

---

## Διαβητική Μικροαγγειοπάθεια

---

Στρογγυλή Τράπεζα

Συντονιστής  
Ι. Γιώβος

Συμμετέχουν

Α. Ευθυμιάδης, Γ. Σκαραγκάς, Α. Γεωργαλά, Ε. Βαφειάδου

---

Κυρίες και κύριοι Συνάδελφοι,

Θα προσπαθήσουμε σήμερα με τους συναδέλφους οι οποίοι κατέβαλαν πολύ κόπο και σας δώσουμε ένα περίγραμμα των νεωτέρων αντιλήψεων στον τομέα της Διαβητικής Μικροαγγειοπάθειας, και πρέπει να σας πω ότι οποιοδήποτε ανοίξει σήμερα ένα σύγγραμμα για να διαβάσει για την μικροαγγειοπάθεια, κυριολεκτικά θα κατακλυσθεί από καινούργιες γνώσεις οι οποίες είναι ακόμη αταξινόμητες και δεν θα είναι εύκολο με σύντρομο διάβασμα να αποκτήσει μια συγκεκριμένη εικόνα.

Αυτό θα αποπειραθούμε λοιπόν να κάνουμε. Συγκεντρώσαμε και οργανώσαμε για σας τις νέες αυτές γνώσεις και θα προσπαθήσουμε να σας τις μεταφέρουμε με τρόπο που να βοηθήσει να αντιληφθείτε τι περίπου θεωρείται σήμερα σαν αληθινό. Θα ήθελα να τονίσω, ότι πρόκειται στην πραγματικότητα για μια ημιτελή συμφωνία, στην οποία η μικροαγγειοπάθεια παρουσιάζει σπουδαία ενδιάμεσα ερευνητικά κομμάτια αλλά δεν έχει ευτυχές τέλος. Θα αναλύσουμε λοιπόν αυτά τα δεδομένα και θα φανεί ότι οι λόγοι για τους οποίους αυτή τη στιγμή η γνώση μας δεν είναι πλήρης εκκινούν από το βασικό πρόβλημα της απουσίας πειραματικών μοντέλων. Είναι γεγονός

ότι δεν υπάρχουν κατάλληλα πειραματικά μοντέλα τα οποία σε μικρό χρονικό διάστημα θα μπορούσαν να μας δείξουν τα συμβαίνοντα σε κάθε φάση των μεταβολών που επιτελούνται στη διαδρομή της μικροαγγειοπάθειας. Έχουν κατά καιρούς αναπτυχθεί διάφορα μοντέλα όπως σε αυτόματως διαβητικά ποντίκια, σε ποντίκια στα οποία ο διαβήτης προκλήθηκε με στρεπτοζοτοκίνη ή άλλους τρόπους και μελετήθηκαν οι επιπτώσεις του διαβήτη στην μικροκυκλοφορία. Φαίνεται όπως ότι τα μοντέλα αυτά δεν είναι κατάλληλα, ώστε να μπορέσει κανείς να παρατηρήσει τα συμβαίνοντα σε μεγάλα χρονικά διαστήματα, όπως συμβαίνει στον διαβητικό ασθενή. Στα βραχυχρόνια πειράματα μπορεί κάποιος να δει οξείες μεταβολές χάνοντας όμως ένα σημαντικό μέρος της πραγματικής ακολουθίας των συμβαινόντων στην μικροαγγειοπάθεια.

Σήμερα θα σας αναλύσουμε αυτά τα περιορισμένα κομμάτια και θα ήθελα πρώτα-πρώτα να σας παρουσιάσω τους ομιλητές που έχουμε σήμερα κοντά μας.

Θα αρχίσει ο κ. Ευθυμιάδης, ο οποίος είναι επ. καθηγητής στην Β' Πανεπιστημιακή Κλινική του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, και ο οποίος θα μας μιλήσει για τους παρά-

γοντες των μικροαγγειακών επιπλοκών στο σακχαρώδη διαβήτη, στη συνέχεια θα μιλήσει ο κ. Σκαρφαλάς, ο οποίος είναι Επιμελητής Α' στο Νοσοκομείο Άγιος Παύλος και ο οποίος θα μας μιλήσει για την παθολοφisiολογία της μικροαγγειακής βλάβης, στη συνέχεια η κ. Γεωργιάδου, η οποία είναι Επιμελήτρια στο Ιπποκράτειο, θα μας μιλήσει για την βιοχημική βάση της μικροαγγειακής βλάβης και στο τέλος η κ. Βαφειάδου, η οποία είναι βοηθός του Ενδοκρινολογικού τμήματος της Α' Παθολογικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, θα μας μιλήσει για τους μηχανισμούς της Μικροαγγειακής λειτουργίας στο σακχαρώδη διαβήτη. Ο χρόνος είναι περιορισμένος, τα πράγματα που έχουμε να σας πούμε είναι πολλά, πιστεύουμε όμως να καταφέρουμε να μείνουμε στον χρόνο μας. Θα παρακαλέσω τον κ. Ευθυμιάδη να περάσει στο βήμα.

#### Παράγοντες μικροαγγειακών επιπλοκών στο σακχαρώδη διαβήτη

*A.N. Ευθυμιάδης*

#### Η μικροαγγειοπάθεια στο σακχαρώδη διαβήτη

Η βαρύτητα του διαβήτη εξαρτάται κυρίως από τις οξείες και χρόνιες επιπλοκές του, που όπως είναι φυσικό καθορίζουν τη μοίρα του διαβητικού<sup>1,2</sup>.

Οι χρόνιες επιπλοκές αφορούν το αγγειακό σύστημα [αρτηρίες-μακροαγγειοπάθεια, τριχοειδή-μικροαγγειοπάθεια], και το νευρικό [νευροπάθεια] και χωρίζονται σε δύο κατηγορίες<sup>1,2,3</sup>:

- τις ειδικές
- τις μη ειδικές

Οι μικροαγγειοπάθειες κατατάσσονται στις ειδικές-χρόνιες επιπλοκές του ΣΔ και περιλαμβάνουν την αμφιβληστροειδοπάθεια, τη νεφροπάθεια και τη νευροπάθεια<sup>2,3,4</sup>.

Χαρακτηρίζονται από: από προσβολή των τριχοειδών του αρτηριακού ή φλεβικού συστήματος της κυκλοφορίας, με α) πάχυνση της βασικής μεμβράνης, β) υπερπλασία των ενδοθηλιακών κυττάρων, που οδηγεί σε μείωση της μικροκυκλοφορίας και ιστική υποξεία, γ) αγγειοδιαστολή των φλεβιδίων και αυξημένη διαπερατότητα της μεμβράνης τους, δ) αυξημένη εναπόθεση γλυκοπρωτεϊνών, με απόφραξη του αγγείου.

*Οι παράγοντες που μπορεί να συμβάλλουν στη δημιουργία μικροαγγειοπάθειας στους διαβητι-*

#### *κούς είναι:*

1. Το επίπεδο του σακχάρου αίματος, η ηλικία εμφάνισης και η χρονική διάρκεια του ΣΔ.
2. Το φύλο
3. Η αυξημένη συγκολλητικότητα και η ελαττωμένη επιβίωση των αιμοπεταλίων<sup>2,3</sup>.
4. Τα αυξημένα επίπεδα της Ηβ Α<sub>1</sub>, που δεν αποδεσμεύει εύκολα το οξύγονο.
5. Η ελαττωμένη ινωδολύση, από αύξηση του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου [ΡΑΙ-1], με σύγχρονη αύξηση του ινωδογόνου<sup>2,3,4</sup>.
6. Η μη ενζυματική γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών.
7. Η διαταραχή των λιπιδίων [αύξηση των τριγλυκεριδίων και VLDL-x, ελάττωση της HDL-x]<sup>2,3,4,5</sup>.
8. Οι ορμονικές επιδράσεις, κυρίως της αυξητικής ορμόνης [αύξηση 2-3 φορές, με έντονες αιχμές κατά τη διάρκεια της ημέρας], της προίνσουλίνης ή ινσουλίνης, με αυξημένη αντίσταση στην περιφέρεια, ιδίως στο ΣΔ τύπου II<sup>2,6</sup>.
9. Η ύπαρξη κήσης
10. Οι διάφοροι γενετικοί παράγοντες.

#### *Επίπεδο του σακχάρου αίματος*

Είναι γνωστό ότι χωρίς υπεργλυκαιμία δεν υπάρχει ΣΔ. Επομένως, ο κίνδυνος δηλαδή ανάπτυξης μικροαγγειακών επιπλοκών είναι πολύ χαμηλός όταν το επίπεδο του σακχάρου κατά τη φόρτιση με γλυκόζη από το στόμα, είναι περίπου στα φυσιολογικά όρια και ασθενείς με όχι καλό γλυκαιμικό έλεγχο για μακρό χρονικό διάστημα είναι πιο επιδεκτικοί σε μικροαγγειακές επιπλοκές<sup>2,3,6,8,9</sup>.

Σε περίπτωση υπεργλυκαιμίας, η υπερκατανάλωση γλυκόζης στους ιστούς που δεν εξαρτιώνται από την ινσουλίνη οδηγεί σε:

α) υπερβολική εμφάνιση παραγώγων γλυκόζης [*ενζυματικές καταλυτικές επεξεργασίες*], όπως της σορβιτόλης, που με τη σειρά της προκαλεί υπερωσμωτικές βλάβες και της αυξημένης βιοσύνθεσης του κολλαγόνου της βασικής μεμβράνης, με συνέπεια την πάχυνσή της.

β) Πρόσφατα, ενδιαφέρον προκάλεσε η *μη ενζυματική γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών*, που περισταίνει την ομοιοπολική σύνδεση της γλυκόζης σε ελεύθερες αμινομάδες, αρχικά με το σχηματισμό βάσης, στη συνέχεια ισομερισμό, για τον σχηματισμό σταθερών κετονοαμινοικών δεσμών, ενώ ο ρυθμός παραγωγής τους εξαρτάται από την πυκνότητα της γλυκόζης στο πλάσμα και

η σημασία τους από το ότι μια πρωτεΐνη που έχει αλλοιωθεί με αυτό τον τρόπο, παραμένει στο σώμα για όλη τη διάρκεια της ζωής της<sup>10,11,12</sup>.

Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν στο ότι<sup>6,8,9,12</sup>:

1. Οι μικροαγγειακές επιπλοκές στο σακχαρώδη διαβήτη είναι αποτέλεσμα της αντίδρασης πολλαπλών μεταβολικών-γενετικών και άλλων παραγόντων, από τους οποίους η χρόνια υπεργλυκαιμία είναι η πιο σημαντική.

2. Η μικροαγγειοπάθεια είναι κοινή στον IDDM και τον NIDDM και δεν αναπτύσσεται σε περιπτώσεις που δεν υπάρχει υπεργλυκαιμία για μεγάλο χρονικό διάστημα.

3. Επιπλέον, οι διάφορες μικροαγγειακές επιπλοκές βρέθηκε ότι έχουν κοινή αιτία. Σακχαροδιαβητικοί ασθενείς με αρχόμενη νεφροπάθεια [ύπαρξη μικρολευκωματουρίας], έχουν 5-10 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης βλαστικής αμφιβληστροειδοπάθειας παρά αυτοί που δεν εμφανίζουν λευκωματουρία.

#### Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA<sub>1c</sub>) και σακχαρώδης διαβήτης

Με τη χρωματογραφία ανταλλαγής κατιόντων στα προϊόντα αιμολύσεως των ερυθρών αιμοσφαιρίων, διαχωρίζονται 4 συστατικά του κύριου κλάσματος της αιμοσφαιρίνης A, που ονομάζονται «κλάσματα αιμοσφαιρίνης A<sub>1</sub>», προέρχονται από μη ενζυματική τροποποίηση της Hb A<sub>1</sub> και αποτελούν το 70% του συνόλου της Hb των φυσιολογικών ανθρώπων. Από τα παραπάνω συστατικά, το πιο συχνό είναι το κλάσμα HbA<sub>1c</sub>, που είναι αυξημένο στους διαβητικούς, όπου ένα μόριο γλυκόζης συνδέεται με την τελική αμινομάδα των β-αλυσέων. Η διαδικασία αυτή αφορά τη μεταφαινοτυπική γλυκοζυλίωση της HbA<sub>1</sub>, μέσα στα ερυθρά αιμοσφαίρια και διαρκεί όσο και τα ερυθρά αιμοσφαίρια [120 ημ.]. Επομένως, η HbA<sub>1c</sub> σχηματίζεται σιγά σιγά ως αποτέλεσμα αντιδράσεως δύο συστατικών, που βρίσκονται σε αφθονία μέσα στα ερυθρά, ήτοι της γλυκόζης και της Hb και απεικονίζει την πυκνότητα της γλυκόζης, με την οποία έρχονται σε επαφή τα ερυθρά σ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Πολλές είναι οι μελέτες που οδηγούν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει σχέση μεταξύ των προηγούμενων επιπέδων της HbA<sub>1c</sub> και της μη παραγωγικής και της βλαστικής αμφιβληστροειδοπάθειας και ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης της τελευταίας είναι 22 φορές μεγαλύτερος στους ασθενείς με τιμές HbA<sub>1c</sub> τα 4 τελευταία χρόνια, σε υψηλά επίπεδα<sup>13,14,15</sup>.

Ο προσδιορισμός, επομένως της HbA<sub>1c</sub> αποτελεί μια άλλη παράμετρο εκτίμησης της ρύθμισης του σακχαρώδη διαβήτη, δίνει πληροφορίες για τη ρύθμισή του το τελευταίο 2/μηνο και είναι ανεξάρτητος από την ώρα της αιμοληψίας και τη συνεργασιμότητα του αρρώστου. Μέτρηση της στάθμης της διαδραματίζει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στη θεραπεία ινσουλινοεξαρτώμενων αρρώστων (IDDM) [τύπος I], λιγώτερο στο μη ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔ [NIDDM] [τύπος II], ενώ από διαγνωστικής πλευράς, η μέτρηση της HbA<sub>1c</sub> δεν είναι εξ ίσου ευαίσθητος δείκτης με τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης.

Φυσιολογικά, οι τιμές της HbA<sub>1c</sub> πρέπει να είναι <8% της ολικής αιμοσφαιρίνης του αίματος.

#### Ηλικία

Οι ασθενείς, στους οποίους εμφανίζεται σακχαρώδης διαβήτης πριν από την εφηβεία [νεανικός διαβήτης], έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διαβητικής νεφροπάθειας, που συνδέεται από πρόωρο θάνατο<sup>1</sup>.

Από τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, μερικοί μπορεί να εμφανίσουν μη παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια στο υποκλινικό στάδιο, ενώ η εμφάνιση της βλαστικής μορφής είναι σπανιότερη αλλά πιο παθογόνος [η απώλεια της όρασης εξ αιτίας της πάθησης της κηλίδας είναι συχνότερη]. Ακόμη η νεφροπάθεια είναι συχνότερη σε πληθυσμούς της Ασίας και της Αφρικής, στους οποίους ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, εμφανίζεται σε νεώτερη ηλικία<sup>2,3,5,6</sup>.

#### Φύλο

Και τα δύο φύλα είναι ευπρόσβλητα στις διαβητικές μικροαγγειακές επιπλοκές, αν και υπάρχει μια ανεξήγητη ανδρική υπεροχή στη διαβητική νεφροπάθεια και τη βλαστική αμφιβληστροειδοπάθεια<sup>2,3,6</sup>.

#### Διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη

Η σχέση διάρκειας του ΣΔ και βλάβης είναι δύσκολο να εκτιμηθεί ιδίως στον NIDDM, όπου συνήθως προηγείται για αρκετά χρόνια το υποκλινικό στάδιο της πάθησης. Κλινικά, μικροαγγειακές επιπλοκές μπορεί να είναι παρούσες όταν διαγνωσθεί ο ΣΔ. Είναι γνωστό εξ άλλου ότι όσο περισσότερο διαρκεί ο ΣΔ και ιδίως με στάδιο υπεργλυκαιμίας πολύ υψηλό, τόσο οι μικροαγγειακές επιπλοκές είναι συχνότερες και πιθανώς σοβαρότερες<sup>2,6,9</sup>.

### Γενετικοί παράγοντες

Λίγα είναι γνωστά για την πιθανότητα, γενετικοί παράγοντες να παίζουν κάποιο ρόλο στις μικροαγγειακές επιπλοκές και ο ρόλος τους μπορεί να διαφέρει στην εμφάνιση των διαφόρων επιπλοκών και ανάλογα με τον τύπο ΣΔ<sup>16</sup>.

Φαίνονται όχι σημαντικοί στην αμφιβληστροειδοπάθεια του ΣΔ τύπου I, όπου αρκετοί διδυμοί, με ίση διάρκεια της νόσου, εμφάνισαν μεγάλες διαφορές στην εμφάνισή της.

Όσον αφορά τη νεφροπάθεια, τελευταία βρέθηκε σχέση μεταξύ αυτής και οικογενειακού ιστορικού υπέρτασης ή ανωμαλία στη συγκέντρωση Na και λιθίου στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Νέοι με ΣΔ από 14-18 ετών είχαν 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο νεφροπάθειας, αν ο ένας ή και οι δύο γονείς ήταν υπέρτατικοί. Ο κίνδυνος αυξάνεται περισσότερο σε περίπτωση που ο έλεγχος του ΣΔ είναι ανεπαρκής.

Επίσης γενετικοί παράγοντες μπορεί να συμβάλλουν στην επιβίωση. Ασθενείς με ΣΔ τύπου I, που οι γονείς τους έζησαν περισσότερα χρόνια, αναμένεται και οι ίδιοι να είναι μακροβιότεροι<sup>17</sup>.

Τέλος, έχει περιγραφεί συσχέτιση διαφόρων αντιγόνων του συστήματος ιστοσυμβατότητας HLA και μικροαγγειαπάθειας στο ΣΔ τύπου I και σε πρόσφατες εργασίες υποστηρίζεται η άποψη ότι πιθανόν να υπάρχει σχέση μεταξύ γονιδίων που βρίσκονται σε θέσεις της βαρειάς αλυσού της IgG και νεφροπάθειας και στους δύο τύπους σακχαρώδη διαβήτη<sup>18</sup>.

### Επιπτώσεις της εγκυμοσύνης στην μικροαγγειοπάθεια

Εννοούμε τη γυναίκα που ενώ πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη, έμεινε έγκυος. Η εγκυμοσύνη βρέθηκε ότι προκαλεί δυσανεξία στη γλυκόζη στο 2-3% των εγκύων, που πιστεύεται ότι είναι αποτέλεσμα του μεταβολικού stress, με συνέπεια<sup>2,6,19</sup>:

- α. επιπλοκές από το έμβρυο [μεγάλο, ανάπτυξη αργότερα παχυσαρκίας]
- β. εκδηλώσεις στη μητέρα, αργότερα, ινσουλινοεξαρτώμενου ΣΔ.

Από την πλευρά των μικροαγγειακών επιπλοκών

1. δεν επηρεάζει την απλή, επιδεινώνει όμως την παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια.
2. η ύπαρξη διαβητικής νεφροπάθειας, με λευκωματουρία, ουριμία και υπέρταση, μπορεί να θεωρηθεί αντένδειξη εγκυμοσύνης.

### Αμφιβληστροειδοπάθεια

Αποτελεί μορφή διαβητικής μικροαγγειοπάθειας, θεωρείται η κυριότερη αιτία τυφλώσεως των αρρώστων, ηλικίας 40-60 ετών και εμφανίζεται συνήθως μετά παρέλευση 10/ετιών από την εκδήλωση της νόσου. Ο κίνδυνος τυφλώσεως εξαρτάται από τον τύπο και τη βαρύτητα της αμφιβληστροειδοπάθειας, καθώς και από την εντόπιση και την έκτασή της πάνω στον αμφιβληστροειδή. Η αύξηση της συχνότητάς της αποδίδεται στο γεγονός ότι ο χρόνος επιβίωσης των διαβητικών αρρώστων έχει αυξηθεί, λόγω των σύγχρονων θεραπευτικών μέσων<sup>19,20</sup>.

Η κλινική εικόνα της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας είναι πολύπλευρη. Προηγείται ένα πρόδρομο στάδιο, με γενική διεύρυνση των φλεβών του αμφιβληστροειδούς, ενώ ακολουθεί καταστροφή των τριχοειδών και τα υπόλοιπα ευρήματα, ανάλογα με την μορφή της εκδήλωσης.

### Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αμφιβληστροειδοπάθειας είναι:

- α. η διάρκεια και η κακή ρύθμιση του ΣΔ [όσο περισσότερη είναι η HbA<sub>1c</sub>, και μεγαλύτερη η διάρκεια του ΣΔ, τόσο ο κίνδυνος εμφάνισης αμφιβληστροειδοπάθειας είναι μεγαλύτερος].
- β. η ύπαρξη υπερλιπιδαιμίας [↑ τριγλυκεριδίων και VLDL, ↓ HDL-x]
- γ. η κύηση
- δ. η υπέρταση, που η ύπαρξή της την επιτείνει
- ε. το κάπνισμα
- στ. η αυξητική ορμόνη

Η εξέλιξη της αμφιβληστροειδοπάθειας εξαρτάται κατά πολύ από τους παράγοντες κινδύνου.

Διακρίνεται σε δύο μορφές, που διαφέρουν μεταξύ τους στο είδος της βλάβης και την πρόγνωση<sup>19,21</sup>.

### Η απλή ή μη παραγωγική ή αμφιστροειδοπάθεια του υποστρώματος, χαρακτηρίζεται από:

- αυξημένη διαβατότητα των τριχοειδών
- απόφραξη των τριχοειδών
- ανευρύσματα: σακκοειδή  
μυκητοειδή
- αρτηριοφλεβικές επικοινωνίες
- διεύρυνση φλεβών
- αιμορραγίες: στικτές [στις εσωτερικές επιφάνειες του αμφιβληστροειδή] υπό μορφήν φλογών, κηλίδων ή γραμμών [στην επιφανειακή στιβάδα]

- εξιδρώματα: λευκά ή μαλακά [μικροσκοπικά έμφρακτα] σκληρά, που είναι συχνότερα και αποτελούν διαρροή πρωτεϊνών και λιπιδίων από τα προσβλημένα αγγεία

Η βλαστική ή παραγωγική αμφιστροειδοπάθεια, χαρακτηρίζεται από:

- σχηματισμό νεόπλαστων αγγείων [πιθανώς από υποξία]
- ουλοποίηση
- αιμορραγία, με συνέπεια την αιφνίδια απώλεια της όρασης
- αποκόλληση αμφιβληστροειδή

Πρέπει να σημειωθεί ότι η απλή αμφιβληστροειδοπάθεια, σε 10-18% των περιπτώσεων και σε χρονικό διάστημα 10 ετών, μπορεί να μεταπέσει σε παραγωγική, ενώ η εμφάνιση γενικά της επιλοκής αυτής έχει σχέση με τη διάρκεια και την κατηγορία του ΣΔ<sup>20,21,22</sup>.

1. Στον IDDM, στα πρώτα δύο χρόνια από την εκδήλωση της νόσου, αμφιβληστροειδοπάθεια συναντιέται σε ποσοστό 2% που αυξάνεται προοδευτικά και στα 15 χρόνια μπορεί να φθάσει στο 97,5%.

Ειδικότερα, μη παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια αναπτύσσεται στο 10% των περιπτώσεων στα πρώτα 10 χρόνια, στο 50% στα 15 και μπορεί να φθάσει στα 90% στα 25 χρόνια από τη διάγνωση, χωρίς εξασθένηση της όρασης.

Η βλαστική, ως κύρια αιτία τύφλωσης είναι σπάνια, ιδίως στα 5 πρώτα χρόνια από τη διάγνωση. Η συχνότητα αυξάνεται γρήγορα μεταξύ 10-15 ετών, οπότε η απλή έχει ήδη αναπτυχθεί σε όλους τους ασθενείς, με ρυθμό συνεχώς αυξανόμενου. Ο συνολικός κίνδυνος βλαστικής αμφιβληστροειδοπάθειας μετά 40 χρόνια είναι 62%.

2] Στον NIDDM, αντιθέτως μπορεί να διαπιστωθεί η αμφιβληστροειδοπάθεια κατά την αρχική διάγνωση της νόσου. Εμφανίζεται δηλαδή γρηγορότερα, ήτοι το 50% μέσα στα 10 χρόνια και φθάνει στο 80% στα 20 χρόνια από τη διάγνωση. Η βλαστική αμφιβληστροειδοπάθεια συναντιέται σπανιότερα σ' αυτόν τον τύπο.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η όραση δεν βλάπτεται σε όλους τους ασθενείς που έπαθαν αμφιβληστροειδοπάθεια. Αρκετές είναι οι περιπτώσεις που μετά 40 χρόνια της νόσου, η όραση είναι αρκετά καλή. Με τα νέα θεραπευτικά μέσα (Laser, φωτοπηξία κ.α.) η πρόγνωση της νόσου έχει βελτιωθεί σημαντικά.

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, συνήθως δεν αποτελεί μεμονωμένη όψιμη επιλοκή

του Σ.Δ. Τις περισσότερες φορές συμμετέχει και ο νεφρός, επιδεινώνοντας τη γενική πρόγνωση.

### Νεφροπάθεια

Αφορά την σπειραματοσκλήρυνση ή νόσο του Kimmelstiel-Wilson, που χαρακτηρίζεται από:

- α) σφαιρική υαλοειδή μάζα, θετική στο PAS, και στην περιφέρεια του σπειράματος.
- β) πυρήνες ενσωματωμένους στη μάζα
- γ) πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών

δ) πάχυνση της διατοιχοματικής ή μεσαγγειακής περιοχής, με δημιουργία εξιδρωματικής βλάβης

ε) επένδυση των βασικών μεμβρανών των σπειραμάτων και σωληναρίων με IgG ανοσοσφαιρίνη και λευκοματίνη.

### Κλινική εικόνα

Η διαβητική νεφροπάθεια σήμερα θεωρείται σύνδρομο νεφρικής υπερτροφίας-υπερλειτουργίας, που ακολουθείται από σειρά σταδίων (Hivakας)<sup>23,24,25</sup>.

Στα αρχικά στάδια της νεφρικής συμμετοχής η σπειραματική διήθηση αυξάνεται κατά 25-40%, ανάλογα με τον έλεγχο του διαβήτη, με χαρακτηριστικό εύρημα την παρουσία νεφρομεγαλίας.

Ακολουθεί μικρολευκωματινουρία μετά κόπωση, εύρημα αναστρέψιμο, με τον ικανοποιητικό μεταβολικό έλεγχο, που υποτροπιάζει όμως σε πολλούς μετά από 3-5 χρόνια και μπορεί να καταστεί ιδιαίτερα έκδηλο μετά 10-15 χρόνια. Αρχίζει από 15-300 μg/λεπτό, ενώ η ημερήσια αύξηση γίνεται με πολύ αργό ρυθμό. Η GFR εξακολουθεί να είναι αυξημένη. Στο στάδιο αυτό, με καλή ρύθμιση του σακχάρου αίματος και της υπέρτασης που πιθανό να συνυπάρχει, η εξέλιξη των νεφρικών αλλοιώσεων μπορεί να ανασταλεί έγκαιρα, πριν αρχίσει η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

Η εμφάνιση μόνιμης λευκοματουρίας [ $>0,5$  gr/24ωρο] αποτελεί βαρύ προγνωστικό σημείο, δηλωτικό επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας.

Με λευκοματουρία  $<3$  gr./24ωρο, μπορεί να επιζήσουν  $>$  από 10 χρόνια

Με λευκοματουρία  $>3$  gr./24ωρο, έχει κακή πρόγνωση

Αρτηριακή υπέρταση ήδη εγκαθίσταται και η αντιμετώπιση περιλαμβάνει την καλή ρύθμιση του σακχάρου αίματος και της υπέρτασης.

Η διαβητική νεφροπάθεια συναντιέται και

Πίνακας

Στάδια νεφροπάθειας	Χρόνος ανάπτυξης	Χαρακτηριστικά	Πρόγνωση
1ο υπερλειτουργίας	μέρες ή μήνες Ρύθμιση ΣΔ πρωχή	GFR >20-40% υπερτροφία νεφρού	αναστρέψιμες βλάβες
2ο-αρχόμενες βλάβες ΒΜ	2-3 χρόνια	GFR >20-30%. Πάχυνση ΒΜ. Μικρολευκωματουρία μετά άσκηση	μερικώς αναστρέψιμες βλάβες
3ο-κλινικώς αρχόμενη νεφροπάθεια	10-15 χρόνια	GFR >20-30% Μικρολευκωματουρία Υπέρταση	δυνατή ή επιβράδυνση με θεραπεία ΛΥ
4ο-κλινικώς έκδηλη νεφροπάθεια	10-20 χρόνια	GFR <1 ml/min/μήνα Μικρολευκωματουρία ΛΥ με χημική ρενίνη οίδημα	βελτίωση με τη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης [ΛΥ]
5ο	>20 χρόνια	XNA	

στις δύο μορφές του ΣΔ [η συχνότητα της στην μη ινσουλινοεξαρτώμενο μορφή ανέρχεται διεθνώς στο 30-40%] και συνήθως συνυπάρχει με αμφιβληστροειδοπάθεια, ενώ σπάνια συμβαίνει το αντίθετο<sup>26,27</sup>.

Η πρόγνωση της επιπλοκής σήμερα μπορεί να θεωρηθεί καλύτερη, με αιμοκάθαρση ή και τις μεταμοσχεύσεις νεφρών, έμφαση όμως θα πρέπει να δοθεί στην ανεύρεση και εφαρμογή προληπτικών μέτρων<sup>28,29</sup>.

Η συχνότητά της ελαττώθηκε συγκριτικά τις τελευταίες 10/ετίες, λόγω της καλύτερης θεραπευτικής αντιμετώπισης του ΣΔ και της υπέρτασης, με τα νεώτερα φάρμακα (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου).

Η συχνότητα νεφροπάθειας αυξάνει σταδιακά σε ένα ανώτερο ποσοστό 21% μετά 20 χρόνια του ΣΔ και μετά η συχνότητα μειώνεται βαθμιαία, γεγονός που δείχνει ότι ένα μέρος μόνο των ασθενών είναι επιδεκτικό στην εμφάνιση νεφροπάθειας.

Γενικά, οι διαβητικοί που παρουσιάζουν διαβητική νεφροπάθεια, έχουν κατά κανόνα μικρότερη ηλικία έναρξης της νόσου και συχνότερα επεισόδια κετοξέωσης<sup>29,30,31,32</sup>.

#### Διαβητική νευροπάθεια

Προσβάλλει οποιοδήποτε μέρος του νευρι-

κού συστήματος, εκτός από τον εγκέφαλο, ενώ αποτελεί σοβαρή αιτία νοσηρότητας, όχι όμως θανάτου. Εμφανίζεται σπάνια στην παιδική ή εφηβική ηλικία<sup>33,34,35,36</sup>.

Εκδηλώνεται με:

- υποκειμενικά συμπτώματα, όπως αίσθημα καύσου ή ψύχους του άκρου, νυκτερινούς μυϊκούς σπασμούς, επίμονο πόνο της σφυαίικης και βουβωνικής χώρας και αυξημένο κάματο και κινητική υποδυναμία του άκρου.
- συμπτώματα παραλύσεως του μέλους, που αφορούν κυρίως τους μύς που εκτείνουν το πόδι. Εδώ μπορεί να περιληφθούν και οι νευροτροφικές διαταραχές του δέρματος, των οστών και των αρθρώσεων του ποδιού [πους του Charcot].

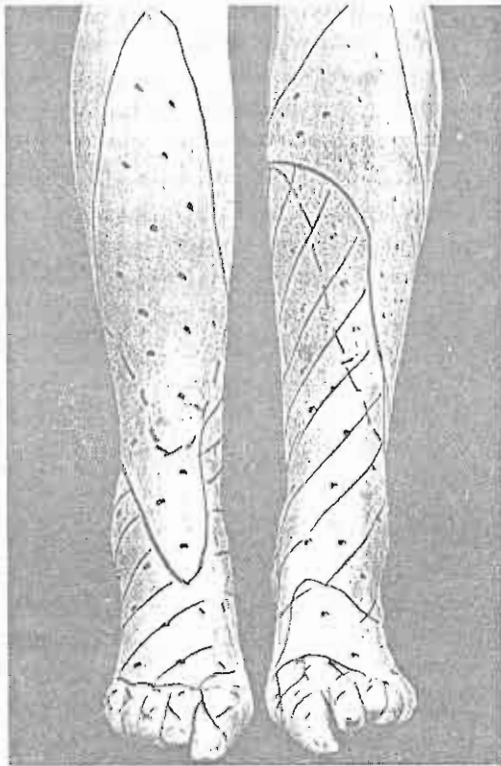
Τα παραπάνω φαινόμενα, εφόσον αφορούν τα κάτω άκρα, συνήθως παίρνουν την τοπογραφική έκταση κηλίδων ή μάλλον «κάλτσας» (Εικ. 1).

Εκλεκτικά μπορεί να προσβληθούν και τα άνω άκρα, κυρίως οι μύς της άκρας χειρός.

Η διαβητική νευροπάθεια αφορά οποιαδήποτε ηλικία και μορφή του ΣΔ, ενώ η εμφάνισή της εξαρτάται από τη ρύθμιση του σακχάρου αίματος.

#### Περίληψάνει:

1. Την περιφερική νευροπάθεια των άκρων, κυρίως των κάτω. Είναι η πιο συχνή.



Εικ. 1. Αισθητικές διαταραχές διαβητικής νευροπάθειας κ. άκρων, υπό μορφήν «κίτλων».

2. Γη μονονευροπάθεια. Είναι σπάνια και συνήθως έχει αυτόματη ίαση.

3. Τις παρέσεις των εγκεφαλικών νευρών.

4. Τη φυτική ή σπλαχνική νευροπάθεια (πρόσβολη οισοφάγου, στομάχου, εντέρου, ουροδόχου κύστεως, ενώ μπορεί να είναι αιτία ανικανότητας και ορθοστατικής υπότασης).

5. την κινητική νευροπάθεια, υπό μορφήν μπάτρωφιας. Είναι σπανιότερη μορφή. Χαρακτηρίζεται από κινητικές παραλύσεις, συνεπεία των οποίων εγκαθίστανται μυϊκές ατροφίες, ενώ αισθητικές διαταραχές σπάνια ή καθόλου δεν εμφανίζονται. Αφορά κυρίως τους μυς του κορμού, περισσότερο της λεκάνης και του ώμου.

Το αίτιο της νευροπάθειας είναι άγνωστο. Παθολογούνται:

α) βιοχημικές αλλοιώσεις, με ελάττωση της περιεκτικότητας σε μυοϊνσοσιτόλη

β) αγγειακή προσβολή, με πάχυνση του τοιχώματος των τροφικών αγγείων των νευρίων [vasa nervorum], με συνέπεια στένωση ή πλήρη απόφραξη. Συνήθως συμβαίνει πρώιμη εκφύλιση του νευρώνα και μεταγενέστερη του ελύτρου.

**Συμπερασματικά:** 1. Οι διαφορές μικροαγγειακές επιπλοκές έχουν κοινή αιτία. Σακχαροδιαβητικοί ασθενείς με αρχόμενη νεφρική βλάβη ή ύπαρξη μικρολευκωματουρίας έχουν 5-10 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης βλαστικής αμφιβληστροειδοπάθειας παρά αυτοί που δεν εμφανίζουν λευκωματουρία. 2. Η υπεργλυκαιμία είναι από τους μεγαλύτερους παράγοντες κινδύνου γένεσης και προόδου της μικροαγγειακής νόσου.

### Βιβλιογραφία

1. Καριώτησσ ΙΘ. Σακχαρώδης διαβήτης, από την θεωρία στην πράξη. Εκδόσεις Δ.Σωφία Θεσσαλονίκη 1987
2. Hanssen KF, Dahl-Jorgensen K, Lauritzen T, et al. Diabetic control and microvascular complications: the nearnormoglycemic experience. Diabetologia 1989; 29: 677-84.
3. Zatz R, Brenner BM. Pathogenesis of diabetic microangiopathy: the hemodynamic view. Am J Med 1986; 80: 443-53.
4. Harrison R. Επιστημική Παθολογία, Ελληνική Έκδοση, Γρ. Παρισιάνος 1986, τόμ. Α' σελ. 890-905.
5. Krolewski AS, Warram JH, Rand LL, Kahn CR. Epidemiologic approach to the etiology of type 1 diabetes mellitus and its complications. N Engl J Med 1987; 317: 1309-8.
6. Chase HP, Janekson WE, Hoops SL, et al. Glucose control and the renal and retinal complications of insulin-dependent Diabetes. JAMA 1989; Vol 261, 8: 1155-60.
7. Παπαμαργαρίτης Κ, Αβραμίδης Α. Αιζητική ερμηνή και μεταβολισμός γλυκόζης. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 1989; 2,2: 105-112.
8. Hansen AA, Johansen K. Diurnal patterns of blood glucose, serum free fatty acids, insulin, glucagon and growth hormone in normal and juvenile diabetes. Diabetologia 1970; 6: 27-33.
9. Jarrin RJ, Keen H. Hypoglycaemia and diabetes mellitus. Lancet 1976; ii: 1009-12.
10. Αββίδης Μ. Μη ενζυματική Γλυκοζύλιση Πρωτεϊνών. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά, 1990; 3,2: 57-63.
11. Charonis AS, Reger LA, Day JE, et al. Laminin alterations after in vitro nonenzymatic glycosylation. Diabetes 1990; 39: 807-14.
12. Kohn RR, Schneider SL. Glycosylation of human collagen. Diabetes 1982; 31: 47-51.
13. Nathan DM, Singer DE, Hursthat E, Goodson JD. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. N Engl J Med 1984; 30: 341-6.
14. Nakashima K, Hatori Y, Yamazaki K, et al. Immediate elimination of labile HbA<sub>1c</sub> with allosteric effectors of hemoglobin. Diabetes 1990; 39: 17-20.
15. Goldstein DE, Little RR. Glycated Hemoglobin: Methodologies and clinical application. Clin Chem 32/10(B) 1986: 864-70.

16. *Dausset J, Cohen D.* Molecular genetics of the HLA system. New tools for the study of HLA and disease. *Clinics in immunology and Allergy*, 1984; 43: 581-9.
17. *Hitman G, Nisew AL.* Genes and diabetes mellitus *BR Med Bull*, 1989, 1: 191-6.
18. *Bias W, Reveille L, Beaty T, Meyers D, Arnett F.* Evidence that autoimmunity in man is a medelian dominant trait. *Am J Hum Genet*, 1956; 39: 583-602.
19. *Warshaw JB.* Infant of the diabetic mother, in Oski FA. *Principles and Practice of Pediatrics*. JB Lippincott Co, Philadelphia 1990, 429-31.
20. *Ευθυμίου Η, Τριανταφύλλου Γ, Γιαννοπούλη Χ.* Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια σε διαβητικούς τύπου II. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά*, 1990, 3,1: 35-40.
21. *Klein R, Klein B, et al.* Glycosylated Hemoglobin Predicts the incidence and progression of Diabetic Retinopathy. *JAMA* 1985; 19, 260: 2864-71.
22. *Cullen JF.* Diabetic retinopathy: hope or despair. *Trans Oph Soc UK* 1972; 92: 59-70.
23. *Duke-Elder, Sr, Steward.* Diseases of the retina. In: *System of Ophthalmology*, Bd. X, London: Kimpton 1967.
24. *Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, et al.* Structural functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest* 1983; 74: 1143-55.
25. *Διαβητική Νεφροπάθεια. Διάγνωση-Πρόληψη-Θεραπεία. Συνοπτική Έκδοση.* Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 1991, 4,1: 1-42.
26. *Pinter GG, Atkins JI.* What causes diabetes renal failure? *Lancet* 1990; 335: 596-1.
27. *Viberti G.* The pathogenesis of nephropathy: an update. *Diabetes news* 1990, 11: 1-3.
28. *Krolewski J, Warran J, Chrisheb A, et al.* The changing natural history of nephropathy in type diabetes. *Am J Med* 1985; 78: 7: 5-94.
29. *Mogensen C.* Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1987; 31: 673-89.
30. *Keen H, Viberti GC.* Genesis and evolution of diabetic nephropathy. *J Clin Pathol* 1981; 34: 1261-7.
31. *Keen H, Viberti GC.* Genesis and evolution of diabetic nephropathy. *J Clin Pathol* 1981; 34: 1261.
32. *Mogensen CE.* Diabetes and the kidney. *Kidney Int*, 21 [Special issue May], 1982.
33. *Biffes A, Moxley Jr, Boulton AJM.* Διαβητική νευροπάθεια: Η άποψη του διαβητολόγου. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 1992; 5,1: 1-8.
34. *Boulton AJM, Ward JD.* Diabetic Neuropathies and Pain. *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 1986; 15: 917-31.
35. *Editorial.* Understanding diabetic neuropathy. *Lancet* 1991, ii: 1496-7.
36. *Newrick PG, Wilson AJ, Jacobowski J, Boulton AJM, Ward JD.* Sugar nerve oxygen tension in human diabetes. *Brit Med Journ* 1986; 293: 1053-4.

Πολύ ωραία ο κ. Ευθυμιάδης μας έδωσε σύντομα το περίγραμμα των παραγόντων που προκαλούν την μικροαγγειοπάθεια και μπορούμε να πούμε απ' αυτά που μας είπε ότι η μικροαγγειοπάθεια, είναι μια κατά βάση ατομική υπόθεση δηλαδή ότι ο κάθε διαβητικός θα παρουσιάσει τις επιπλοκές αυτής της διαταραχής σε διαφορετικό βαθμό, με διαφορετική κλινική έκφραση και με διαφορετική χρονική διάρκεια. Είδαμε επίσης ξεκάθαρα και τους παράγοντες που μπορεί να χειροτερέψουν την μικροαγγειοπάθεια και τώρα νομίζω ότι θα πρέπει να δούμε λεπτομερέστερα τους μηχανισμούς που σήμερα είναι γνωστοί σαν οι αιτίες αυτής της διαταραχής. Ο κ. Σκαρλαγκάς θα μας μιλήσει για την παθοφυσιολογική βάση.

### Η παθοφυσιολογία της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας

#### Γ. Σκαρλαγκάς

Κύριε Πρόεδρε, αγαπητοί συνάδελφοι, το θέμα της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας (ΔΜΙΑ) είναι τέτοιο που ελπίζω να μας συγχωρηθεί μια μικρή αλληλεπικάλυψη των εισηγήσεων.

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένα νόσημα φθοράς και οι αγγειακές επιπλοκές του αποτελούν την μεγαλύτερη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας. Οι αγγειακές επιπλοκές αφορούν σε δύο μεγάλες ευδιάκριτες περιοχές των αγγείων, τα μεγάλα και τα μικρά αγγεία. Στην προσπάθεια να χαρακτηριστεί η συστηματική προσβολή των μικρών αγγείων στον διαβήτη, το 1955 οι Ditzel και Krooth, πρότειναν τον όρο διαβητική μικροαγγειοπάθεια, όρος που εξακολουθεί να ισχύει ακόμη και σήμερα.

Η ΔΜΙΑ εκφράζει τις μικροαγγειακές ή μικροαγγειοπαθητικές επιπλοκές του διαβήτη και το χαρακτηριστικό είναι ότι εμφανίζεται σε ιστοί των οποίων τα κύτταρα δεν έχουν ανάγκη παρουσίας ινσουλίνης για την πρόσληψη της γλυκόζης. Αυτό έχει σημασία γιατί σε περιβάλλον υπεργλυκαιμίας μπορούν να προσλάβουν μεγάλες ποσότητες γλυκόζης. Η ΔΜΙΑ διακρίνεται στην διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, την διαβητική νεφροπάθεια και την διαβητική νευροπάθεια με αμφιλεγόμενη όμως συμμετοχή της μικροαγγειοπάθειας στην τελευταία.

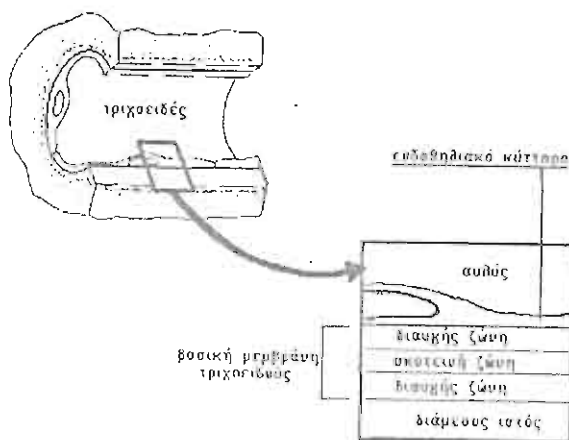


Οι επιπλοκές της ΔΜΙΑ είναι ειδικές για τον διαβήτη, απαιτούν μακρόχρονη υπεργλυκαιμία στην παθογένεια της οποίας συμβάλλουν και άλλοι μεταβολικοί, περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες όπως προαναφέρθηκε. Αφορούν και στα δύο είδη διαβήτη, η διάρκεια δε της νόσου μαζί με τον μεταβολικό έλεγχο είναι οι πιο σπουδαίοι παράγοντες που μόνο σε συνδυασμό και με άλλους παράγοντες μπορούν να είναι και προγνωστικοί.

Οι διαταραχές της ΔΜΙΑ μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τις δομικές και τις λειτουργικές. Οι δομικές διαταραχές περιλαμβάνουν την πάχυνση της βασικής μεμβράνης των μικρών αγγείων που είναι χαρακτηριστική για την ΔΜΙΑ. Οι λειτουργικές διαταραχές περιλαμβάνουν την αύξηση της διαβατότητας των τριχοειδών, την αυξημένη ροή και γλοιότητα, τις διαταραχές της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων, τα αυξημένα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, τα μειωμένα επίπεδα του 2,3 DPG, την αυξημένη δραστηριότητα των ενζύμων που προσκολύνουν υδατάνθρακες στις πρωτεΐνες της βασικής μεμβράνης, την μειωμένη ινωδόλυση, την μη ενζυμική γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών και ορμονικές επιδράσεις. Οι σχέσεις μεταξύ των δομικών και λειτουργικών διαταραχών, όπως και το γεγονός αν οι μεν ή οι δε αποτελούν την αιτία ή την συνέπεια της ΔΜΙΑ αποτελούν αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας. Γεγονός είναι ότι η πάχυνση της βασικής μεμβράνης των μικρών αγγείων είναι το χαρακτηριστικό στοιχείο της ΔΜΙΑ.

Η πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών ήταν η πρώτη χαρακτηριστική βλάβη που αποκαλύφθηκε με το οπτικό μικροσκόπιο στην διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και διαβητική νεφροπάθεια και χαρακτηρίστηκε ως υαλινοποίηση<sup>1</sup>, ενώ αργότερα με τη βοήθεια του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου διαπιστώθηκε ότι η βλάβη αυτή δεν είναι πρόνομο του οφθαλμού και του νεφρού μόνον αλλά υπάρχει και σε άλλους ιστούς.

Οι έρευνες λοιπόν με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο έδειξαν ότι η βασική μεμβράνη των τριχοειδών αποτελείται από ορισμένες ενδιάκριτες περιοχές (Σχ. 1) και τέτοιες είναι μια διαυγής ζώνη (lamina rara interna) προς την πλευρά του αυλού και μια πυκνή περιοχή (lamina densa) εξωτερικά. Ειδικά στο νεφρό υπάρχει και μια δεύτερη λεπτή διαυγής περιοχή (lamina rara externa), που διαχωρίζει την προηγούμενη από τα ποδοκύττα-



Σχήμα 1

ρα. Στους ενήλικες το πάχος της βασικής μεμβράνης είναι 70-250 nm ανάλογα με το αγγείο και τη φυσιολογική του πίεση.

Βιοχημικές και ανοσολογικές μελέτες που έγιναν έδειξαν ότι η βασική μεμβράνη αποτελείται από πρωτεΐνες και γλυκοπρωτεΐνες<sup>2</sup>. Το κυριότερο πρωτεϊνικό στοιχείο είναι το κολλαγόνο τύπου IV που είναι υπεύθυνο για τη δομική ακεραιότητα της βασικής μεμβράνης. Άλλες πρωτεΐνες είναι το κολλαγόνο τύπου V, οι ηαριρινικές πρωτεογλυκάνες, η χονδροϊτίνη και η θεική δερματάνη. Από τις γλυκοπρωτεΐνες οι πιο σπουδαίες είναι η λαμινίνη, η φμπρονεκτίνη και η εντακτίνη. Η λαμινίνη και η φμπρονεκτίνη βρίσκονται κυρίως στη lamina rara και σε ξηρό παρασκευάσμα η μεν πρώτη περιέχει 4-6% σιαλικό οξύ ενώ η δεύτερη 2% σιαλικό οξύ.

Η βασική μεμβράνη εξυπηρετεί τρεις βασικές λειτουργίες του αγγείου. Πρώτον στηρίζει το αγγειακό τοίχωμα και το προφυλάσσει από την υπερδιάταση και τη ρήξη. Δεύτερον αποτελεί το υπόστρωμα για την αντικατάσταση των ενδοθηλιακών κυττάρων πάνω στο οποίο μετακινούνται τα καινούρια ενδοθηλιακά κύτταρα τα οποία μεταναστεύουν στον τόπο της βλάβης, εκεί όπου σε πρώτη ζήτηση είχαν προσέλθει τα αιμοπετάλια. Έχει δε σημασία το γεγονός αυτό γιατί τόσο τα αιμοπετάλια όσο και τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι τόποι παραγωγής γλυκοπρωτεϊνών, συστατικών της βασικής μεμβράνης. Τρίτον η πορώδης κατάσταση της βασικής μεμβράνης συμβάλλει στην εκλεκτική διαβατότητα του τριχοειδικού τοιχώματος.

Οι μεταβολές της βασικής μεμβράνης διακρίνονται σε ποσοτικές και σε χημικές. Οι ποσοτικές αναφέρονται στην πάχυνση της βασικής

μεμβράνης και αυτός ο όρος θα επαναλαμβάνεται αφού είπαμε ότι αποτελεί το χαρακτηριστικό γνώρισμα της ΔΜΙΑ. Η πάχυνση αυτή ενώ έχει βρεθεί τόσο μια ποικιλία ζώων, όπως η αφιλιηστρωειδίη, στο νεφρό και στο περιφερικό νεύρο είναι μεγαλύτερη. Οι χημικές μεταβολές αναφέρονται στη μη ενζυμική γλυκοζυλίωση που είναι και η κυριότερη. Είναι γνωστό ότι τα αυξημένα επίπεδα της γλυκόζης προάγουν τη σύνθεση πρωτεϊνών της βασικής μεμβράνης. Παράλληλα η παρεπιταμάνη υπεργλυκαιμία έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των προϊόντων μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης και τέτοια έχει αναφερθεί για το κολλαγόνο των καρρικών σοληνηρίων σε διαβητικούς και για το κολλαγόνο των περιαιτιόρων του αμφιβληστροειδούς. Άλλες χημικές μεταβολές αναφέρονται στις πρωτεογλυκάνες, στη λαμινίνη και στη φουμρονεκτίνη.

Αξίζει ιδιαίτερα να αναφερθούμε στην αύξηση των πλασματικών πρωτεϊνών όπως της λακκοφουίνης, της IgG, της IgM και του C<sup>3</sup> στη βασική μεμβράνη των σπειρωμάτων και του μυσταγγείου σε διαβητικούς ανθρώπους και ζώα<sup>1</sup>. Η μη ενζυμική γλυκοζυλίωση της λακκοφουίνης και της φουμρονεκτίνης συμβάλλουν στη μη ενζυμική γλυκοζυλίωση της βασικής μεμβράνης.

Να μιλήσουμε τώρα για την παθογένεια της ΔΜΙΑ που ενώ είναι διακρισιμεμένο ότι είναι πολιοπαρογοντική, όμως οι μηχανισμοί που συμβάλλουν στην πάχυνση των βασικών μεμβρανών και στην εμφάνιση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και νεφροπάθειας παραμένουν ανεξιχνίαστοι. Θα αναζητήσουμε μερικούς παράγοντες που έχουν διακρισιμωθεί. Τέτοιοι παράγοντες είναι: 1) η υπεργλυκαιμία, 2) η ινσουλινοπενία, 3) οι αιμοδυναμικοί παράγοντες, 4) οι ορμόνες και 5) οι γενετικοί παράγοντες.

Όσον αφορά στον ρόλο της υπεργλυκαιμίας δεν είναι διακρισιμεμένο αν η υπεργλυκαιμία αυτή καθ' αυτή ή αν οι λειτουργικές αγγειακές διαταραχές που προκαλούνται από αυτή προκαλούν την έναρξη ή προάγουν την ΔΜΙΑ. Αφού όμως οι όφθαλμοι επιπολοκός στον διαβήτη εμφανίζονται σε ιστούς των οποίων τα κύτταρα όπως είπαμε δεν έχουν την ανάγκη παρουσίας ινσουλίνης για την πρόσληψη της γλυκόζης, άρα πρέπει να αποδώσουμε σημαντικό καθοριστικό ρόλο στην υπεργλυκαιμία. Η υπεργλυκαιμία εξάλλου αυξάνει την δραστηριότητα της πρωτεϊνικής κινάσης C του κυττάρου, ενός ενζύμου με σημαντική προσφορά στην καταρική λειτουργία<sup>2</sup>, διότι συμμετέχει στο σήμα έναρξης του γενετικού ανασυνδυασμού

με τη δράση ορμονών, αυξητικών παραγόντων, νευροεπιβιαστών και φαρμάκων. Στα λεία μηκυικά κύτταρα των αγγείων η πρωτεϊνική κινάση ρυθμίζει το βαθμό ανάπτυξης, την σύνθεση του DNA, την διακίνηση ορμονικών υποδοχέων και την σύσπλη τους.

Η υπεργλυκαιμία παρεμβαίνει στην παθογένεια της ΔΜΙΑ με τρεις ευδιάκριτους μηχανισμούς. Ο πρώτος αναφέρεται στον αυξημένο μεταβολισμό της γλυκόζης σε σαρβιτόλη με τη βοήθεια της ρεδοκτάσης της αλδόξης και μετατροπή στη συνέχεια της σαρβιτόλης σε D-φρουκτόζη με τη βοήθεια της δεύδρογενάσης της σαρβιτόλης (δ.χ. 2). Οι λόγοι που ενοχοποίησαν τον μηχανισμό αυτό είναι: 1) ο αυξημένος μεταβολισμός της γλυκόζης σε σαρβιτόλη συνδέθηκε με τη νεφροπάθεια και τον καταρράκτη στον διαβήτη, 2) η χρήση των αναστολέων της ρεδοκτάσης και της αλδόξης προάφίνεται τις επιπολοκές αυτές στη διαβητική ζώα και 3) οι αναστολές αυτού μειώνουν την πρωτεϊνογία των διαβητικών ζώων με νεφροπάθεια<sup>3</sup>. Ο δεύτερος μηχανισμός αναφέρεται στην αυξημένη σύνθεση της βασικής μεμβράνης<sup>4</sup> και ο τρίτος στην μη ενζυμική γλυκοζυλίωση<sup>5</sup>.

Ο ρόλος της ινσουλινοπενίας είναι δύσκολο να εκτιμηθεί για αντικειμενικούς λόγους, υπάρχουν όμως παρατηρήσεις που την ενοχοποιούν<sup>6</sup>.

Οι αιμοδυναμικοί παράγοντες συμμετέχουν σημαντικά στην παθογένεια της ΔΜΙΑ. Είναι δε ενδιαφέρον ότι αιμοδυναμικές διαταραχές εμφανίζονται πολύ νωρίς σε διαβητικούς με πρόσφατη νόσο και πολύ πριν εμφανισθούν οι δομικές βλάβες των ιστών ή των οργάνων. Στις διαταραχές των αιμοδυναμικών παραγόντων ανήκουν α) η αύξηση της αιματικής ροής, β) η αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων και γ) οι μεταβολές διαφόρων ριολογικών παραμέτρων.

Στον διαβήτη υπάρχει αυξημένη αιματική ροή στους ιστούς που σχετίζονται με την κλινική έκφραση της ΔΜΙΑ όπως είναι ο αμφιβληστροειδής, ο νεφρός, όπως και το δέρμα, οι σκελετικοί μύες και το λίπος<sup>10,11</sup>. Για το νεφρό είναι καλά τεκμηριωμένο ότι η αύξηση της αιματικής ροής συ-



Σχήμα 2

νοδεύεται από αύξηση της πίεσης στα τριχοειδή του σπαιράματος με αποτέλεσμα την αύξηση του βαθμού διήθησης. Ίσως η πιο πρώιμη εκδήλωση αφορά στον αμφιβληστροειδή όπου παρατηρείται αύξηση της αιματικής ροής, μείωση του χρόνου κυκλοφορίας και αγγειοδιαστολή. Η αύξηση της αιματικής ροής και η αύξηση της διαπερατότητας είναι γεγονότα κεντρικής σημασίας για την έναρξη και συνέχιση των παραγωγικών βλαβών που έχουν ως αποτέλεσμα την πάχυνση των βασικών μεμβρανών, την υπερτροφία του μεσαγγείου στο νεφρό, τα μικροανευρύσματα στον αμφιβληστροειδή και την παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια. Για τους μηχανισμούς με τους οποίους η αυξημένη αγγειακή πίεση προκαλεί πάχυνση της βασικής μεμβράνης υπάρχουν δύο υποθέσεις. Πρώτον ότι η αύξηση της πίεσης στο αγγειακό τοίχωμα προκαλεί διέγερση των αγγειακών κυττάρων για παραγωγή βασικής μεμβράνης και δεύτερον ότι η αυξημένη διαβατότητα των αγγείων από πρωτεΐνες μπορεί να διεγείρει τα αγγειακά κύτταρα σε παραγωγή βασικής μεμβράνης. Η πιο σημαντική πρωτεΐνη του πλάσματος είναι το ινωδογόνο για το οποίο είναι γνωστό ότι επηρεάζει το σχήμα, την κινητικότητα και την αύξηση των ενδοθηλιακών κυττάρων<sup>12</sup>, ενώ επιπλέον το βεβλαμμένο ενδοθήλιο προσκολλά μεγάλες ποσότητες ινωδογόνου.

Ο ρόλος της αυξημένης διαπερατότητας των αγγείων είναι πιο εμφανής και πιο διευκρινισμένος στη διαβητική νεφροπάθεια, όπου διαπιστώνεται αυξημένη έκκριση λευκοκυττάρων σε αρχικό στάδιο πριν ακόμη εμφανισθεί η κλινική νεφροπάθεια<sup>13</sup> και αποτελεί προγνωστικό δείκτη και για την παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια. Σήμερα επικρατεί η άποψη ότι η αυξημένη έκκριση λευκοκυττάρων υποδηλώνει γενικότερη αγγειακή δυσλειτουργία.

Στις διαταραχές των ρεολογικών παραγόντων περιλαμβάνονται οι διαταραχές στη γλοιότητα και στην λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων. Πολύ περιληπτικά, τα αιμοπετάλια στους διαβητικούς έχουν αυξημένη ευαισθησία και συσσωρευση όταν διαγερθούν με ADP, επινεφρίνη ή κολλαγόνο γεγονός που έχουν ενοχοποιηθεί για τις επιπλοκές του διαβήτη<sup>14</sup>. Από την ενεργοποίηση του αραχιδονικού οξέος έχουμε αυξημένη παραγωγή θρομβοξάνης A<sub>2</sub> και μειωμένη παραγωγή προστακυκλίνης PGI<sub>2</sub>. Παράλληλα υπάρχει αυξημένη γλοιότητα του πλάσματος και του ολι-

κού αίματος και μειωμένη παραμορφωσιμότητα των κυττάρων του αίματος με αποτέλεσμα την αύξηση της υδροστατικής πίεσης τη συσσωρευση και συγκόλληση των κυττάρων του αίματος στα τριχοειδή υποξία και κακή θρέψη των ιστών. Τα φυσιολογικά ενδοθηλιακά κύτταρα παράγουν προσταγλανδίνες και άλλους παράγοντες όπως ο EDRF (Endothelial derived relaxing factor) που αναστέλλουν την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο αγγειακό τοίχωμα. Στο διαβήτη έχουμε μειωμένη παραγωγή αυτών των παραγόντων, όπως μειωμένος βρέθηκε και ο ενεργοποιητής του ιστικού πλασμινογόνου (tPA). Ο παράγοντας von Willebrand που παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και είναι υπεύθυνος για την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο επενδοθήλιο βρέθηκε αυξημένος στους διαβητικούς.

Για τις ορμόνες έχει αποδειχθεί ότι στον διαβήτη η αγγειακή διαβατότητα, ο μεταβολισμός της σορβιτόλης και η αυξημένη παραγωγή κολλαγόνου τύπου I έχουν σχέση με τις ορμόνες του φύλου. Είναι δε γνωστός ο ρόλος της αυξητικής ορμόνης στην παθογένεια της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας.

Η συμμετοχή των γενετικών παραγόντων στη παθογένεια της ΔΜΙΑ έχει γίνει πεδίο εξαγλιτικών ερευνών με αντιφατικά αποτελέσματα. Θα μπορούσα να σας αναφέρω μόνο συμπερασματικά της απόψεις μιας ειδικής ανασκόπησης<sup>15</sup> που λέει ότι: 1) δεν υπάρχουν άμεση ή συμπερασματική απόδειξη ότι οι γενετικοί παράγοντες διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στη παθογένεια της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, 2) η απόδειξη για συσχέτιση διαβητικής νεφροπάθειας και HLA παραγόντων είναι στην ουσία μηδενική και 3) ενώ υπάρχουν αποδείξεις ότι οι γόννοι μπορούν να συνεισφέρουν στην ευαισθησία της ΔΜΙΑ, οι πιο σπουδαίοι γόννοι που προδιαθέτουν στην ευαισθησία αυτή είναι ανεξάρτητοι από το σύστημα HLA.

Η τελευταία διαφάνεια που θα σας δείξω είναι ένας πίνακας από το Ιατρικό Κολλέγιο του Σικάγου στον οποίο φαίνεται ο τρόπος που παρά πολύ παλιά γινόταν η εκτομή κάποιου μέλους, όπως και η μεγάλη αγωνία που διακατέχει τον ασθενή. Αυτά βέβαια έχουν παρέρθει, όμως οι διαβητικές επιπλοκές εξακολουθούν να υπάρχουν και αν δεν δοθεί ιδιαίτερη σημασία σίγουρα θα αποτελούν μέρος της φυσικής ιστορίας του διαβήτη. Σας ευχαριστώ πολύ.

## Βιβλιογραφία

1. Tilton N. Vascular changes in diabetes with particular reference to the retinal vessels. *Br J Ophthalmol* 1949; 33: 407-20.
2. Williamson JR, Tilton RG, Chang K, et al. Basement membrane abnormalities in diabetes mellitus: relationship to clinical microangiopathy. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1988; 4: 339-70.
3. Boulvree M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation and products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988; 318: 1115-21.
4. Fall RJ, Scheinman H, Zinner SM, Michael AF. Polyanionic expansion of basement membrane constituents in diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 32 (suppl 2): 34-9.
5. Mayer SM, Michael AF, Fish AJ, Brown DM. Spontaneous immunoglobulin and complement deposition in glomeruli of diabetic rats. *Lab Invest* 1972; 27: 488-94.
6. Lee E, Vlassara H, Cerami A, Kahn CR. Activation of protein kinase C by elevation of glucose concentration: proposal for a mechanism in the development of diabetic vascular complications. *Proc Natl Acad Sci* 1989; 86: 5141-5.
7. Boye Mears A, Cruz E, Ebelst T, Varaganiannis E. Diminished proteinuria in diabetes mellitus by sorbinil an aldose reductase inhibitor. *Pharmacology* 1986; 32: 52-60.
8. Uff M, Khatami M, Kessler H. Stimulation of retinal endothelial myocyte protein and collagen synthesis in culture by high glucose concentration. *Diabetes* 1984; 33: 785-9.
9. Khoury JM, Oakley NH. Diabetic retinopathy. *Metabolism* 1975; 24: 1085-102.
10. Parving HH, Viberti GC, Keen H. Hemodynamic factors in the genesis of diabetic microangiopathy. *Metabolism* 1983; 32: 943-9.
11. Zou B, Riccio JM. Pathogenesis of diabetic microangiopathy. The hemodynamic view. *Am J Med* 1986; 80: 443-53.
12. Fujimaki C, Carlson S, Ross R, et al. Activation of coagulation releases endothelial cell mitogens. *J Cell Biol* 1986; 103: 419-28.
13. Borch-Johnsen K, Kivimäki S. Proteinuria: a predictor of cardiovascular mortality in insulin-dependent diabetes mellitus. *Br Med J* 1987; 294: 1651-4.
14. Watanabe R. Urinary abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes* 1992; 41 (suppl 2): 76-81.
15. Boudreau J, Namy B. How genetic factors play a role in the pathogenesis of diabetic microangiopathy? *Diabetologia* 1984; 27: 487-493.

Ευχαριστούμε πολύ τον κ. Σκαρναγκά, ο οποίος μας περιέγραψε τις βλάβες που παρατηρούμε στην διαβητική μικροαγγειοπάθεια. Αυτές που τα τελευταία χρόνια τείνουν να περιωθούν σαν αντίληψη είναι τόσο η πάχυνση της βασικής μεμβράνης, όσο και οι διαταραχές της. Εκείνο που φαίνεται να αποκτάει ενδιαφέρον, το πολύ-πολύ τελευταία χρόνια, είναι οι ορμονικές επιδράσεις στην παθογένεια της μικροαγγειοπάθειας όπως φαίνεται σε μερικές πολύ κοινές ηργασίες που δημοσιεύτηκαν τελευταία για την δράση των ανδρογόνων πάνω στα συστατικά της βασικής μεμβράνης. Επομένως, ναί μεν αυτές οι βλάβες, τις βλέπουμε στα πειραματόζωα, έχουμε όμως πολλά να μάθουμε ακόμη για το πώς προκαλούνται και για να δούμε λίγο τη βιοχημική πια άποψη μέσω στις βλάβες αυτές θα παραχωρήσουμε στην κ. Γεωργιάδα το βήμα.

## Βιοχημική βάση της μικροαγγειακής βλάβης

## Α. Γεωργιάδα

Είναι γνωστό ότι η παρατεταμένη έκθεση σε υψηλά επίπεδα γλυκόζης οδηγεί σε ανάπτυξη χρονίων επιπλοκών που επηρεάζουν πολλαπλά οργανικά συστήματα. Π.χ. στο μάτι η καταστροφή των τριχοειδών του αμφιβληστροειδούς οδηγεί σε αιμορραγία και σχηματισμό νεοαγγείων αγγείων καταλήγει σε ελάττωση της όρασης. Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι αποτέλεσμα της βλάβης των τριχοειδών του σπειράματος που οφείλεται σε πάχυνση της βασικής μεμβράνης και της μεσοκυτταρίου ουσίας. Στο διαβητικό νεύρο η βλάβη του άξονος και η τμηματική απομυελίνωση σε συνδυασμό με καταστροφή στα νευα περνεύματα οδηγούν σε κινητικές και αισθητικές διαταραχές καθώς και διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Τέλος η αθηρωματώδης νόσος των μεγάλων όσο και των μέσου μεγέθους αρτηριών είναι υπαίθνη για την ηξερήμενη συχνότητα των εγκεφαλικών και ισχαιμικών επεισοδίων καθώς και της νόσου των περιφερικών αγγείων. Αυτά τα κλινικά σύνδρομα μοιράζονται ένα κοινό παθολογοφisiολογικό χαρακτηριστικό, την προσοξυστική στένωση των αγγειακών ταικού που οδηγεί σε ανεπάρκεια αιμάτωση των οργάνων στόχων.

Πως όμως η υπεργλυκαιμία ευθύνεται γι' αυτές τις σοβαρές βλάβες; Έχει βρεθεί η παρατεταμένη αύξηση της γλυκόζης του αίματος οδηγεί σε δύο ειδών μεταβολικές βλάβες: 1) αφ' ενός οξείες αναστρέψιμες βλάβες του κυτταρικού μεταβολισμού και 2) μη αναστρέψιμες βλάβες σε σταθερά μακρομόρια.

Ανεξάρτητοι παράγοντες όπως η υπέρταση και η υπερλιπιδαιμία επηρεάζουν την εξέλιξη της καταστροφής. Τέλος η ύπαρξη γενετικών παραγόντων εξηγεί γιατί άτομα εκτεθειμένα στον ίδιο χρόνο και στον ίδιο βαθμό υπεργλυκαιμίας δεν ανηψύσσουν πάντοτε το ίδιο σοβαρές βλάβες.

#### Οξείες αναστρέψιμες μεταβολικές βλάβες

Αυτές περιλαμβάνουν: α) αυξημένη δραστηριότητα της οδού της πολυόλης<sup>1</sup>.

β) Ηλαττωμένα αποθέματα μυοϊνοσιτόλης στις κυτταρικές δεξάνες<sup>2</sup>.

γ) Τροποποιημένο οξειδοαναγωγικό δυναμικό των πυριδινονουκλεοτιδίων<sup>3</sup>.

δ) Ηυξημένη δραστηριότητα της πρωτεϊνικής κινάσης C<sup>4</sup>.

στ) Ηυξημένο σχηματισμό αρχικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης και των εξ αυτών προερχόμενων ελεύθερων ριζών O<sub>2</sub><sup>5</sup>.

#### Η οδός της πολυόλης

Η οδός της πολυόλης περιλαμβάνει μια σειρά ενζύμων, τις αναγωγάσες της αλδόζης τα οποία αποδομούν τις εξόλες δια του NADPH προς τις αντίστοιχες γλυκοζοαλκοόλες (τις πολυόλες) π.χ. γλυκόζη προς σορβιτόλη. Σε ιστούς ανεξάρτητους της ινσουλίνης όπως είναι ο φακός και όπου υπάρχει τέτοια ενζυματική δραστηριότητα, η ηυξημένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση γλυκόζης ενεργοποιεί την οδό της πολυόλης που καταλήγει σε ηυξημένα επίπεδα σορβιτόλης. Η σορβιτόλη δεν διαπερνά εύκολα την κυτταρική μεμβράνη και συσσωρευόμενη μέσα στο κύτταρο προκαλεί ωσμωτική καταστροφή όπως π.χ. στον φακό την δημιουργία του διαβητικού καταρράκτη.

Σε άλλους ιστούς όπως είναι τα νεύρα οι συγκεντρώσεις της σορβιτόλης είναι πολύ χαμηλές για να προκαλέσουν ωσμωτική βλάβη. Εδώ υπάρχουν δύο υποθέσεις. Η μία είναι ότι η μεταβολή του οξειδοαναγωγικού δυναμικού των πυριδινονουκλεοτιδίων οδηγεί σε δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων και η άλλη ότι η άλλη ότι η ηυξημένη δραστηριότητάς της οδού της πολυόλης καταλήγει σε ηλαττωμένα κυτταρικά αποθέματα μυοϊνοσιτόλης τα οποία

επιδρούν στον μεταβολισμό των φωσφοϊνοσιτιδίων<sup>1,3</sup>.

#### Πολυόλες, μυοϊνοσιτόλη και πρωτεϊνική κινάση C

Η μυοϊνοσιτόλη δομικές είναι συγγενής ουσία προς την γλυκόζη και υπάρχει κυρίως ενδοκυττάρια στους περισσότερους ζωικούς και φυτικούς ιστούς.

Η γλυκόζη φαίνεται να αναγωνίζεται την μυοϊνοσιτόλη στην πρόληψη της από τα κύτταρα. Επίσης η σορβιτόλη παράγωγο της οδού της πολυόλης φαίνεται να ελαττώνει την πρόσληψη της μυοϊνοσιτόλης από τα κύτταρα. Η μυοϊνοσιτόλη είναι πρόδρομος των φωσφατιδοϊνοσιτιδίων όπως π.χ. η φωσφατιδυλινοσιτόλη η οποία ενεργοποιεί την Na-K-ATPάση είτε άμεσα είτε έμμεσα δια της παραγωγής άλλων μεσολαβητών όπως η διακυλιογλυκερόλη. Η τελευταία ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση-C, η οποία με την σειρά της και δια της επιδράσεως του Ca ενεργοποιεί και αυτή την Na-K-ATPάση.

Η διαταραχή στη σχέση σορβιτόλης-μυοϊνοσιτόλης στο νευρικό κύτταρο φαίνεται να καταλήγει σε ελάττωση της δραστηριότητας της Na-K-ATPάσης και συνεπώς σε αύξηση του Na μέσα στο κύτταρο, τα οποία βρέθηκε να ελαττώνει την ταχύτητα της (νευρικής) αγωγιμότητας.

Η διαταραχή της σχέσης σορβιτόλης-μυοϊνοσιτόλης εμπλέκεται επίσης στην σπειραματική υπερδιήθηση που είναι πρώιμη διαβητική βλάβη, στην ηυξημένη διαπερατότητα του φαγμού αίματος-αμφιβληστροειδούς και τέλος στην υπέρταση αφού η Na-K-ATPάση στις λείες μυϊκές ίνες μπορεί να επηρεάσει την συσπαστική απάντηση στις ορμονικές ερεθίσματα και τους νευροδιαβιβαστές. Ενώ στο νευρικό κύτταρο η δραστηριότητάς της Na-K-ATPάσης είναι ηλαττωμένη στους αγγειακούς ιστούς και στις κυτταρικές καλλιέργειες η δραστηριότητάς της είναι ηυξημένη λόγω προηγηθείσης αύξησης της διακυλιογλυκερόλης που οφείλεται σε δε νονο σύνθεσή της εκ της υπεργλυκαιμίας<sup>1,4</sup>. Σε διαβητικά ποντίκια έχει αποδειχθεί ότι η δε νονο σύνθεση της δακτυλιογλυκερόλης από την γλυκόζη καταλήγει σε αύξηση της πρωτεϊνικής κινάσης C η οποία ενεργοποιεί την ανώμαλη ανάπτυξη των αγγείων.

#### Πρώιμα προϊόντα γλυκοζυλίωσης

Μια άλλη οξεία αναστρέψιμη βλάβη απότοκη της υπεργλυκαιμίας είναι ο υπερβολικός σχηματισμός πρώιμων προϊόντων γλυκοζυλίωσης, τα οποία σχηματίζονται συνεχώς μέσα και έξω από

τα κύτταρα<sup>5</sup>.

Η γλυκόζη γρήγορα προσκολλάται στις αμινοομάδες των πρωτεϊνών δια της μη ενζυματικής οδού της πυρινοφιλικής πρόσδεσης για να σχηματίσει τις βάσεις του Schiff. Αυτά τα αθροίσματα των βάσεων του Schiff είναι ανάλογα των συγκεντρώσεων της γλυκόζης και υφίστανται εν συνόχεια τον ανασχηματισμό Amadori για να σχηματίσουν πιο σταθερά πρώιμα προϊόντα γλυκοζυλίωσης τυπικός αντιπρόσωπος των οποίων είναι η γλυκοζυλιωμένη Hb. Ο υπερβολικός σχηματισμός τέτοιων προϊόντων μπορεί να επηρεάσει μια ποικιλία λειτουργιών που έχουν σχέση με τις διαβητικές επιπλοκές. Οι γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες υφίστανται αυτοοξειδωση απελευθερώνοντας ελεύθερες ρίζες O<sub>2</sub>, οι οποίες συμβάλλουν στην δημιουργία δεσμών σθένους των πρωτεϊνών καθώς και σε άλλα είδη μοριακής καταστροφής του διαβήτη<sup>6</sup>. Οι δύο σπουδαιότεροι παράγοντες που καθορίζουν την έκταση του σχηματισμού των πρώιμων προτάσεων γλυκοζυλίωσης in vivo είναι οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης και η διάρκεια έκθεσης του πάσχοντος σ' αυτές τις συγκεντρώσεις.

**Χρόνιες μη αναστρέψιμες βλάβες σε σταθερά μακρομόρια**

Μερικά αρχικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης διαχωρίζονται ή αποικοδομούνται αλλά εκείνα που σχηματίζονται στο κολλαγόνο, το DNA και άλλα μακρόβια μακρομόρια υφίστανται περαιτέρω πολύπλοκους χημικούς μετασχηματισμούς, οι οποίοι είναι μη αναστρέψιμοι, για να σχηματίσουν, τα Τελικά Προϊόντα Γλυκοζυλίωσης (Τ.Π.Γ.). Αντίθετα με τα μικρής διάρκειας και αναστρέψιμα Πρώιμα Προϊόντα Γλυκοζυλίωσης (Π.Π.Γ.) που περιγράφηκαν παραπάνω τα Τ.Π.Γ. είναι σταθερά και αθροίζονται καθόλη την διάρκεια της ζωής των ιστών. Αυτά τα εκ της γλυκόζης προερχόμενα Τ.Π.Γ. προφανώς δημιουργούνται από δεσμούς σθένους πρωτεϊνικών μορίων και καταλήγουν σε δύο τύπους προϊόντων: α) τις πυρόλες και β) τις ημιδαζόλες<sup>7</sup>.

**Παθολογικές συνέπειες των Τ.Π.Γ. (τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης)**

Ένας αριθμός αυτών των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης σχηματίζει δεσμούς σθένους με παρακείμενες αμινοομάδες άλλων πρωτεϊνών και νουκλεοτιδίων. Ο σχηματισμός αυτών των δεσμών σθένους συμβάλλει στην ιστική καταστρο-

φή με πολλούς τρόπους συμπεριλαμβανομένων των επιδράσεων στις πρωτεΐνες της μεσοκυτταρίου ουσίας, σε ειδικούς κυτταρικούς υποδοχείς ή σε νουκλεϊνικά οξέα και νουκλεοπρωτεΐνες.

**Συνέπειες των δεσμών σθένους με τις πρωτεΐνες της μεσοκυτταρίου ουσίας**

- Μη αναστρέψιμη παγίδευση των πρωτεϊνών του πλάσματος (κυρίως LDL, IgM, IgG και αλβουμινών) που οδηγεί σε προοδευτική στένωση του αγγειακού αυλού και δημιουργεί την βάση του αθηρώματος<sup>10,11</sup>.

- Ελάττωση της δυνατότητας για ενζυματική αποδόμηση της βασικής μεμβράνης σφαιρόμενη ακριβώς στους δεσμούς σθένους μεταξύ των συστατικών της (κυττάρων της) και της γλυκόζης.

- Σχηματισμός ελεύθερων ριζών O<sub>2</sub> από την αποδόμηση των Τ.Π.Γ. που δημιουργεί ιστική καταστροφή.

- Επέμβαση στις ακριβείς γεωμετρικές σχέσεις μεταξύ των στοιχείων της βασικής μεμβράνης όπως τύπου IV κολλαγόνο, λαμινίνη, θειικές πρωτεογλυκάνες και εντακτίνη με αποτέλεσμα την αύξηση του μεγέθους των πόρων μεταξύ των μορίων, η οποία επιτρέπει την διαφυγή των πρωτεϊνών του πλάσματος προς το τοίχωμα των αγγείων<sup>12</sup>.

- Ελάττωση της δεσμευτικής συγγένειας προς τις ρυθμιζουσες την ανάπτυξη θειικές πρωτεογλυκάνες με αποτέλεσμα την αντιρροπιστική αύξηση των κυττάρων της βασικής μεμβράνης των αγγείων.

**Επιδράσεις στους κυτταρικούς υποδοχείς**

Όπως φαίνεται στον πίνακα που ακολουθεί η σύνδεση των Τ.Π.Γ. με τους ειδικούς ελί των μακροφύγων υποδοχείς οδηγεί σε απελευθέρωση μονοκινών όπως ο TNF (παράγων νεκρώσεως των όγκων), η IL-1 (ιντερλευκίνη 1), IGF-1 (αυξητικός παράγων-1), PDGF (αυξητικός παράγων προερχόμενος εκ των αιμοπεταλίων) και οι οποίοι δρουν αφενός ελί των μετασχηματικών κυττάρων απελευθερώνοντας κολλαγενάση και αφετέρου ελί των ενδοθηλιακών κυττάρων προς παραγωγή περαιτέρω μονοκινών<sup>13</sup>. Κατ' αυτό τον τρόπο διεγείρεται η ηξημένη σύνθεση της μεσοκυτταρίου ουσίας, η υπερτοφία/υπερπλασία του ενδοθηλίου και δημιουργούνται προληπτικές μεταβολές στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων.

**Ενδοκυττάριοι δεσμοί σθένους μετά των νοκλεοϊνικών οξέων (πυρηνικών)**

Αυτοί επιδρούν τόσο στα προκαρυωτικά κύτταρα και δημιουργούν μεταλλάξεις και αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων όσο και στα ευκαρυωτικά κύτταρα κυρίως στα ενδοθηλιακά και στα λεμφοκύτταρα όπου αυξάνουν την διάσπαση (break) της απλής έλικας και την διαδικασία επαγόρθωσης του DNA. Επίσης ελαττώνουν την σύνδεση της μεταφραστικής πρωτεΐνης.

**Σχέση σχηματισμού Τ.Π.Γ. προς άλλους παθογενετικούς παράγοντες**

**Υπέρταση:** η ηυξημένη ενδοαγγειακή πίεση κατά την υπέρταση φαίνεται ότι αυξάνει την διαρροή πρωτεϊνών του πλάσματος προς τον μεσοκυττάριο χώρο. Έτσι από την μία επιταχύνεται η συσσώρευση Τ.Π.Γ. στην μεσοκυττάρια ουσία των αγγείων και από την άλλη διεγείρεται η παραγωγή παραγόντων αναπτύξεως από τα κύτταρα που διαθέτουν υποδοχείς για τα Τ.Π.Γ.

**Αναστολές της Αλδοζο-Ρεκτονδάσης (αναγωγής) (AAR):** Αυτοί μπορούν να ελαττώσουν την αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας που δύνάται με μικρής διάρκειας ΣΔ και έτσι να εμποδίσουν την διαφυγή πρωτεϊνών και την επαπόθεση Πρωϊμων Προϊόντων Γλυκοζυλίωσης (Π.Π.Γ.). Πρόσφατες έρευνες δείχνουν επίσης ότι αναστέλλουν απ' ευθείας τον υπερβολικό σχηματισμό των Π.Π.Γ. (Πρωϊμων προϊόντων γλυκοζυλίωσης) των εκ της φρουκτόζης προερχομένων σε ιστούς με ηυξημένη δραστηριότητα της οδού της πολυόλης.

**Υπερπηκτικότητα και συνύθροιση αιμοπεταλίων:** Σε θρομβογενετικές ανωμαλίες του Σ.Δ. περιλαμβάνουν μια πιθανή αύξηση δραστηριότητας του πηκτικού καταρράκτη, αύξηση συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και ηλαττωμένη ινωδόλυση<sup>14</sup>. Προφανώς αυτά οφείλονται στον υπερβολικό σχηματισμό Τ.Π.Γ. και την υπ' αυτών διέγερση παραγωγής μονοκινών από τα μακροφάγα όπως η IL-1 και ο TNF. Οι μονοκίνες αυτές ερεθίζουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα προς παραγωγή μιας προπηκτικής ουσίας και προς σύνθεση ενός ανασταλτού του ενεργοποιητού του πλασμινογόνου.

Οι μεταβολές αυτές οδηγούν σε γένεση θρομβίνης και ενεργοποιημένου παράγοντος Χα που διεγείρει την απελευθέρωση PDGF και οδηγεί σε υπερτροφία/υπερπλασία του διαβητικού αγγειακού τοιχώματος. Επίσης τα Τ.Π.Γ. προκαλούν ελάττωση της θρομβομοντουλίνης και αύξηση της συγκέντρωσης των αιμοπεταλίων.

**Δυσλιποπρωτεϊναιμία:** Οι LDL άσχετα προς την πυκνότητα τους στο πλάσμα εναποτίθεται επί της Τ.Π.Γ. που βρίσκονται στο κολλαγόνο του αγγειακού τοιχώματος και δρουν αφ' ενός σαν πυρήνας για περαιτέρω σχηματισμό Τ.Π.Γ. και αφ' ετέρου διεγείρουν την έκκριση παραγόντων αναπτύξεως από τα μακροφάγα με ειδικούς υποδοχείς για τα Τ.Π.Γ. Τέλος τα Τ.Π.Γ. ενομήνα και της LDL καταλύουν τον σχηματισμό ελευθέρων τοξικών ριζών O<sub>2</sub> και επιδεινώνουν τον αγγειακό τραυματισμό.

**Φαρμακευτική τροποποίηση των αντιδράσεων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης**

Η HCL-αμινογουανιδίνη ένα παράγωγο της πυρηνοφιλικής υδραλαζίνης μπλοκάρει εκλεκτικά τις καρβονυλομάδες πάνω στα Α.Π.Γ. (αρχικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης). In vitro η αμινογουανιδίνη αναστέλλει επίσης τον σχηματισμό Τ.Π.Γ. και μπλοκάρει τους δεσμούς σθένους μεταξύ αυτών και των πρωτεϊνών της μεσοκυττάριας ουσίας καθώς και τους δεσμούς προς το κολλαγόνο. In vivo τα αποτελέσματα της μελετήθηκαν σε ποντίκια όπου μετά χορήγηση 16 εβδομ. το περιεχόμενο της μεσοκυττάριας ουσίας της αορτής και των νεφρών τους σε Τ.Π.Γ. ήταν σχεδόν φυσιολογικό σε αντίθεση με τα μη θεραπευθέντα ποντίκια όπου η συγκέντρωση των Τ.Π.Γ. ήταν 4 φορές μεγαλύτερη. Οι θεραπευτικές δυνατότητες της αμινογουανιδίνης μελετώνται ακόμη σε ζώα και κυτταρικές καλλιέργειες ενώ η φαρμακοκίνητική και η δινητική τοξικότητά της καθορίζονται σε ανθρώπινες μελέτες.

Πολύ ωραία, κατάφερε η κ. Γεωργαλά, να μας συμπτήξει σ' αυτόν τον πολύ μικρό χρόνο, αυτό το τεράστιο θέμα και θα πρέπει πάλι και εγώ σε μια προσπάθεια συνοψισμού, να πω ότι τελικά, τρεις βασικές, διαταραχές, σε τρεις θεμελιώδεις μεταβολικούς δρόμους, όπως είναι ο κύκλος της σορβιτόλης, τα προϊόντα της διάσπασής της, και η μη ενζυματική γλυκοζυλίωση είναι οι κύριοι βιοχημικοί φορείς, οι οποίοι θα οδηγήσουν τελικά στην διαμόρφωση της μικροαγγειοπάθειας. Μη ξεχνάμε ότι η διέγερση της αυτοφωσφορυλίωσης και η δημιουργία φωσφατιδύλιο-ινσοσιτόλης στοιχειοθετούν τον βασικό μηχανισμό με τον οποίο λειτουργεί ο υποδοχέας της ινσουλίνης. Η ινσουλίνη μετά την σύνδεσή της με την εξωκυττάρια αλυσίδα και την αυτοφωσφορυλίωση της ενδοκυττάριας γλυσίδας λειτουργεί ακριβώς με μεταφορά ενέργειας στο GLUT-4 και σχηματισμό των DAG και επομένως η ινσουλίνη δράση

ούτως ή άλλως βασίζεται στην ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C μια και αυτή είναι η σιδηροδρομική μηχανή η οποία θα σύρει τα βαγόνια των γλυκοζομεταφορέων και θα ευνοήσει έτσι την ενδοκυττάρια μεταφορά γλυκόζης. Επίσης οι γλυκερόλες είναι αυτές οι οποίες εξυπηρετούν ενεργειακά τον LDL υποδοχέα και επομένως η ενδοκυττάρια μεταφορά των χαμηλής πυκνότητας γλυκοπρωτεϊνών θα γίνει με τον ίδιο μηχανισμό. Άρα βλέπουμε λοιπόν ότι αυτός ο κριτικός μηχανισμός της ενδοκυττάριας μετάδοσης είναι τελικά που βλέπεται και οδηγεί τόσο σε βλάβες της βασικής μεμβράνης, όσο και στην εκδήλωση των αιμορρολογικών διαταραχών και αυτών της διαπερατότητας της μεμβράνης.

Να περάσουμε τώρα στο τελευταίο κομμάτι, θα μας το αναπτύξει η κ. Βαφειάδου, και θα μας δώσει μια άλλη οπτική γωνία για τη βλάβη της μικροαγγειακής λειτουργίας.

### Βιβλιογραφία

1. Greene DA, Lattimer SA, Sima AA. Sorbitol, phosphoinositides and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1987; 316: 599-606.
2. Williamson IR, Change K, Ostrow E, et al. Sorbitol-induced increases in vascular albumin clearance are prevented by pyruvate but not by myo-inositol. *Diabetes* 1989; 38 (Suppl 2): 94A.
3. Winegrad AL. Does a common mechanism induce the diverse complications of diabetes? *Diabetes* 1987; 36: 396-406.
4. Lee TS, Salzman KA, Ohashi H, King GL. Activation of protein kinase C by elevation of glucose concentration. Proposal for a mechanism in the development of diabetic vascular complications. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 5141-5.
5. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Non-enzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med* 1984; 101: 527-537.
6. Gilbert P, Mombasse JC, Naquiari FX, Bavel JP. Glycation of proteins as a source of superoxide. *Diabetes Metab* 1988; 14: 25-30.
7. Hicks M, DeBjorge L, Yue DK, Reeve TS. Catalysis of lipid peroxidation by glucose and glycosylated collagen. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 151: 649-655.
8. Chouq JCT, Ulrich PC, Bucala R, Cerami A. Detection of an advanced glycosylation product bound to protein in situ. *J Biol Chem* 1985; 260: 7970-7974.
9. Braines JW, Mautner VM, eds. *The NIH Conference on the Maillard Reaction in Aging, Diabetes and Nutrition*. New York: Alan R. Liss 1989.
10. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Non-enzymatic glycosylation product on collagen covalently trap low density lipoprotein. *Diabetes* 1988; 34: 938-941.
11. Michael AF, Brown DM. Increased concentrations of albumin in kidney basement membranes in diabetes mellitus. *Diabetes* 1981; 30: 843-846.
12. Tansio H, Reger LA, Frucht LT. Decreased interaction of fibronectin, type IV collagen and heparin due to non-enzymatic glycosylation. Implications to diabetes mellitus. *Biochemistry* 1987; 26: 1014-1020.
13. Vlassara H, Brownlee M, Monogue K, et al. Cachectin/TNF and IL-1 induced by glucose-modified proteins; role in normal tissue remodelling. *Science* 1988; 240: 1546-8.
14. Brownlee M, Cerami A. The biochemistry of the complications of diabetes mellitus. *Annu Rev Biochem* 1981; 50: 385-432.

### Ρύθμιση της μικροαγγειακής λειτουργίας

#### Ξ. Βαφειάδου

Έξομα Ηρώδης, αγαπητοί συνάδελφοι, η αιματική ροή διαμέσου της μικροκυκλοφορίας, ρυθμίζεται φυσιολογικά με μεγάλη ακρίβεια με την βοήθεια πρώτον κεντρικών νευρικών μηχανισμών, δεύτερον τοπικών αντανάκλαστικών, τρίτον κυκλοφορούντων μεσολαβητών και τέταρτον τοπικά παραγομένων αγγειοδραστικών ουσιών. Γενικώς οι μηχανισμοί οι οποίοι ελέγχουν την μικροκυκλοφορία διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες. Στην πρώτη ανήκει το κεντρικό νευρικό σύστημα και τα τοπικά αντανάκλαστικά και γνωρίζουμε ότι ο βαθμός στον οποίο η μικροκυκλοφορία ενός ιστού υπόκειται σε κεντρικό νευρικό έλεγχο εξαρτάται από τις μεταβολικές του ανάγκες και από την ικανότητά του να ανέχεται κυκλοφορική στέρηση. Στην δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνονται χημικοί παράγοντες οι οποίοι, είτε μεταφέρονται με την κυκλοφορία, είτε παράγονται τοπικά, και εδώ ανήκουν, ο ενδοθηλιακός αγγειοδραστικός παράγων, η ενδοθηλίνη και η προστακυκλίνη.

Για τους παράγοντες αυτούς βρέθηκε ότι υπάρχουν υποδοχείς τόσο στα ενδοθηλιακά κύτταρα όσο και στις λείες μυικές ίνες του τοιχώματος των τριχοειδών, και υπάρχουν υποδοχείς τόσο για πεπτιδικές, όσο και για μη πεπτιδικές ουσίες. Πρέπει να σταθούμε για λίγο στους ενδογενείς παράγοντες και να συζητήσουμε το ρόλο της ενδοθηλίνης και το περιθηλιακών κυττάρων στον επιτορμιαστικό μηχανισμό ελέγχου της μικροκυκλοφορίας.

Είναι γνωστό ότι στο ενδοθήλιο του τριχοειδούς αγγείου υπάρχουν δύο τύποι κυττάρων, τα



ενδοθηλιακά και τα περιθηλιακά κύτταρα τα οποία βρίσκονται σε αναλογία 1:1 σε φυσιολογικά άτομα. Ο ρόλος των ενδοθηλιακών κυττάρων ήταν γνωστός από πολλά χρόνια, ενώ ο ρόλος των περιθηλιακών κυττάρων παρέμενε αινιγματικός μέχρις ότου απομονώθηκε η ενδοθηλίνη. Η ενδοθηλίνη είναι πεπτιδίο το οποίο παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα ενώ οι υποδοχείς της βρέθηκαν στα περιθηλιακά κύτταρα. Με την δράση της ενδοθηλίνης τα περιθηλιακά κύτταρα ενεργοποιούν τον μεταμορφωτικό αυξητικό παράγοντα (T.G.F.) και μέσω αυτού αποκτούν δράση παρόμοια με των λείων μυϊκών ινών και έτσι ρυθμίζουν τον τόνο των αγγείων. Για να επιτευχθεί όμως η δράση των περιθηλιακών κυττάρων θα πρέπει αυτά να βρίσκονται σε πολύ στενή συνάφεια με τα ενδοθηλιακά κύτταρα, και αυτό βεβαίως συμβαίνει στα φυσιολογικά άτομα. Στα διαβητικά άτομα στα οποία έχει εγκατασταθεί πλέον η μικροαγγειακή βλάβη, η πάχυνση της βασικής μεμβράνης του τριχοειδούς συντελεί στην ρήξη της στενής αυτής συνάφειας μεταξύ ενδοθηλιακών και περιθηλιακών κυττάρων με αποτέλεσμα να έχουμε πια, λειτουργική δυσλειτουργία των περιθηλιακών κυττάρων<sup>1</sup>.

Αιμοδυναμικές διαταραχές συνοδεύουν και προϋπάρχουν της φυσικής ιστορίας της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας και μπορούν να συμβάλουν στην παθογένεσή της. Πρώιμες αιμοδυναμικές διαταραχές περιλαμβάνουν αυξημένη αιματική ροή στο δέρμα, τον αμφιβληστροειδή και τους νεφρούς. Αυτό διαπιστώθηκε με μετρήσεις που έγιναν σε τριχοειδή του δέρματος τα οποία είναι προσιτά σε μεθόδους μετρήσεως<sup>2,11</sup>. Η αυξημένη αιματική ροή οφείλεται προφανώς σε αυξημένο μεταβολισμό και ανάγκη αυξημένης αποβολής θερμότητας σε ασθενείς με μη ρυθμιζόμενο διαβήτη. Οι ανωμαλίες αυτές συμβαίνουν πάρα πολύ νωρίς στο ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη και μάλιστα έχουν αναφερθεί ότι συμβαίνουν στον πρώτο κιόλας χρόνο μετά την εμφάνιση της νόσου και πριν ακόμη να υπάρξει απόδειξη για δομικές μικροαγγειακές βλάβες. Όσο αφορά τον μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη, δεν μπορούμε να προσδιορίσουμε ποιές είναι οι πρώιμες αιμοδυναμικές ανωμαλίες γιατί δεν γνωρίζουμε τη διάρκεια της νόσου πριν από την διαπίστασή της<sup>4,5,6</sup>. Οι αιμοδυναμικές διαταραχές συχνά επιδεινώνονται κατά την διάρκεια της ήβης και της εγκυμοσύνης παράλληλα με την τάση της μικροαγγειοπάθειας για επιδείνωση. Θα αναφερθώ λίγο στην ήβη, γιατί στην εγκυμοσύνη

αναφέρθηκε προηγούμενος συνάδελφος. Είναι γνωστό ότι πριν την εφηβεία οι μικροαγγειακές επιπλοκές είναι πάρα πολύ σπάνιες, ενώ η εμφάνιση αμφιβληστροειδοπάθειας είναι πολύ συχνή στα επόμενα αμέσως μετά την ήβη χρόνια. Αυτό αποδόθηκε στις ορμόνες του φύλου και στους αυξητικούς παράγοντες οι οποίοι φαίνεται ότι επηρεάζουν την δραστηριότητα της οδού της πολυόλης. Την ίδια επιδείνωση των αιμοδυναμικών διαταραχών μπορεί να προκαλέσει και η χρήση αντισυληπτικών δισκίων από διαβητικές γυναίκες<sup>7,8</sup>.

Θα αναφερθώ παρακάτω στις συνέπειες που έχει η εγκατάσταση της μικροαγγειοπάθειας. Γνωρίζουμε ότι κατά την διάρκεια της άσκησης παρατηρείται αύξηση της αρτηριακής πίεσης τόσο στα φυσιολογικά όσο και στα διαβητικά άτομα. Η αύξηση αυτή της ΑΠ στα διαβητικά άτομα συνοδεύεται από αύξηση και της τριχοειδικής πίεσης, γεγονός που δεν συμβαίνει σε φυσιολογικά άτομα και αυτό οφείλεται σε απώλεια του μηχανισμού αυτορρυθμίσσης της μικροκυκλοφορίας<sup>13</sup>. Όπως η μικροαγγειοπάθεια έτσι και οι αιμοδυναμικές διαταραχές γενικώς σχετίζονται με την διάρκεια της κύριας νόσου και με τον βαθμό της υπεργλυκαιμίας. Είναι γνωστό ότι όσο αυξάνει η διάρκεια της νόσου, τόσο μεγαλύτερη είναι και η πιθανότητα εμφάνισης της επιπλοκής της μικροαγγειοπάθειας. Δεν υπάρχει όμως απόλυτη συσχέτιση ανάμεσα στην εμφάνιση των μικροαγγειακών επιπλοκών και του γλυκαιμικού ελέγχου. Και αυτό μπορεί να αποδοθεί σε πολλούς παράγοντες οι οποίοι όμως δεν είναι ξεκαθαρισμένοι ακόμη. Πιστεύεται ότι εκτός των παραγόντων που ανέφερε ο κος Ευθυμιάδης καθοριστικό ρόλο για την εμφάνιση των χρόνιων επιπλοκών παίζουν κάποιοι αδιευκρίνιστοι προς τα παρόν ιδιοσυστατικοί παράγοντες διότι βρέθηκαν άτομα τα οποία είχαν ινσουλινο-εξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη επί 40 χρόνια, χωρίς να εμφανίζουν καμία από τις χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη οι οποίες οφείλονται στην μικροαγγειοπάθεια. Στα πρώιμα στάδια της νόσου οι αιματικές διαταραχές μπορεί να είναι αναστρέψιμες μ' ένα αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο, αργότερα όμως οι διαταραχές αυτές καθίστανται μη αναστρέψιμες.

Η εφαρμογή αυστηρού γλυκαιμικού ελέγχου, μετά την εγκατάσταση της μικροαγγειοπάθειας μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της ιστικής παροχής η οποία μαζί με την ανεπάρκεια του αυτορρυθμιστικού μηχανισμού της τριχοειδικής ροής μπορεί να οδηγήσει σε οξεία επιδείνωση της μι-

κροαγγειακής νόσου. Αυτό ονομάστηκε φαινόμενο της επανεισόδου. Είναι γνωστό ότι σε διαβητικούς στους οποίους ο σακχαρώδης διαβήτης χρονολογείται από μικρού και οι οποίοι έχουν εγκαταστήσει πια μικροαγγειακή βλάβη, μια μείωση των επιπέδων του σακχάρου του αίματος προς τα ευγλυκαιμικά επίπεδα, μπορεί να προκαλέσει οξεία επιδεινωση της μικροαγγειοπάθειας. Ξέρουμε ότι η μείωση των επιπέδων του σακχάρου του αίματος οδηγεί σε μεταβολές του όγκου του πλάσματος οι οποίες ενεργοποιούν το αυτόνομο νευρικό σύστημα έτσι ώστε να διατηρηθεί η αιματική ροή σταθερά και αυτό επιτυγχάνεται με την αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης σε άτομα με εγκατεστημένη μικροαγγειοπάθεια μεταβιβάζεται και μέσα στα τριχοειδή με αποτελέσματα να επιδεινώνεται η μικροαγγειακή βλάβη.

Όπως αναφέρθηκε και από προηγούμενους αναγνώστες, οι παράγοντες οι οποίοι συμβάλλουν στην παθογένεση της μικροαγγειοπάθειας είναι πάρα πολλοί. Όλοι αυτοί έχουν συμπεριληφθεί στην αιμοδυναμική υπόθεση η οποία μας δείχνει την αλληλουχία των γεγονότων που καταλήγει τελικά στην εμφάνιση της μικροαγγειοπάθειας. Στα πρώιμα στάδια της νόσου έχει παρατηρηθεί ότι η πίεση πριν από τα τριχοειδή είναι μειωμένη, ενώ αντίθετως η ροή μέσα στα τριχοειδή είναι αυξημένη. Η αυξημένη αυτή τριχοειδική ροή μαζί με την αδυναμία των ερυθρών αιμοσφαιρίων να μεταβάλλουν σχήμα, λειτουργούν σαν ερεθίσματα στα ενδοθηλιακά κύτταρα τα οποία παράγουν και αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες και συστατικά της βασικής μεμβράνης. Έτσι αφενός έχουμε αγγειοδιαστολή, αφετέρου έχουμε πάχυνση της βασικής μεμβράνης του τριχοειδούς<sup>15,16</sup>.

Η πάχυνση αυτή οδηγεί σε μεταβολές των φυσιολογικών ιδιοτήτων της, με αποτέλεσμα να έχουμε την αυξημένη διαπερατότητα του τριχοειδούς. Σε μεταγενέστερα στάδια και εφόσον η σοβαρότητα της μικροαγγειοπάθειας είναι μεγαλύτερη, εκτός από την πάχυνση της βασικής μεμβράνης, παρατηρείται πλέον καταστροφή των περιθηλιακών κυττάρων με αποτέλεσμα να χάνεται τελείως ο αυτορρυθμιστικός μηχανισμός ελέγχου της μικροκυκλοφορίας, καταστρέφονται δε και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, με αποτέλεσμα να αποκαλύπτεται ο χιτώνας του τριχοειδούς που βρίσκεται κάτω από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και έτσι να αυξάνει η συγκόλληση των αιμοπεταλίων με αποτέλεσμα να έχουμε σχηματισμό μικροθρόμ-

βων και απόφραξη τελικά του τριχοειδούς<sup>17</sup>. Νομίζω, ότι βασικό είναι να γνωρίζουμε πια, από πρακτική άποψη σε ποιά σημεία αυτής της αιμοδυναμικής υπόθεσης μπορούμε να επέμβουμε ώστε να ανακόψουμε την πορεία της μικροαγγειακής νόσου. Ξέρουμε ότι η αρτηριακή υπέρταση, σίγουρα επιδεινώνει την μικροαγγειοπάθεια. Επομένως, ένα βασικό μέλημα είναι να ρυθμίζουμε την αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και ιδιοπαθή υπέρταση<sup>18</sup>. Ακόμη χρησιμοποιήθηκαν πάρα πολλά φάρμακα, μεταξύ των οποίων οι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες για την αποφυγή σχηματισμού θρόμβων και της απόφραξης των τριχοειδών αγγείων. Γίνονται και βρίσκονται σε εξέλιξη κάποιες μελέτες για την χρήση του αναστολέα της αναγωγής της αλδόξης, ακόμη δεν έχουμε αποτελέσματα, αλλά από πειραματικές μελέτες που έγιναν σε πειραματόζωα, βρέθηκε ότι για να έχει κάποιο αποτέλεσμα θετικό στην εξέλιξη της μικροαγγειοπάθειας, πρέπει να χορηγείται από τα πρώτα στάδια της νόσου, συστηματικά. Ακόμη πιστεύουμε ότι και οι αυξητικοί παράγοντες και κυρίως ο ινσουλινοτρόπος αυξητικός παράγων επιδεινώνει την μικροαγγειοπάθεια, γιατί και προτάθηκε η χρησιμοποίηση των αναλόγων μακράς δράσεως της σωματοστατίνης για την πρόληψη της μικροαγγειοπάθειας. Βεβαίως, ο παράγων αυτός ενώ μειώνει τα επίπεδα των αυξητικών παραγόντων και της αυξητικής ορμόνης, τελικά δεν βρέθηκε να έχει θετική επίδραση στην εξέλιξη της μικροαγγειοπάθειας.

Αυτή τη στιγμή η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης είναι η μόνη στρατηγική που αποδεδειγμένα καθυστερεί την εμφάνιση των κλινικών επιπλοκών του διαβήτη και κυρίως της νεφροπάθειας.

Στο μέλλον ίσως υπάρχουν μέθοδοι που θα μας βοηθούν να διαγιγνώσουμε τις διαταραχές της μικροαγγειακής κυκλοφορίας πριν από την εμφάνιση της κλινικής μικροαγγειοπάθειας και να επεμβαίνουμε σε στάδια όπου η θεραπεία θα μπορεί να ανακόψει την περαιτέρω εξέλιξη.

## Βιβλιογραφία

1. Takahashi K, Brooks R, Kanses et al. Production of endothelin by cultured bovine retinal endothelial cells and presence of endothelin receptors on associated pericytes. *Diabetes* 1989; 38: 1200-2.
2. Henniksen O. Local nervous mechanism in regulation of blood flow in human subcutaneous tissue. *Acta Physiol* 1976; 97: 385-91.

3. Gundersen HG. Peripheral blood flow and metabolic control in juvenile diabetes. *Diabetologia* 1974; 10.
4. Tynms OJ, Tooke JE. The effect of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) on microvascular blood flow in diabetes mellitus. *Int J Microcirc Clin Exp* 1988; 7: 347-56.
5. Tooke JE, Lens P-E, Ostergren J, Fagrell B. Skin microvascular autoregulatory responses in Type I diabetes: the influence of duration and control. *Int J Microcirc Clin Exp* 1985; 4: 249-56.
6. Kobbeh AM, Lwaid V, Fuvemo T. Impaired vascular reactivity during the first 2 years of diabetes mellitus after initial restoration. *Acta universitatis uppsalienensis, Doctoral Thesis* 1988.
7. Williamson JR, Chang K, Tilton RG, Kilo C. Sex steroid modulation of vascular leakage and collagen metabolism in diabetic rats. *Pediatr Adolesc Endocr* 1988; 17: 12-17.
8. Shore AC, Price KS, Tipp JH, Tooke JE. Impaired microvascular hyperaemia in children with diabetes mellitus (abstract). *Clin Sci* 1989; 76(Suppl 20): 15P.
9. Tooke JE, Ostergren J, Lens P-E, Fagrell B. Skin microvascular blood flow control in long duration diabetics with and without complications. *Diabetes Res* 1987; 5: 189-92.
10. Parving HH, Kasstrup H, Smidt UM, Andersen AR, Feldt-Rasmussen BF, Sandaul Christiansen J. Impaired autoregulation of glomerular filtration rate in Type I (insulin dependent) diabetic patients with nephropathy. *Diabetologia* 1984; 27: 248-552.
11. Harris Vagn Nielsen H, Henriksen O, Parving H-H, Lassen NJ. Impaired autoregulation of blood flow in skeletal muscle and subcutaneous tissue in long-term Type I (insulin-dependent) diabetic patients with microangiopathy. *Diabetologia* 1983; 25: 486-8.
12. Phelps RL, Sakol P, Metzger BE, et al. Changes in diabetic retinopathy during pregnancy: correlations with regulation of hyperglycaemia. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 1806-10.
13. Henriksen O. Effect of chronic sympathetic denervation upon local regulation of blood flow in human subcutaneous tissue. *Acta Physiol Scand* 1976; 97: 377-84.
14. Rayman G, Malik RA, Metcalfe J, et al. Relationship between impaired skin microvascular responses to injury and abnormal capillary morphology in the feet of Type I diabetics (abstract). *Diabetic Med* 1989; 6(suppl 1): 7.
15. Zatz R, Dunn R, Meyer TW, et al. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986; 77: 1925-30.
16. Renkin EM. Relation of capillary morphology to transport of fluid and large molecules: a review. *Acta Physiol Scand* 1979; 463: 81-91.
17. Junger M, Frey-Schewelin G, Bollinger J. Microvascular flow distribution and transepithelial diffusion at the forefoot in patients with peripheral ischaemia. *Int J Microcirc Clin Exp* 1989; 8: 3-24.

Με πολύ ενδεικτική αυτή εισήγηση της κ. Βαφειάδου η οποία μετέφερε ένα άλλο σημείο της μικροαγγειοπάθειας που είναι το αιμοδυναμικό στοιχείο κάτι που το γνωρίζουμε όλοι από την κλασσική διαβητική επιπλοκή της νεφροπάθειας, την απώλεια δηλαδή του τόνου των προτριχοειδικών σφικτήρων και την αδυναμία επομένως των τοπικών κυκλοφοριακών συστημάτων να αντιμετωπίσουν την φέρουσα της αρτηριακής πίεσης με αποτέλεσμα να επιδεινώνεται η ιστική μικροκυκλοφορία. Έτσι στο σημείο αυτό με την περιγραφή τόσο των αιτιολογικών παραγόντων, όσο των βιοχημικών δρόμων καθώς και των αιμοδυναμικών διαταραχών, πιστεύουμε ότι σας δώσαμε μια συνολική εικόνα για το τι είναι σήμερα το γνωστό στη διαβητική μικροαγγειοπάθεια και θα χαρούμε πολύ να ακούσουμε τις ερωτήσεις και απορίες σας.

**Κ. Μπακατσέλας:** Θα ήθελα να συγχαρώ όλο το πάνελ για την φοβερή προσπάθεια που έκανε για να μεταφέρει στους περισσότερους από μας, τα άγνωστα αυτά στοιχεία, για γεγονότα που συμβαίνουν σε κυτταρικό επίπεδο, θα ήθελα δε να κάνω την εξής παρατήρηση-σχόλιο. Ναι μεν αυτά συμβαίνουν σε κυτταρικό επίπεδο αλλά η συμμετοχή τους στην εμφάνιση των επιπλοκών στα διάφορα όργανα ίσως να μην είναι η ίδια. Π.χ. το ποσό συμμετέχει όλη αυτή η διεργασία στην εμφάνιση της διαβητικής νεφροπάθειας, συγκριτικά με της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας ίσως να είναι λίγο διαφορετικό, δηλαδή στην αμφιβληστροειδοπάθεια ίσως υπεισέρχονται και άλλοι παράγοντες που είναι ίσως πιο σημαντικοί που δεν υπάρχουν στο μάτι. Και η δεύτερη παρατήρηση είναι ότι σχεδόν οι ίδιοι κυτταρικοί μηχανισμοί-παραγοντες συμβαίνουν και στην πρόκληση της μικροαγγειοπάθειας μάλλον, και φαίνεται ότι όλη αυτή η ιστορία μας θυμίζει ένα γεγονός που λέγεται φλεγμονή. Δηλαδή όλη αυτή η διεργασία των κυττάρων με την παραγωγή των διαφόρων μονοκινών που οδηγεί τελικά στην μικροαγγειοπάθεια ίσως έχει μεγάλη σημασία.

**Ι. Γεώργιος:** Νομίζω, ότι δεν διαφωνούμε, μάλλον το είχαμε προαναφέρει σε κάποιο σημείο που δεν είχατε έρθει, ότι ο κάθε διαβητικός έχει την δική του μικροαγγειοπάθεια, και το κάθε όργανο την δική του επιπλοκή. Σαφώς οι παράγοντες όλοι δεν είναι οι ίδιοι, σαφώς σε κάθε αγγειακή περιοχή συμβαίνουν διαφορετικά πράγματα, και όπως είπα στην αρχή είναι πάρα πολύ δύσκολο αυτή την στιγμή να έχουμε ένα πλήρως μονταρι-

σιμένο μοντέλο βιοχημικό στο μυαλό μας, και αυτό εμποδίζεται από την ύπαρξη χρονίων πειραματικών μοντέλων, στα οποία να μπορούν να μελετηθούν όλες οι παράμετροι, κρατώντας σταθερές κάποιες, και αφήνοντας να δούμε τις υπόλοιπες. Δεν διαφωνούμε λοιπόν, συμφωνούμε ότι ακριβώς έτσι είναι.

**Ο κ. Καραμήτσος:** Μόνο μια παρατήρηση για τον κ. Ευθυμιάδη, ο οποίος δεν είναι διαβητολόγος. Υπό αυτήν την έννοια, συγχωρείται. Το πρωί που δεν ήσασταν ίσως, καταναλώσαμε αρκετή ώρα στο να εξηγήσουμε για ποιο λόγο η ινσουλίνη δεν προκαλεί αθηρωμάτωση και μιλάμε για την ινσουλίνη που χορηγείται εξωγενώς ως φάρμακο. Οι υπάρχουσες πληροφορίες για συσχετίσεις στατιστικές της υπερινσουλιναιμίας με αθηρωμάτωση, είναι συσχετίσεις που αφορούν απλά και μόνο σπινθηρογράμια, και η πιθανότερη εξήγηση γι' αυτό είναι ότι η υπερινσουλιναιμία είναι αποτέλεσμα της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης. Η αντίσταση είναι το κυρίαρχο και η υπερ-ινσουλιναιμία είναι επιφανόμενο το οποίο στην ουσία είναι υποδινσουλιναιμία, από την στιγμή που ο άρρωστος γι' αυτά τα επίπεδα ινσουλίνης δεν έχει ευγλυκαιμία αλλά έχει υπεργλυκαιμία. Επομένως, λέγεται πολλές φορές ότι η υπερινσουλιναιμία κάνει αθηρωμάτωση, λοιπόν θα βγει ένας δημοσιογράφος αύριο στην εφημερίδα και θα λέει ότι η ινσουλίνη κάνει κακό, και αυτό είναι πάρα πολύ λάθος, και δεν πρέπει να βγαίνει σαν μήνυμα από ένα τέτοιο συνέδριο. Αυτήν μόνο την παρατήρηση είχα.

**Ο κ. Ευθυμιάδης:** Πρώτα-πρώτα δεν ανέφερα ότι η εξωγενώς χορηγούμενη ινσουλίνη προκαλεί μικροαγγειοπάθεια ή αθηρογένεση. Είναι γνωστό αυτό κ. Καραμήτσο. Η ενδογενής ινσουλίνη στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, το τόνισα πάρα πολύ καλά, προκαλεί την περιφερική αντίσταση, εκεί αναφέρθηκα, όχι στην εξωγενώς χορηγούμενη ινσουλίνη.

**Ι. Γιώβος:** Θα προσθέσω, κάτι. Νομίζω ότι υπάρχει εδώ κάτι που αποτελεί την γεννεσιουργό αιτία αυτής της παραξήγησης αναφορικά με την αθηρογένεση. Είναι από πολλά χρόνια γνωστή η δράση της ινσουλίνης πάνω στην λιποπρωτεϊνική λιπάση. Και είναι επίσης γνωστό ότι υπάρχει μια αντίστροφη σχέση ανάμεσα στην δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και επομένως στον τοπικό μεταβολισμό των VLDL, επί παραπομπής

υπερινσουλιναιμίας. Δεν είναι όμως αυτό ένα γενικό φαινόμενο, αλλά είναι τοπικός αυτορρυθμιστικός μηχανισμός. Ίσως με την γνώση αυτή σαν αφετηρία κυκλοφορεί η εντύπωση ότι αυξημένα επίπεδα ενδογενούς ινσουλίνης στο αίμα θα προκαλέσουν αναστολή της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και συνεπώς επιδείνωση του μεταβολισμού των VLDL. Από εκεί ξεκινάει λοιπόν η παραξήγηση και όχι από την εξωγενή χορήγηση της ινσουλίνης.

**Από το ακροατήριο:** Στον διαβητικό τύπου (2) υπάρχει μια μειονεκτικότητα στην λιποπρωτεϊνική λιπάση που διορθώνεται με την επιπλέον χορήγηση ινσουλίνης. Και έτσι η αρρυθμιστοι διαβητικοί που έχουν και υπερλιπιδαιμία παρουσιάζουν ραγδαία βελτίωση των λιπιδίων τους, ιδιαίτερα σε VLDL λιποπρωτεΐνες και τριγλυκερίδια με την χορήγηση ινσουλίνης και την ρύθμιση του διαβήτη.

Από την άλλη πλευρά, με την ινσουλίνη, θα αυξηθεί πολύ το βάρος του ασθενούς που αν είναι 120% θα ανέβει στο 140%, θα έχει έτσι ανάγκη από περισσότερη ινσουλίνη, αλλά βάζοντας βάρος θα αυξηθεί και η αθηρωμάτωσή τους, επομένως ίσως η ινσουλίνη έμμεσα, να είναι αθηρογόνο.

**Ι. Γιώβος:** Εδώ, νομίζω, ότι θα πρέπει να προσέξουμε την ορολογία, θα αυξηθεί η αθηρωμάτωση, είναι όρος λίγο περίεργος, η αθηρωμάτωση δεν είναι κάτι που θα συμβεί μέσα σε μικρά χρονικά διαστήματα. Είναι μια διαχρονική μεταβολή. Είναι γνωστό, ότι στους διαβητικούς, υπάρχει πρόβλημα με τα τριγλυκερίδια. Οι περισσότεροι έχουν τύπου IV υπερλιποπρωτεϊναιμία. Αυτό το ξέρουμε. Επομένως, εάν θα υπάρξουν κάποιες μεταβολές στον μεταβολισμό των VLDL και των τριγλυκερίδιων, μπορούμε να τις διαπιστώσουμε, αλλά δεν μπορούμε να μιλήσουμε για αθηρωμάτωση εκτός κι αν ο ασθενής είναι αρρυθμιστος για πάρα πολλά χρόνια.

**Ν. Παπάζογλου:** Όλοι οι άνθρωποι είναι ίσοι, μερικοί είναι πιο ίσοι από τους άλλους. Όλα τα τραπέζια είναι ίσια, μερικά είναι λίγο διαφορετικά. Εγώ είμαι υποχρεωμένος να εκφράσω τον θαυμασμό μου για την γλαυρότητα και την λιτότητα με την οποία διεξήλθαν τα θέματα τους, μήδε που συντονιστές εξαιρετημένα, και να σας ευχαριστήσω ξανά.

Ευχαριστώ πάρα πολύ.