

## ХИПЕРБАРИЧНА ОКСИГЕНАЦИЈА У ЛЕЧЕЊУ АНГИОПАТСКИХ ПРОМЕНА КОД БОЛЕСНИКА СА ГЕНЕТСКИМ ОПТЕРЕЂЕЊЕМ

Предраг БРКИЋ<sup>1</sup>, Ана МИТРОВИЋ<sup>1</sup>, Миодраг РАКИЋ<sup>1</sup>,  
Мирко ГРАЈИЋ<sup>2</sup>, Томислав ЈОВАНОВИЋ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд;

<sup>2</sup>Центар за физикалну медицину и рехабилитацију, Клинички центар Србије, Београд

### КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Фенотипска подударност услед генетског наслеђа у највећој мери постоји код једнојајчаних близанаца. Њихову фенотипску сличност, нажалост, одликује и склоност ка оболевању од хроничних незаразних болести, као што је дијабетес мелитус тип 2. Генетски дисбаланс који су одговорни за развој овог стања су лоцирани на 2, 3, 7, 8, 11, 12, 19. и 20. хромозомском пару људског генома.

**Приказ болесника** Код пара једнојајчаних близанаца старих 54 године пре 10 година је дијагностикован дијабетес мелитус тип 2. Код једног од њих су се развиле трофичке промене мускулатуре и коже обе потколенице и некрозне промене на тибијалној регији десне потколенице са клаудикационом дистанцом од 50 метара. После артериографског испитивања, на предлог васкуларног хирурга, укључен је у програм хипербаричне оксигенације (ХБО). Протокол за ХБО се састојао од 70-минутне примене стопроцентног кисеоника, под притиском од две и по апсолутне атмосфере. После прве серије од 20 ХБО третмана клаудикациона дистанца је нестала, а некрозне промене су саниране. Урађена је хируршка реваскуларизација аортофеморални бајпас. Током друге серије ХБО третмана, у Завод за хипербаричну медицину у Београду дошао је и други брат близанац. Код њега су установљени симптоми ангиопатских дијабетичких промена. Биохемијски параметри и локализација оштећења хромозома (на 3, 11. и 19. хромозомском пару) код оба брата се поклапају са поремећајима типичним за дијабетес тип 2. Трофичке промене на кожи и мускулатури потколеница су се смањиле после терапије са ХБО. Клаудикациона дистанца и субјективни знаци недовољне оксигенације доњих екстремитета нису забележени.

**Закључак** Налаз идентичних генетских аберација погодује развоју идентичних соматских промена и њихових последица код монозигота. Лечење ових болесника применом ХБО би уз друге терапијске поступке (дијабетолога, васкуларног хирурга, физијатра) обезбедило одлагање или спречавање настанка ирверзибилних промена као последица оштећења крвних судова.

**Кључне речи:** хипербарични кисеоник; генетски дисбаланс; дијабетес мелитус

### УВОД

Фенотипска подударност услед генетског наслеђа у највећој мери постоји код једнојајчаних близанаца. Њихову фенотипску сличност одликују, између осталог, и облици понашања, склоности, интелектуалне функције, али и склоност ка оболевању од хроничних незаразних болести. Најчешћа хронична незаразна болест која се генетски преноси и која се фенотипски репрезентује код близанаца је дијабетес мелитус. Посебан облик дијабетеса који се манифестује после адолесцентног доба је дијабетес мелитус тип 2 (ДМ2) [1]. Генетски дисбаланси који су одговорни за развој овог стања лоцирани су на 2, 3, 7, 8, 11, 12, 19. и 20. хромозомском пару људског генома [2, 3]. Обележје овог поремећаја је релативни дисбаланс између лучења инсулина у панкреасу и потребе ћелија за инсулином, који доводи до повишеног нивоа гликозе у крви. Промене на крвним судовима као последице дијабетес мелитуса убрајају се у ред најчешћих и најтежих компликација ове болести. Посебан проблем, који је најмање решив, а уједно и најмасовнији, јесте инсуфицијенција протока крви у доњим екстремитетима.

Током рада Завода за хипербаричну медицину у Београду забележена су три случаја једнојајчаних близанаца са клинички дијагностикованим ДМ2. Они су

били укључени у програм хипербаричне оксигенације (ХБО) ради санација последица ангиопатских промена.

### ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Проблеми и последице поремећаја циркулационе мреже могу се решавати конзервативно: применом фармаколошких средстава и хируршким путем. Најчешће се истовремено примењују оба начина. У прву групу метода убраја се и примена ХБО. Примена молекулског кисеоника у посебним хипербаричним условима има дугу традицију. Данас је њена примена оријентисана у два правца: као лека, где може бити лек избора или адјувантна терапија, и као дијагностичког средства. Када и код којих особа треба применити ХБО терапију је, нажалост, још умногоме предмет расправа и неслагања која настају услед често неоправданих разлога. Имајући у виду велики број експерименталних података и изузетних резултата из клиничке праксе, пре свега у стањима где је кисеоник лек избора, одлучено је да се у овом раду прикажу резултати лечења код најближих сродника код којих су дијагностиковане изражене ангиопатске промене.

Код пара једнојајчаних близанаца старих 54 година пре десет година је дијагностикован ДМ2. У породичној анамнези је наведено да је један родитељ у каснијем животном добу имао проблема с регулацијом гликемије. Код једног близанца су се развиле трофичке промене мускулатуре и коже обе потколенице и некрозне промене на тибијалној регији десне потколенице. Клаудикациона дистанца је била 50 метара. После ангиографских испитивања, на предлог васкуларног хирурга, близанац је укључен у програм лечења применом ХБО. У првој серији примењено је 20 ХБО третмана. Третман је трајао 70 минута, а примењен је кисеоник под притиском од две и по апсолутне атмосфере. Лечење је довело до нестанка клаудикационе дистанце и санације некротичних промена. Затим је урађена хируршка реваскуларизација аортофеморални бајпас. По завршетку одговарајућег хируршког поступка, три месеца после прве серије ХБО третмана болесник је поново укључен у ХБО програм одржавања. Статус гликемије и током прве и током друге серије ХБО третмана био је између 8,0 и 10,9 *mmol/l*. Током друге серије ХБО третмана (после пет излагања ХБО) у Завод за хипербаричну медицину у Београду пријавио се са сличним симптомима и болесников брат близанац. Код њега су уочени симптоми ангиопатских дијабетичких промена. Степен оштећења ткива је био мањи у поређењу с интензитетом оштећења која су утврђена код његовог брата пре него што је он био укључен у прву серију ХБО третмана. После примењених десет заједничких ХБО третмана, доплер-налаз на магистралним артеријама обе потколенице био је у границама нормалних вредности код оба испитаника. Трофичке промене на кожи и мускулатури потколеница су се код обојице сузбиле, а клаудикациона дистанца и субјективни знаци недовољне оксигенације доњих екстремитета нису забележени.

## ДИСКУСИЈА

Применом метода *PCR* (енгл. *polymerase chain reaction* – реакција ланчаног умножавања) урађене су анализе генетских локуса на 3, 11. и 19. хромозомском пару људског генома. На трећем хромозомском пару, на локусу *3q26.1-q26.2*, на којем је кодирана информација за синтезу протеинских компоненти мембранских транспортних протеина за гликозу, откривена је типична мутација која условљава развој ДМ2 [4]. Налаз на 11. хромозомском пару, на локусу *11q4-q21*, на којем је кодирана информација за синтезу ензима тиреоиназе, указује на порекло изразито развијених фенотипских албино обележја ових близанаца [5]. Утврђена је и типична мутација на генском локусу *11q23-q24*, где је кодирана информација за синтезу аполипопротеина А-1. Ово оштећење снижава ниво липопротеина велике густине у крви, што погодује развоју атеросклерозе [6]. На 19. хромозомском пару,

ТАБЕЛА 1. Резултати биохемијских испитивања.  
TABLE 1. Biochemical status.

Параметар ( <i>mmol/l</i> ) Parameter ( <i>mmol/l</i> )	Први близанац First twin	Други близанац Second twin
Инсулин Insulin	10.6±1.3	9.4±2.1
Гликемија Glycemia	8.2±3.6	7.4±2.8
Холестерол Cholesterol	6.4	5.49
Липопротеини велике густине HDL-cholesterol	1.01	0.9
Липопротеини мале густине LDL-cholesterol	4.5	3.7
Триглицериди Triglycerides	3.78	2.12
Хемоглобин С Hemoglobin C	7.8	9.2
Аполипопротеин А1 Apolipoprotein A-I	1.383	1.27
Аполипопротеин Б Apolipoprotein B	1.1224	1.01

на локусу *19q13.3*, на којем је кодирана информација за синтезу мишићне синтетазе гликогена, забележена је мутација за коју се претпоставља да погодује развоју периферне резистенције на инсулин [7, 8]. Такође се претпоставља да је у питању секундарни, стечени, дисбаланс у испољавању гена за синтезу мишићне синтетазе гликогена стимулисаног инсулином [9]. Добијени налази приказују основе које су довеле до манифестације оваквог типа дијабетеса код приказаних болесника.

Резултати биохемијских анализа приказани су у табели 1. Приказани биохемијски параметри су у складу са поремећајем типичним за ДМ2 [10, 11] и локализацијом утврђених генетских мутација.

Последица ангиопатских поремећаја насталих као компликација основне болести јесте неадекватно снабдевање захваћених зона кисеоником. Примена кисеоника под хипербаричним условима поспешује васкуларну реактивност [12]. Лечење применом ХБО доводи до реваскуларизације и реперфузије угрожених подручја, поспешује активност фагоцита и убрзава процес зарастања рана.

Налази идентичних генетских мутација који показују потпуну подударност за развој ДМ2 погодује развоју идентичних соматских промена и њихових последица код монозигота. ДМ2 код монозигота, међутим, и поред истих услова животне средине, не доводи до истоветних клиничких манифестација ангиопатских промена. Управо због тога појава једног монозигота с овим променама и његово укључивање у програм ХБО терапије ради корекције и заустављања иреверзibilних промена истовремено су и опомена за другог монозигота или остале монозиготе и генетски блиске сроднике да се подвргну поступцима процене функционалног стања крвних судова. Лечење применом ХБО са својим учинцима у овој фази болести у смислу одржавања аеробне ак-

тивности митохондрија у физиолошким границама – што као ефекат има заустављање трофичких промена коже и мускулатуре, превенцију настанка поремећаја сензибилитета, онемогућавање успостављања класичног клаудикационог зачараног круга и стимулацију микроангиогенезе – код ових болесника би, уз друге терапијске поступке (дијабетолога, васкуларног хирурга, физијатра), обезбедило одлагање или спречавање настанка ирверзибилних промена које могу довести до трајног инвалидитета или смрти оболеле особе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Scheen AJ, Lefebvre PJ. Non-insulin-dependent diabetes: from pathophysiology to treatment. *Bull Mem Acad R Med Belg* 1996; 151(7-9):395-402; discussion 402-5.
2. Ghosh S, Watanabe RM, Valle TT, et al. The Finland–United States investigation of non-insulin-dependent diabetes mellitus genetics (FUSION) study. I. An autosomal genome scan for genes that predispose to type 2 diabetes. *Am J Hum Genet* 2000; 67(5):1174-85.
3. Sanke T. Diagnostic use of gene polymorphism for type 2 diabetes. *Rinsho Byori* 2002; 50(9):871-6.
4. Laukkanen O, Lindstrom J, Eriksson J, et al. Polymorphisms in the SLC2A2 (GLUT2) gene are associated with the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes* 2005; 54(7):2256-60.
5. Badens C, Courrier S, Aquaron R. A novel mutation (delAACT) in the tyrosinase gene in a Cameroonian black with type 1A oculocutaneous albinism. *J Dermatol Sci* 2006; 42(2):121-4.
6. Dastani Z, Dangoisse C, Boucher B, et al. A novel nonsense apolipoprotein A-I mutation (apoAI (E136X)) causes low HDL cholesterol in French Canadians. *Atherosclerosis* 2006; 185(1):127-36.
7. Motoyama K, Emoto M, Tahara H, et al. Association of muscle glycogen synthase polymorphism with insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Metabolism* 2003; 52(7):895-9.
8. Orho Melander M, Shimomura H, Sanke T, et al. Expression of naturally occurring variants in the muscle glycogen synthase gene. *Diabetes* 1999; 48:918-20.
9. Huang X, Vaag A, Hansson M, et al. Impaired insulin-stimulated expression of the glycogen synthase gene in skeletal muscle of type 2 diabetic patients is acquired rather than inherited. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(4):1584-90.
10. Mantskava M, Momtselidze N, Pargalava N, et al. Hemorrhage disorders in patients with type 1 or 2 diabetes mellitus and foot gangrene. *Clin Hemorheol Microcirc* 2006; 35(1-2):307-10.
11. Ginsberg HN, Huang LS. The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis. *J Cardiovasc Risk* 2000; 7(5):325-31.
12. Jovanović T, Brkić P, Mitrović A, Jovanović N, Rakić M. The response of the isolated blood vessel to the hyperbaric oxygen therapy. *Yugoslav Physiol Pharmacol* 2006; 4(1):19-26.

## HYPERBARIC OXYGEN THERAPY OF ANGIOPATHIC CHANGES IN PATIENTS WITH INHERITED GENE IMBALANCE

Predrag BRKIĆ<sup>1</sup>, Ana MITROVIĆ<sup>1</sup>, Miodrag RAKIĆ<sup>1</sup>, Mirko GRAJIĆ<sup>1</sup>, Tomislav JOVANOVIĆ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade;

<sup>2</sup>Physical Medicine and Rehabilitation Center, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

**INTRODUCTION** Phenotype match inherited by genes is in most cases present in monozygotic twins. Their phenotypic resemblance is unfortunately characterized by strong susceptibility for the development of chronic non-infectious diseases. One of the most common non-infectious chronic diseases that are phenotypically represented in twins is diabetes mellitus. Genetic imbalance is, in most cases, placed in 2, 3, 7, 8, 11, 12, 19 and 20 chromosomal pair of the human genome.

**CASE OUTLINE** This study describes a pair of monozygotic twins, aged 54, who were diagnosed for diabetes type 2 ten years earlier. The first patient had trophic changes of muscles and skin tissues of the lower limb, and a necrotic wound on his right leg tibial region with the claudication distance of 50 m. After arteriography, he was referred by a vascular surgeon for hyperbaric oxygen therapy (HBO). HBO protocol implied 70 min. application of 100% oxygen at 2.5 absolute atmospheres. After the first series of HBO therapies consisting of 20 HBO treatments, claudication was eliminated and the necrotic wound healed. Next, surgical aortofemoral bypass was done. During the second HBO treatment, his monozygotic twin brother presented with angiopathic changes due to diabetes. In both patients, biochemical parameters corresponded to the expected level for diabetes type 2 imbalance,

and the localization of the chromosomal defect (placed on 3, 11 and 19 chromosomal pair) was also in accordance with the respective disorder. After they were included into next 10 HBO treatments, Doppler imaging of the major arteries of limbs revealed normal findings.

**CONCLUSION** Identical genetic impairment in monozygotic twins can lead to identical somatic changes with resultant consequences. HBO treatment of such patients associated with other therapeutic procedures (conducted by diabetologist, vascular surgeon and physiatrist) can postpone or prevent irreversible changes occurring due to blood vessel disorders.

**Key words:** hyperbaric oxygen; genetic imbalance; diabetes mellitus

Tomislav JOVANOVIĆ  
Institut za fiziologiju  
Medicinski fakultet  
Višegradska 26/2, 11000 Beograd  
Tel.: 011 361 1185  
E-mail: tomaj@eunet.yu