

Τα επίπεδα της φμπρονεκτίνης στο διαβήτη και στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ)

Περίληψη

Γ. Σκαραγκάς
Ε. Ρεπαντά
Σ. Γκουτκίδου
Ν. Παπάζογλου
Δ. Χατζέρας
Ν. Γκότσιης

Με σκοπό να μελετήσουμε τα επίπεδα της φμπρονεκτίνης του πλάσματος, μιας γλυκοπρωτεΐνης η οποία παράγεται και από το αγγειακό ενδοθήλιο, η οποία ως εκ των ιδιοτήτων της πιθανόν να συμβάλλει στην παθοφυσιολογία της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας (ΔΜΙΑ), μετρήσαμε τα επίπεδα της φμπρονεκτίνης σε 58 διαβητικούς ασθενείς με ΔΑ, 75 διαβητικούς ασθενείς χωρίς ΔΜΙΑ και σε 100 υγιείς. Τα αποτελέσματα ήταν 1) για την ομάδα των υγιών $\bar{x} = 31,67 \pm 4,80$ SD (mg/dl), 2) για την ομάδα των διαβητικών χωρίς ΔΜΙΑ ήταν $\bar{x} = 31,13 \pm 3,53$ SD και 3) για την ομάδα των διαβητικών με ΔΑ $\bar{x} = 36,54 \pm 4,74$ SD. Υπάρχει δηλαδή μια στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p < 0.001$) στα επίπεδα της φμπρονεκτίνης μεταξύ της ομάδας με ΔΑ και της ομάδας χωρίς ΔΜΙΑ και των υγιών ($t = 6,16$ για 100 Vs58 και $t = 7,54$ για 75Vs58). Στους διαβητικούς με ΔΑ έχουμε αυξημένα επίπεδα πλασματικής φμπρονεκτίνης που πέρα από το ότι αποτελεί ένα καλό δείκτη ύπαρξης ΔΑ, πιθανώς εμπλέκεται και στη παθογένεια της ΔΜΙΑ. Αιτίες των αυξημένων επιπέδων της φμπρονεκτίνης μπορεί να είναι: 1) η αυξημένη σύνθεση και απελευθέρωση από το αγγειακό ενδοθήλιο, 2) αυξημένη πρωτεολυτική δράση επί της κυτταρικής φμπρονεκτίνης και 3) μειωμένη αποδόμηση της φμπρονεκτίνης.

Η φμπρονεκτίνη είναι μια α2-γλυκοπρωτεΐνη με MB 450.000 daltons και η οποία βρίσκεται με δύο μορφές, την διαλυτή ή πλασματική και την αδιάλυτη ή ιστική¹. Το μόριό της έχει μια ιδιαίτερη ιδιότητα να συνδέεται με ένα πλήθος ουσιών και κυττάρων και έτσι παρεμβαίνει σημαντικά στη λειτουργία των αιμοπεταλίων και των ερυθρών^{2,3}, ρυθμίζει την αλληλεπίδραση των κυττάρων κατά μήκος της επαφής των κυτταρικών μεμβρανών και συμβάλλει στην αποκατάσταση του τραύματος⁴. Το θέμα του προσδιορισμού και της αξιολόγησης της φμπρονεκτίνης στη διαβητική μικροαγγειοπάθεια συγκεντρώνει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, αφού η παθογένεια της ΔΜΙΑ παρά την πρόοδο που έχει επιτευχθεί παραμένει σε μεγάλο βαθμό αδιευκρίνιστη και η φμπρονεκτίνη μπορεί να συμμετέχει σ' αυτήν.

Αυξημένες ποσότητες φμπρονεκτίνης έχουν βρεθεί στα τριχοειδικά τοιχώματα και στο μεσάγγιο των νεφρών διαβητι-

Παθολογική Κλινική
Α' Γεν. Νοσ. «Άγιος Παύλος»
Θεσσαλονίκης
Προπαιδευτική
Παθολογική Κλινική,
Δημοκριτείου Πανεπιστημίου

κών ασθενών⁵, καθώς και σε άλλα αγγεία⁶. Υψηλά επίπεδα φμπρονεκτινής μπορεί να υποδηλώνουν αύξηση της λειτουργίας των ενδοθηλιακών κυττάρων και αυξημένη προσκόλληση ερυθροκυττάρων στο ενδοθήλιο των αγγείων⁷.

Στη μελέτη αυτή εξετάζουμε τα επίπεδα της πλασματικής φμπρονεκτινής στον διαβήτη και τη σχέση της με τη ΔΑ.

Υλικό και μέθοδοι

Μελετήθηκαν τα επίπεδα της πλασματικής φμπρονεκτινής, 1) σε 75 διαβητικούς ασθενείς χωρίς ΔΜΙΑ (29 άνδρες και 46 γυναίκες) ηλικίας 20-60 ετών ($\bar{x} = 43,48 \pm 12,71$ SD), από τους οποίους οι 35 ήταν IDDM διαβητικοί (16 άνδρες και 24 γυναίκες). Η μέση διάρκεια νόσου ήταν $\bar{x} = 4,63 \pm 2,91$ SD, ο δείκτης σωματικής μάζας (BMI) ήταν $\bar{x} = 23,86 \pm 1,82$ SD και μέση τιμή της HbA_{1c} ήταν $\bar{x} = 8,39 \pm 0,47$ SD, 2) σε 58 διαβητικούς με ΔΑ (25 άνδρες και 33 γυναίκες), ηλικίας 24-60 ετών ($\bar{x} = 47,98 \pm 10,52$ SD), από τους οποίους οι 26 ήταν IDDM διαβητικοί (12 άνδρες και 14 γυναίκες) και οι 32 ήταν NIDDM διαβητικοί (13 άνδρες και 19 γυναίκες). Η διάρκεια νόσου ήταν $\bar{x} = 12,06 \pm 3,14$ SD, ο BMI ήταν $\bar{x} = 25,13 \pm 2,93$ και η HbA_{1c} ήταν $\bar{x} = 9,19 \pm 0,42$ SD και 3) σε 100 υγιείς που απετέλεσαν την ομάδα ελέγχου (προσωπικό του νοσοκομείου σπουδαστές, γιατροί, νοσηλευτικό και διοικητικό προσωπικό), (46 άνδρες και 54 γυναίκες), ηλικίας 20-60 ετών ($\bar{x} = 44,49 \pm 11,36$ SD), χωρίς ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη ατομικό ή οικογενειακό, με φυσιολογική δοκιμασία ανοχής γλυκόζης από του στόματος⁸ και BMI ($\bar{x} = 23,27 \pm 4,80$ SD). Τα κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης φαίνονται στον πίνακα 1.

Η ΔΑ τεκμηριώθηκε με τη βοήθεια της CR4-45 NM Non-Mydriatic Retinal Camera με την οποία ελήφθησαν έγχρωμες φωτογραφίες του βυθού^{9,10}.

Ο προσδιορισμός της HbA_{1c} έγινε με τη χρωματογραφική μέθοδο ανταλλαγής ιόντων σε στήλες, ενώ ο προσδιορισμός της φμπρονεκτινής του πλάσματος έγινε με τη μέθοδο της νεφελομετρίας.

Για τη στατιστική μελέτη χρησιμοποιήθηκε το Student t test για ζεύγη τιμών μέσα από τη χρήση του στατιστικού πακέτου STSC (Statgraphics).

Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα των επιπέδων της φμπρονεκτινής του πλάσματος στις διάφορες ομάδες ασθενών φαίνονται στον πίνακα 1. Έτσι τα επίπεδα της φμπρονεκτινής βρέθηκαν 1) στην ομάδα των υγιών $\bar{x} = 31,67 \pm 4,80$ SD (mg/dl), 2) στην ομάδα χωρίς ΔΜΙΑ $\bar{x} = 31,13 \pm 3,53$ SD και 3) στην ομάδα με ΔΑ $\bar{x} = 36,54 \pm 4,74$ SD. Όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα για την ομάδα των διαβητικών με ΔΑ υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p < 0,001$) τόσο με την ομάδα των υγιών ($t = 6,16, 100$ Vs58), όσο και με την ομάδα των διαβητικών χωρίς ΔΜΙΑ ($t = 7,54, 75$ Vs58).

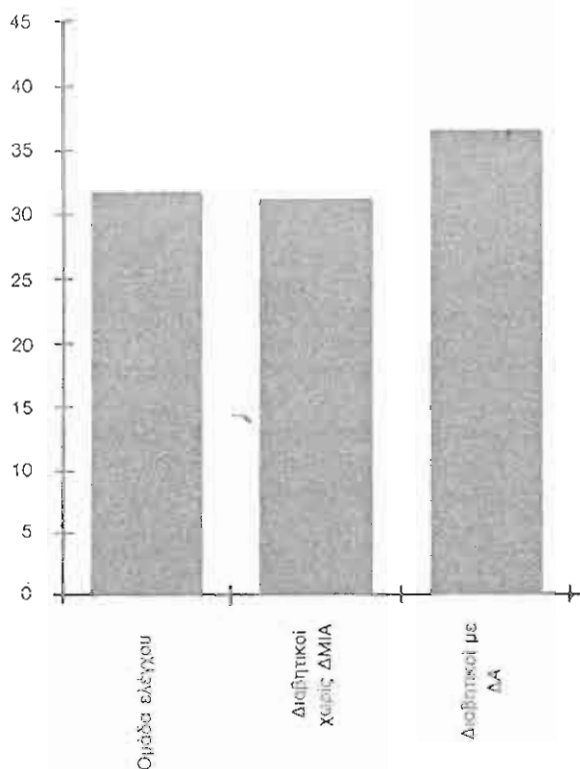
Συζήτηση

Τα επίπεδα της φμπρονεκτινής του πλάσματος βρέθηκαν αυξημένα στους διαβητικούς με ΔΑ, ενώ δεν βρέθηκαν αυξημένα στους διαβητικούς χωρίς ΔΜΙΑ σε σχέση με την ομάδα των υγιών (ομάδα ελέγχου).

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά των διαβητικών και της ομάδας ελέγχου

Ομάδα	n	A/G	I/II	Ηλικία \bar{x}	Διάρκεια νόσου: x	BMI Kg/m	φμπρονεκτινή mg/dl: \bar{x}
Υγιείς	100	46/54	-	44,49 ± 11,36	-	23,24 ± 4,80	31,67 ± 4,80 SD
Διαβητικοί χωρίς ΔΜΙΑ	75	29/46	35/40	43,40 ± 12,70	4,63 ± 2,91	23,86 ± 1,82	31,13 ± 3,53 SD
Διαβητικοί με ΔΑ	58	25/33	26/32	47,98 ± 10,52	12,06 ± 3,14	25,15 ± 2,93	36,54 ± 4,74 SD

100Vs58 $t = 6,16, 75$ Vs58 $t = 7,54, p < 0,001$



Σχ. 1. Επίπεδα φιβρονεκτίνης.

Η φιβρονεκτίνη είτε με την πλασματική, είτε με την ιστική της μορφή παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και παίζει σημαντικό ρόλο ως προσκολλητική πρωτεΐνη σε φαινόμενα που συμβαίνουν τόσο στην επιφάνεια του αγγειακού ενδοθηλίου όσο και στη βασική μεμβράνη των μικρών αγγείων¹¹. Οι διαταραχές αυτές αφορούν στην παθογένεια της ΔΜΙΑ.

Τα αποτελέσματα μας συμφωνούν με εκείνα άλλων εργασιών^{12,13}, ενώ άλλοι συγγραφείς δεν βρήκαν διαφορές στα επίπεδα της φιβρονεκτίνης^{14,15}. Οι λόγοι που αφορούν στα διαφορετικά αποτελέσματα που δεν έδωσαν υψηλά επίπεδα μπορούν να συνοψισθούν ως εξής: α) τα δείγματα των ασθενών ήταν πολύ μικρά, β) οι ομάδες των ασθενών ανομοιογενείς και γ) η μέθοδος προσδιορισμού της φιβρονεκτίνης όχι πολύ ευαίσθητη.

Τα αυξημένα επίπεδα της φιβρονεκτίνης του πλάσματος μπορούν να συσχετισθούν με την ύπαρξη αγγειακής βλάβης και ειδικότερα με την προδιαβητική κατάσταση του αγγειακού ενδοθηλίου, γεγονός που επιβεβαιώνεται με παράλληλες μελέτες που έδωσαν αυξημένα επίπεδα παράγοντα vWF, ο οποίος αποτελεί ευαίσθητο δείκτη της αγγειακής ακεραιότητας¹⁶. Τα αυξημένα επί-

πέδα της φιβρονεκτίνης στη ΔΑ, δυνατόν να είναι αποτέλεσμα της αυξημένης προσπάθειας για επιδιόρθωση των αγγειακών βλαβών.

Συμπερασματικά θα μπορούσε να αναφερθεί ότι τα υψηλά επίπεδα της φιβρονεκτίνης μπορούν να θεωρηθούν ως δείκτης πρόωμης ή προχωρημένης ΔΑ και ότι η μελέτη της με ευαίσθητες μεθόδους ίσως συμβάλλει στην προσέγγιση της μελέτης και της πρόληψης της ΔΜΙΑ γενικά και της ΔΑ ειδικότερα.

Τα υψηλά επίπεδα της φιβρονεκτίνης δυνατό να οφείλονται: 1) σε αυξημένη σύνθεση και απελευθέρωση φιβρονεκτίνης από το αγγειακό ενδοθήλιο^{16,17}, 2) από πρωτεολυτική δράση επί της κυτταρικής φιβρονεκτίνης⁴ και 3) από μείωση της αποδόμησης της φιβρονεκτίνης αφού είναι γνωστό ότι η μη ενζυματική γλυκοζυλίωση της φιβρονεκτίνης που είναι αυξημένη στο διαβήτη δεν ευνοεί τη διάσπασή της¹⁷.

Summary

Skaragkas G, Repanta H, Goutkidou S, Papazoglou N, Hatseras D, Gotsis N. Plasma fibronectin in diabetes mellitus and diabetic retinopathy. *Hellen Diabetol Chron* 1994; 7:1: 51-54.

In order to study the levels of fibronectin, of a glycoprotein which is produced from endothelial cells, we counted the fibronectin in 75 diabetic patients without diabetic microangiopathy, in 58 diabetic patients with retinopathy and in 100 healthy people. Fibronectin concentrations were found increased in the group of diabetics with retinopathy in relation to the groups of diabetics without microangiopathy and the healthy subjects. These raised fibronectin in concentrations in diabetics with retinopathy take possibly part in the pathogenesis of diabetic retinopathy and can be an index of the existence of diabetic retinopathy.

Βιβλιογραφία

1. Mosesson MW, Chen AB, Huseby RM. The cold-insoluble globulin of human plasma: studies of its essential structural features. *Biochim Biophys. Acta* 1975; 386: 509-524.
2. Yamada KM, Olden K. Fibronectin-adhesive glycoproteins of cell surface and blood. *Nature* 1987; 275: 179-184.
3. Wautier JL, Faton RC, Wautier MP. Increased adhesion of erythrocytes to endothelial cells in diabetes mellitus.

- tus and relation to vascular complications. *N Engl J Med* 1981; 305: 237-242.
4. *Mosesson MW, Amrani DL.* The structure and biologic activities of plasma fibronectin. *Blood* 1980; 56: 145-158.
 5. *Weis MA, Ooi BS, Ooi YM, et al.* Immunofluorescent localization of fibronectin in the human kidney. *Lab Invest* 1979; 41: 340-347.
 6. *Labet T.* Histological and histochemical changes in the coronary arteries of old diabetic patients. *Diabetologia* 1968; 4: 260-272.
 7. *Davis TME, Moore JC, Turner RC.* Plasma fibronectin, factor VIII-related antigen and fibrinogen concentrations and diabetic retinopathy. *Diabetes and Metabolisme* 1985; 11: 147-151.
 8. *Diabetes Mellitus.* Report of a WHO Study Group. Geneva Switzerland 1985 (WHO Technical Report Series, No 727).
 9. *Workshop on diabetic retinopathy.* Oct 1990, London.
 10. *Diabetic Retinopathy Study Research Group Report 7.* A modification of the Airly House Cassification of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 21: 210-226.
 11. *Ginsberg MH, Painter RG, Birdwell CR.* The detection immunofluorescent localization and thrombin-induced release of human platelet associated fibronectin antigen. *J Struct* 1974; 11: 167-171.
 12. *Solerte B, Piovella F, Adamo S, et al.* Plasma fibronectin and blood rheology in diabetic microangiopathy. *Clin Hemorheol* 1983; 3: 315-316.
 13. *Seghieri G, Bartolomei G, De Giorgio A, et al.* Plasma fibronectin in diabetic retinopathy and macroangiopathy. *Diabetes and Metabolisme* 1986; 12: 186-190.
 14. *Labat-Robert J, Lentenegger M, Llopis G, et al.* Plasma and tissue fibronectin in diabetes. *Clin Physiol Biochem* 1984; 2: 39-48.
 15. *Labat-Robert J, Robert L.* Tissue and plasma fibronectin in diabetes. *Monogr Atheroscler* 1985; 13: 164-168.
 16. *Musso R, Longo A, Cacciola RR, et al.* Elevated fibronectin plasma levels in diabetes mellitus are expression of increased synthesis and release by vascular endothelium. *Thrombosis and Haemostasis* 1989; 61: 150-51.
 17. *Solerte B, Piovella F, Viola C.* Plasma fibronectin, Von Willebrand factor antigen and blood rheology association, with diabetic microvascular disease. *Acta Diab Lat* 1985; 22: 239-246.

Λέξεις κλειδιά
 φμπρονεκτίνη
 σακχαρώδης διαβήτης
 διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια
 διαβητική μικροαγγειοπάθεια

Key words
 fibronectin
 diabetes mellitus
 diabetic retinopathy
 diabetic microangiopathy