоконстрикторно простагландинов, которые противодействуют передаваемой NO вазодилатации [3].

С другой стороны, сахарный диабет характеризуется развитием такого осложнения, как автономная нейропатия, которая проявляется нарушениями регуляции сосудистого тонуса парасимпатическим и симпатическим отделами нервной системы.

Косвенные доказательства нарушения рефлексов терморегуляционного управления кровотоком кожи у пациентов с СД 2 типа продемонстрированы в ряде исследований, которые показывают нарушение ней-

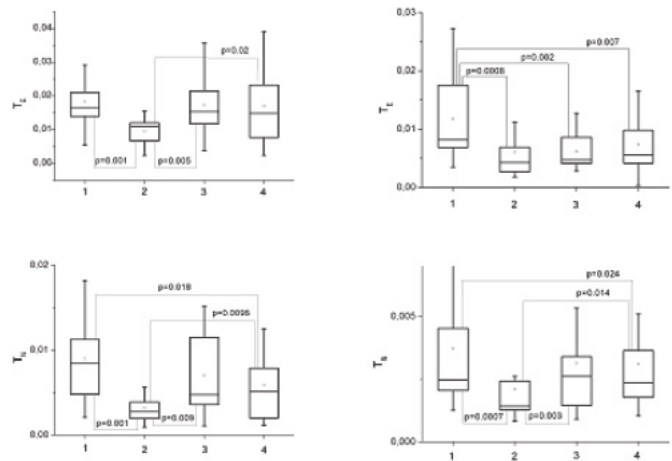


Рис. 3. Сравнение реакции на холодую пробу в подгруппе здоровых возрастных (графики слева) и в группе больных СД (графики справа) в эндотелиальном (вверху) и нейрогенном (внизу) диапазонах: 1 — до холодовой пробы; 2 — во время холодовой пробы; 3 — в течение 3 минут после пробы; 4 — в течение последующих 7 минут

ронального симпатического контроля потоотделения и артериального давления в этих пациентов [16].

Таким образом, нарушение вазодилатации у больных СД 2 типа может быть как следствием активации процессов перекисления и уменьшения количества антиоксидантов (оксида азота, прастациклина) на фоне хронической гипергликемии, так и проявлением автономной нейропатии кожи с преобладанием дисфункции симпатического отдела нервной системы. Уточнение преобладающего механизма требует дальнейшего изучения.

Выводы

1. У лиц без сосудистой патологии, вне зависимости от возраста, при проведении холодогов пробы, отмечается снижение амплитуды колебаний кожной температуры в эндотелиальном и нейрогенном диапазонах, а в течение 3 минут после воздействия она увеличивается до исходных значений.

2. У больных сахарным диабетом 2 типа после функциональной холодогов нагрузки отсутствует восстановление амплитуд колебаний в эндотелиальном диапазоне частот, что можно рассматривать как нарушение вазодилатации.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и Правительства Пермского края (проекты РФФИ-Урал 10-04-96103).

1. Балаболкин, М. И. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете / М. И. Балаболкин // Сахарный диабет. — 2002. — № 4. — С. 8–17.
2. Дедов, И. И. Сахарный диабет: рук-во для врачей / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. — М., 2003.
3. Казачкина, С. С. Функция эндотелия при ишемической болезни сердца и атеросклерозе и влияние на нее различных сердечно-сосудистых препаратов / С. С. Казачкина, В. П. Лупанов, Т. В. Балахонова // Сердечная недостаточность. — 2003. — № 4 (6). — С. 315–322.
4. Подтаев, С. Ю. Исследование микроциркуляции крови с помощью вейвлет-анализа колебаний температуры кожи / С. Ю. Подтаев [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2009. — № 8 (3). — С. 14–20.
5. Подтаев, С. Ю. Способ регистрации микроциркуляции крови: патент № 2390306 от 08.12.08 / С. И. Подтаев [и др.] // Бюл. № 15. — 27.05.10.
6. Попов, А. В. Исследование низкоамплитудных колебаний кожной температуры при проведении непрямой холодовой пробы / А. В. Попов [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2011. — № 1. — С. 89–94.
7. Фрик, П. Г. Турбулентность: подходы и модели / П. Г. Фрик. — 2-е изд., испр. и доп. — М.; Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», 2010. — 332 с.
8. Bergersen, T. K. Perfusion of the human finger during cold-induced vasodilatation / T. K. Bergersen, J. Hisdal, L. Walloe // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 1999. — Vol. 276. — Is. 3. — P. R731–R737.
9. Caballero, A. E. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes / A. E. Caballero [et al] // Diabetes. — 1999. — № 48. — P. 1856–1862.
10. Charkoudian, N. Skin blood flow in adult human thermoregulation: how it works, when it does not, and why. skin blood flow in thermoregulation / N. Charkoudian // Mayo Clin. Proc. — 2003. — № 78. — P. 604–611.
11. Daanen, H. A. M. Finger cold-induced vasodilation: a review / H. A. M. Daanen // Eur. J. Appl. Physiol. — 2003. — № 89. — P. 411–426.
12. Johnstone, M. T. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus / M. T. Johnstone [et al] // Circulation. — 1993. — № 88. — P. 2510–2524.
13. Kellogg, D. L. In vivo mechanisms of cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans during thermoregulatory challenges / D. L. Kellogg // J. Appl. Physiol. — 2006. — № 100. — P. 1709–1718.
14. Kvernmo, H. D. Spectral analysis of the laser Doppler perfusion signal in human skin before and after exercise / H. D. Kvernmo [et al] // Mic. Res. — 1998. — № 56. — P. 173–182.
15. Podtaev, S. Wavelet-based Correlations of Skin Temperature and Blood Flow Oscillations Cardiovasc. / S. Podtaev, M. Morozov, P. Frick // Eng. — 2008. — Vol. 8. — P. 185–189.
16. Rutkove, S. B. Impaired distal thermoregulation in diabetes and diabetic polyneuropathy / S. B. Rutkove [et al] // Diabetes Care. — 2009. — № 32. — P. 671–676.