

УЛТРАЗВУЧНО ОДРЕЂИВАНА УЧЕСТАЛОСТ И ВУЛНЕРАБИЛНОСТ ПЛАКОВА НА КАРОТИДНИМ АРТЕРИЈАМА КОД ОСОБА ОБОЛЕЛИХ ОД ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУСА ТИПА 2

Суљић М.¹, Јовановић А.²

¹Општа болница, Нови Пазар

²Медицински факултет у Косовској Митровици

AN ULTRASOUND DETERMINED FREQUENCY AND VULNERABILITY OF PLAQUES ON CAROTID ARTERIES IN PATIENTS WITH DIABETES MELITUS TYPE 2

Суљић М.¹, Јовановић А.²

¹General hospital, Novi Pazar

²Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Even 1000 years BC the famous Persian physician Avicenna described the first time gangrene diabetes mellitus as a complication. Basic pathohistological substrate vascular complication is atherosclerotic plaque and therefore is an adequate treatment of patients with vascular disease is conditioned by timely and precise diagnosis. The introduction of ultrasound technology in clinical practice enabled Edler and Hertz when they first moved infarction in 1954, then and Yoshida (1956.) and Sotomura (1959.), Franklin (1961.) who are using ultrasound display of blood flow in the carotid arteries of man. The aim of our study was to determine the frequency of occurrences of atherosclerotic plaque in the carotid arteries and ultrasound examination of differences in the variability of certain plaques between patients with diabetes mellitus type 2 and healthy subjects. The examination was attended by a total of 82 people divided into two groups. In the first group they are 51 persons suffering from diabetes mellitus type 2 in the second control, the number of healthy respondents was 31. Among our respondents, a significantly higher incidence and plaque vulnerability was in a group of patients with diabetes mellitus type 2.

Key words: diabetes mellitus; plaque; carotid artery

САЖЕТАК

Још 1000 година пре нове ере познати персијски лекар Авицена описује први пут гангрену као компликацију (васкуларну) дијабетеса. Основни патохистолошки супстрат васкуларних компликација код болесника са дијабетес мелитусом је управо атеросклеротски плак те је због тога адекватан третман болесника са васкуларним обољењем условљен правременом и прецизном дијагностиком. Увођење ултразвучне технике у клиничку праксу омогућили су Edler и Hertz када су приказали покрете миокарда 1954. године, а затим и Yoshida (1956.) и Sotomura (1959.), Franklin (1961.), који су коришћењем ултразвука приказали струјање крви у судовима човека. Циљ нашег истраживања је био да се одреди учесталост појаве атеросклеротског плака на каротидним артеријама и испита разлика у ултразвучно одређеној варијабилности плакова између особа оболелих од дијабетес мелитуса тип 2 и здравих испитаника. У испитивању је учествовало укупно 82 особе подељене у две групе. У првој групи је било 51 особа оболела од дијабетес мелитуса тип 2 а у другој контролној, њих укупно 31 здрави испитаници. Међу нашим испитаницима значајно већу учесталост појаве и вулнерабилности плака била у групи испитаника оболелих од дијабетес мелитуса тип 2.

Кључне речи: плак; каротидне артерије; дијабетес мелитус

УВОД

Преглед историјских података

Дијабетес, пре свега тип 2 представља глобални проблем савременог човека због изразитог повећања преваленце, до пандемијских размера, али и због васкуларних компликација. Сматра се да преко 60% дијабетичара умире због кардиоваскуларних компликација а да је 2 до 4 пута већа смртност од инфаркта миокарда и можданих удара.

Још 1000 година пре нове ере познати персијски лекар Авицена описује први пут гангрену као компликацију (васкуларну) дијабетеса.

Основни патохистолошки супстрат васкуларних компликација код болесника са дијабетес мелитусом је управо атеросклеротски плак те је због тога адекватан третман болесника са васкуларним обољењем условљен правременом и прецизном дијагностиком.

Било би неоправдано писати о доплер сонографији а не споменути *Cristiana Dopplera*, аустријског физичара рођеног у Салзбургу 1803. год, који је у Прагу 1842. описао начело промене фреквенције између два тела која се крећу.

Увођење ултразвучне технике у клиничку праксу омогућили су *Edler* и *Hertz* када су приказали покрете миокарда 1954. године, а затим и *Yoshida* (1956.) и *Sotomura* (1959.), *Frenklin* (1961.), који су коришћењем ултразвука приказали струјање крви у судовима човека.

Паралелно са развојем технологије развијали су се и клинички критеријуми за дијагностику како морфологије тако и хемодинамике везаних за нормалне и патолошке услове у крвним судовима.

Хроничне компликације дијабетес мелитуса

Хроничне компликације ДМ захватају многе органске системе и одговорне су за велики број случајева морбидитета и морталитета удружених са дијабетесом. Хроничне компликације се деле на васкуларне и не-васкуларне а васкуларне на микроваскуларне и макроваскуларне компликације (1).

Микроваскуларне: обољења ока, неуропатија, нефропатија

- Макроваскуларне: болест коронарних артерија, периферна васкуларна болест, цереброваскуларна болест,

- Неваскуларне: гастроинтестиналне, генитоуринарне, кожне и друге.

Ризик од хроничних компликација се повећава у функцији трајања болести, оне обично постају видљиве у другој деценији хипергликемије. Пошто ДМ тип 2 може имати дуг асимптоматски период хипергликемије, многе особе са ДМ тип 2 имају компликације у време дијагнозе. Релевантне клиничке студије (*UKPDS*, *Framingham Study*) су показале значајно повећање ризика за микроваскуларне (37%-50%) и макроваскуларне компликације (2-3 пута већи ризик за кардиоваскуларне болести, 3-6 пута већи ризик за инфаркт миокарда) (1)

Ултразвучне карактеристике атеросклеротског плака

Најчешћа болест великих артерија је атеросклероза. Ултразвучна дијагностика је суверена међу ангиографским методама за процену каротидног атеросклеротског плака. Она омогућава не само квантитативну анализу плака (дужина, ширина, дебљина, степен стенозе лумена), већ и квалитативну анализу, односно грађу плака, површину плака, те присуство апозиционог тромба. На основу ове анализе може се проценити колико је плак »опасан« за појаву цереброваскуларне болести и да ли постоји индикација за хируршко одстрањење (ендартеректомију) (2).

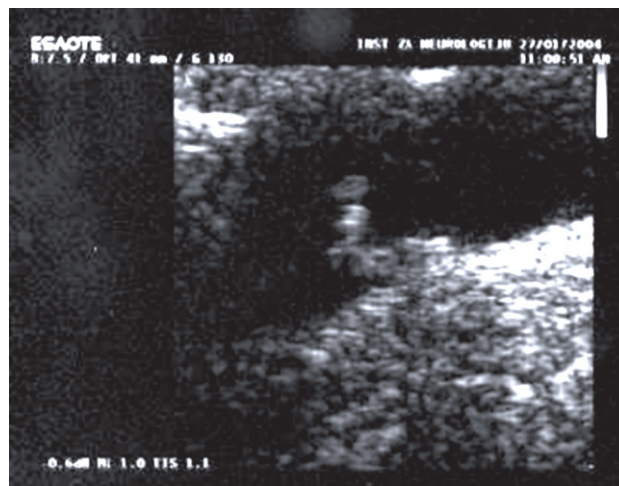
Плакови могу да буду хомогени (уједначеном хомогене структуре), али су чешће хетерогени (неуједначене, хетерогене ехо структуре).

Подела плакова која има клиничке импликације је подела на:

- Компликоване (вулнерабилне, нестабилне) и
- некомпликоване (невулнерабилне, стабилне) плакове.

Компликовани плакови су они код којих је егзулцерисана површина (улцерација на местима где је дошло до одвајања дела липидног плака или постоји призидна тромбоза (хипоехогена структура апозиционог тромба) или хеморагија у плаку. (2)

Ови компликовани плакови су нестабилни, односно имају тенденцију одвајања делова са могућношћу емболизације дисталних артерија.



Слика 1. Ултразвучне карактеристике атеросклеротског плака.

Анатомске карактеристике атеросклеротског плака

Оне се класификују у ране, касне и компликоване атеросклеротичне лезије интима. Поред ове класификације, све више се прихвата и класификација Америчког удружења за срце, односно његовог Комитета за васкуларне лезије из 1994. године. Ради се о патолошко-хистолошкој класификацији са шест основних типова лезија, означених римским бројевима. Тип I и тип II спадају у ране лезије. Тип III је прелазни облик између раних и касних лезија. Тип IV и тип V представљају касне, а тип VI компликоване атеросклеротичне лезије интима.

Лезије су јасно дефинисане и описане патолошко-хистолошки, хистохемијски и ултраструктурно. Ова класификација је погодна за стандардну дијагностику, даје увид у фазу развоја болести, а омогућава и корелацију са клиничким манифестацијама болести и са савременим дијагностичким техникама. (3)

Ако дође до оштећења на површини, као и у дубљим деловима атеросклеротичних плоча, настају компликоване атеросклеротичне лезије (нестабилна плоча). Компликоване атеросклеротичне лезије интима (лезије типа VI) су најзначајније лезије атеросклерозе јер њихово присуство доводи до драматичног погоршања болести. Атеросклеротична плоча постаје нестабилна, са дефектима различите величине и дубине, укључу-

жући и потпуну руптуру фиброзне капе. Све то је праћено тромбозом на површини, а може да настане и оклузивна тромбоза. Крвављење у атеросклеротичној плочи, такође, представља компликовану лезију. Фисуре (напрслине), улцерације (дефекти) и руптура (расцеп) плоче (лезија типа VIa) настају на површини већ створених атеросклеротичних плоча. Пошто не постоји заштитни слој изнад атеромског језгра, долази до његовог директног контакта са крвљу. Атером може да се испразни кроз дефект директно у циркулацију и да буде извориште атеромске емболије. Ако су емболуси настали материјалом из атерома, претежно се састоје из холестеролских кристала, тачније настаје холестеролска емболија.(3)

ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

1. Одредити учесталост појаве атеросклеротског плака на каротидним артеријама код болесника са дијабетес мелитусом тип 2 у односу на здраве испитанике.
2. Испитати разлику у ултразвучно одређеној варијабилности плакова између особа оболелих од дијабетес мелитус тип 2 и здравих испитаника.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

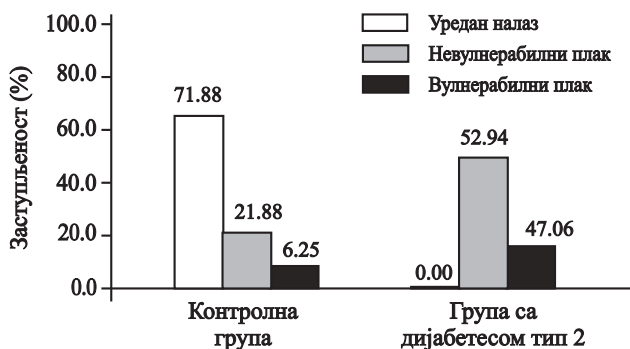
Испитаници су били подељени у две испитиване групе: групу испитаника са манифестним дијабетес мелитусом тип 2 (51 испитаник) и контролну групу здравих особа (31 испитаник).

Дијабетес мелитус је дијагностикован на основу гликемије напште веће од 7 mmol/L, верификоване у најмање два наврата, односно на основу клиничке документације и OGTT-теста. Гликемија је одређивана фотометријски, по GOD-PAP методи при чему су референтне вредности 3,6-6,1 mmol/L.

Испитивање вулнерабилности атеросклеротског плака каротидних артерија вршено је ултразвучном методом на апаратима Toshiba Cori Vision Pro и Medison, на основу транслусценције плака, његовог глобалног изгледа, хомогености, димензија, регуларности ивице и јасноће фиброзне капе.

РЕЗУЛТАТИ

На графикону 1 приказана је расподела болесника према присуству и врсти атеросклеротског плака



Графикон 1. Расподела болесника према присуству и врсти плака у групи са дијабетес мелитусом тип 2 и контролној групи.

на каротидним артеријама у испитиваној и контролној групи. Плак је нађен у 100% дијабетесних болесника, на супрот 28.12% болесника у контролној групи.

Вулнерабилност атеросклеротског плака значајно је корелирала са старошћу испитаника, присуством дијабетеса, његовом дужином, висином гликемије, обимом струка, односом струк/кук, величином ИМК, односом ИМК/СМК, телесном тежином, присуством хиперлиппротеинемije и присуством хипертензије (Табела 1.).

Табела 1. Приказ статистичке значајне повезаности вулнерабилности атеросклеротског плака са релевантним испитиваним параметрима.

Варијабла	Spearmanov коеф. корелације (ρ)	р
Присуство дијабетеса	0.709	р<0.001
Животно доба	0.738	р<0.001
Дужина трајања дијабетеса	0.659	р<0.001

ДИСКУСИЈА

Данас у свету око 200 милиона људи болује од дијабетеса, а у нашој земљи преко 500.000. Преко 90% свих оболелих чине оболели од дијабетеса тип 2. Број оболелих расте, дужина живота се продужава, па се повећава и учесталост касних компликација дијабетеса.

Атеросклероза је комплексан хроничан дифузан инфламаторни процес, ушљивсан (покренут) сложеним генетским и бројним факторима из околине, животне средине. "Инфламација крвних судова је један од главних фактора који доводе до атеросклерозе, а дијабетес веома погоршава степен инфламације. (Junichi Abe, M.D., Ph.D., University of Rochester Medical Center).

Све наведене и друге сличне студије показале су да дијабетес доводи до погоршања атеросклерозе, али може се рећи да тачна веза између дијабетеса и атеросклеротског инфламаторног процеса није позната.

Да дијабетес тип 2 представља значајан ризик за КВБ показано је у више студија. Најпознатија студија (Framingham) у којој је праћено 20 - то годишње преживљавање, показала је да је ризик од болести атеросклерозе у дијабетесу 2 - 3 пута већи, при чему нема значајне разлике кардиоваскуларној смртности између жена и мушкараца оболелих од дијабетеса. (4)

Крајем 70-их година прошлог века у загрињавајућем су порасту, скоро праве епидемије, клиничке секвеле атеросклерозе, у индустријски развијеним земљама. У Сједињеним Америчким Државама сваке године умирало је од коронарне инсуфицијенције око 640.000 људи. (Havlik RJ. 1979. и Kannel WB.1982.). Такође су у великом броју и у сталном порасту умирале особе од церебралног инсульта, а који су скоро 56% имали церебралну атеросклерозу (Kannel WB.,1976. и сар.) У нашој земљи, ондашњој Југославији, такође, будно се пратио развој сазнања о овој епидемији и брижљиво регистрован развој компликација атеросклерозе. (Козаревић Д. и сар. Недељковић С. и сар.1974.) налазе да су фактори ризика (старији узраст, пушење, обеситас, већи

кожни набор на надлактици и под скапулом, хиперхолестеролемија, хипертриглицеридемија, дуже трајање хипертензије, породично оптерећење факторима ризика, учесталији у хипертоничара (1027 испитаника) него у целокупној популацији (5210) испитаника. Поред тога (Барий Љ., 1976.), саопштава: "Коронарна болест у данашње доба све више постаје здравствени проблем човечанства број један" Козаревић Ђ.(1987.): "Према епидемиолошким анализама рађеним у Југославији може се закључити да ово оболење срца показује преваленце раста од млађих ка старијим добним групама, са тенденцијом "подмлађивања" и већом заступљеношћу у урбаним срединама, са стопом морталитета 15,4 у односу на сва кардиоваскуларна оболења".

Пораст атеросклерозе у индустријски развијеним земљама повезиван је са извесним поремећајем метаболизма или начина живота. Те факторе (узрочнике атеросклерозе) које су налазили као учестале (или најучесталије) названи су фактори ризика. Појам (схватање, замисао) фактора ризика појављује се први пут у публикацијама о резултатима Framingham студије (Kannel WB., и сар., 1961.) (4). Идеја о увођењу термина "Фактора Ризика" започиње публикацијама из Framingham-ских студија (Framingham study).

Међутим исти аутор (Kannel WB. и сар., 1984.), каже: "приступ било ком фактору ризика у циљу превенције, није у потпуности (максимално) ни логичан ни ефикасан. На пример за једну висину крвног притиска или ниво холестерола у крви, ризик од кардиоваскуларних болести зависи и од других фактора ризика". Suser M (Oxford University, 1973.), додаје да "Фактор Ризика" има приписану (доказану) тежину, односно узрочну повезаност са коронарном болешћу, ако га још потпомажу демографске, психолошке, патоанатомске и свакако физиолошке промене. Даље студије, добијене податке (или особине ризико фактора), повезују са полом, расом и социо-економским условима. (1984.) (4).

Lenègre-ова школа се истицала у том времену у изучавању атеросклерозе, а посебно у раном откривању последица атеросклерозе. Они су истицали да атеросклероза зависи од више фактора ризика. Она је мултифакторијална болест.

Термин "вулнерабилни плак" односи се на подгрупу атеросклеротских лезија, најчешће умерене величине, које су склоне руптури или ерозији, што директно доводи до васкуларних инцидената. Термин вулнерабилни плак иако је најчешће у употреби не дефинише најбоље структуру ове атеросклеротске лезије. Бољи термин био би "фиброатером са танком капом". (5).

Студије базиране на аутопсији показују да плакови склони руптури имају следеће карактеристике: танку фиброзу капу (<65 μm); велико језгро са високим садржајем липида и повећану макрофагну активност у језгру. (6)

Сматра се да у предиспозицији за настанак вулнерабилног плака учествују следећи ћелијски механизми: смањена синтеза колагена, локално (у зиду крвног суда) повећана активност колагеназа и апоптоза глатких мишићних ћелија артерије. Ове молекуларне промене су највише изражене на најистуренијем делу плака где механичке силе најјаче делују. Сматра се да се прили-

ком руптуре капе ослобађају у циркулацију прокоагулантни фактори а посебно ткивни фактор. При томе се ствара нидус за формирање тромба после чега може да уследи акутни коронарни инцидент. Иако се руптура вулнерабилних плакова дешава константно широм организма, само неки од њих формирају оклузивне тромбе и имају клинички значај. Фактори који доводе до формирања оклузивног тромба нису познати. (7).

Ултразвучно одређен степен каротидне стенозе један је од најчешће цитираних критеријума за класификацију болесника са високим ризиком исхемијског можданог удара. Данас се све више говори о морфологији плакова (тј. стабилности, вулнерабилности) као ризику за исхемију мозга. У O Holleran-овој студији особе са слабије организованим плаковима (меким или густим) носе већи ризик од транзитног исхемијског напада (ТИА) и можданог удара чак иако је стеноза мања од 75% тј. од хемодинамски значајне стенозе.

Lusby са сарадницима је нашао да је 95,5 % симптоматских болесника имало свеже или нешто старије крварење у плак за разлику од 27% асимптоматских који су такође имали интрамурално крварење. Сличне резултате су имали и Импарато и сарадници. У Strepette-вој студији појавност хетерогених каротидних плакова корелира са развојем новог неуролошког дефицита. На основи свих ових истраживања може се установити јасна веза између грађе плака и ипсилатералног можданог удара. (8).

ЗАКЉУЧЦИ

1. Учесталост појаве плака на каротидним артерија била је знатно виша код особа оболелих од дијабетес мелитуса

2. Учесталост вулнерабилних плакова је такође виша и значајно корелира са дијабетес мелитусом

ЛИТЕРАТУРА

1. Popović S: Klasifikacija dijabetesa - novi kriterijum, u Đorđević P.B.: Diabetes mellitus inovacije znanja X, Medicinski fakultet, Beograd, 2002. str 38-45.
2. Winter R, Ringleb P, Hacke W. Color-coded duplex ultrasound imaging of intimal fibromuscular dysplasia of the carotid artery, *Nervenarzt*, 1998 Oct; 69(10): 905-908.
3. Ross R, Atherosclerosis and inflammatory disease. *N Engl J Med* 340:115-126, 1999
4. Kuller LH: Implications for diabetes prevention and its complications. 59th Annual Scientific Sessions of ADA, San Diego, CA, 1999.
5. Polak FJ. Carotid risk factors and carotid ultrasound, in: Alexandrov VA. *Cerebrovascular Ultrasound in Stroke Prevention and Treatment*, 1st ed, by Grotta J, Blackwell Publishing, 2003, 146-161.
6. Barghouty N, Nicolaidis AN, Tegos T, Geroulakos G. The relative effects of carotid plaque heterogeneity and echogenicity on ipsilateral cerebral infarction and symptoms of cerebrovascular disease, *Int Angiol*, 1996; 15(4): 300-306.
7. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20: 1262-7.
8. Tegeler HC. Carotid and vertebral duplex scanning in secondary stroke prevention and stenting, in: Alexandrov VA. *Cerebrovascular Ultrasound in Stroke Prevention and Treatment*, 1st ed, by Grotta J, Blackwell Publish., 2003, 161-170.