

## Επίδραση των διγουανιδών επί του επιπέδου του ινωδογόνου πλάσματος σε διαβητικούς αρρώστους

### Περίληψη

Ν. Παπάζογλου  
Γ. Σκαραγκάς  
Ε. Σκαραγκάς  
Χ. Μανές  
Ι. Κοντογιάννης  
Α. Λιούτας  
Ε. Γεωργακοπούλου

Εκτιμήσαμε την ινωδολυτική δράση των διγουανιδών σε διαβητικούς μετρώντας τα επίπεδα του ινωδογόνου πλάσματος προ, 30 και 60 ημέρες μετά τη χορήγησή τους. Σε 40 διαβητικούς (21 γυναίκες και 19 άνδρες) με υπερβάλλον βάρος από 20-76%, χορηγήσαμε 100 mg rhlenformin ημερησίως. Τα επίπεδα του ινωδογόνου κυμάνθηκαν από  $366.4 \pm 10.84$ ,  $315 \pm 7.65$  mg% προ, 30 και 60 ημέρες θεραπείας αντίστοιχα. Μετά την σημαντική μείωση των επιπέδων του ινωδογόνου στον πρώτο μήνα θεραπείας ( $p < 0.001$ ), τα επίπεδα αυτά επανήλθαν στα φυσιολογικά στην συνέχεια ( $p > 0.05$ ), χωρίς να παρατηρηθεί διαφορά μεταξύ γυναικών και ανδρών ( $p > 0.05$ ). Το ινωδολυτικό αποτέλεσμα των διγουανιδών δεν διαρκεί, μένει όμως να διενκρινισθεί αν είναι δυνατή η ενίσχυση ή η παράτασή του με συνδυασμένη χορήγηση και άλλων φαρμάκων όπως αναφέρεται στη βιβλιογραφία.

Είναι γνωστές οι σοβαρές αγγειακές βλάβες που αναπτύσσονται κατά την εξέλιξη του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ)<sup>1</sup>, ενώ είναι επίσης γνωστό ότι η αλλοίωση του τοιχώματος των αγγείων είναι ένας από τους σπουδαιότερους παράγοντες για την ανάπτυξη θρομβώσεων. Με βάση τα προηγούμενα η χρήση φαρμάκων, που επηρεάζουν ανασταλτικά τη δημιουργία θρόμβων δρώντων στον μηχανισμό ινωδόλυσης είναι πολύτιμη. Επειδή οι διγουανίδες που χρησιμοποιούνται μόνες ή σε συνδυασμό για την ρύθμιση του ΣΔ βρέθηκε ότι έχουν κάποια επίδραση στον ινωδολυτικό μηχανισμό θεωρήσαμε ότι η περαιτέρω διερεύνηση του θέματος και η απόκτηση ίδιας εμπειρίας ως προς την αποτελεσματικότητα και διάρκεια δράσης τους δεν στερείται σημασίας αφού μάλιστα η υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν είναι σημαντική. Αυτός υπήρξε ο στόχος της ανά χειράς μελέτης.

### Υλικό και μέθοδοι

Εκτιμήσαμε την ινωδολυτική δράση των διγουανιδών σε διαβητικούς παχύσαρκους μετρώντας τα επίπεδα του ινωδογόνου του πλάσματος πριν από τη χορήγηση 100 mg φαινφορμίνης και 30 και 60 ημέρες μετά. Η ομάδα ελέγχου περιελάμβανε

40 διαβητικούς με μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη (NIDDM) 21 άνδρες και 19 γυναίκες με υπερβάλλον βάρος 20-76% οι οποίοι ελάμβανον φαινορμίνη για πρώτη φορά. Ο προσδιορισμός του ινωδογόνου έγινε με την μέθοδο claus<sup>2</sup>.

### Αποτελέσματα

Τα επίπεδα του ινωδογόνου κυμάνθησαν από  $366,4 \pm 0,84$  mg% πριν από τη χορήγηση της φαινορμίνης και  $315 \pm 9,82$  mg% και  $385,62 \pm 7,65$  mg% μετά από 30 και 60 ημέρες θεραπείας αντίστοιχα όπως φαίνονται στον πίνακα 1. Το πρώτο μήνα θεραπείας δηλαδή υπήρξε μια σημαντική μείωση των επιπέδων του ινωδογόνου ( $p < 0,001$ ) ενώ τα επίπεδα αυτά επανήλθαν στη συνέχεια στα φυσιολογικά ( $p > 0,05$ ).

Πίνακας 1

Διαβητικοί	Ινωδογόνο		
	Προ	30 ημ.	60 ημ.
Ανδρες 19	$366,3 \pm 10,84$	$315,5 \pm 9,82$	$385,62 \pm 7,65$
40			
Γυναίκες 21		$p < 0,001$	$p > 0,05$

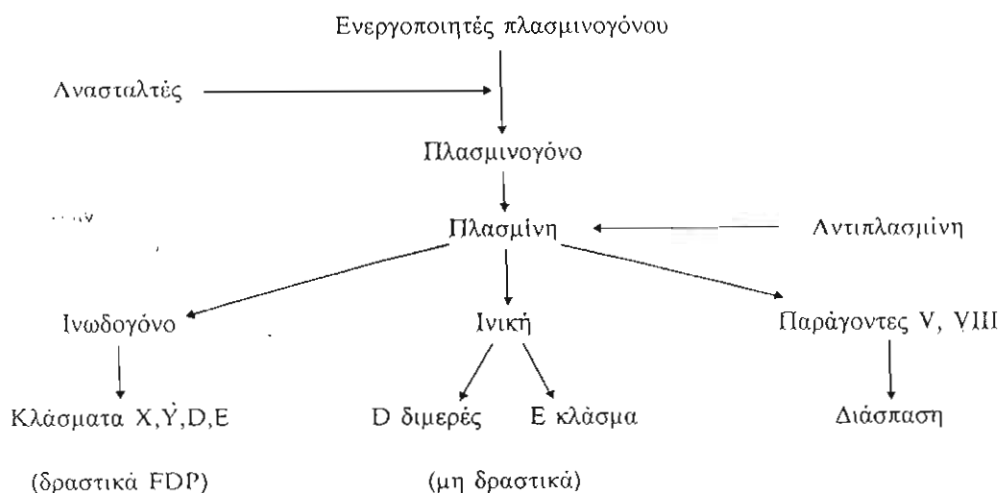
### Συζήτηση

Το ινωδογόνο του πλάσματος<sup>3</sup> αποτελεί μια πολύπλοκη γλυκοπρωτεΐνη με MB 340.000 που

αποτελείται από τρία ζεύγη ομόλογων πολυπεπτιδικών αλύσεων (Αα, Ββ, γ) που συγκρατούνται μεταξύ τους με αλληλάλληλους δισουλφιδικούς δεσμούς και αποτελεί πρωτεΐνη - στόχο τόσο του πηκτικού μηχανισμού όσο και της ινωδολύσης. Η λειτουργία του ινωδολυτικού συστήματος έγκειται στο να καταστρέφει τους ενδαγγειακούς θρόμβους από ινική όταν αυτοί παύουν να είναι χρήσιμοι για την αιμόσταση. Είχε περιγραφεί μείωση της ινωδολυτικής δραστηριότητας του πλάσματος σε αρρώστους με παράγοντες κινδύνου για αθηρωμάτωση όπως η παχυσαρκία<sup>4</sup>, η υπερλιπαιμία<sup>5</sup> και ο διαβήτης<sup>6,7,8</sup>.

Στο επίπεδο του αγγειακού επιθηλίου υπάρχει ένα ρυθμιστικό σύστημα για την ισορροπία της ινωδολυτικής δραστηριότητας (Σχ. 1). Η ρύθμιση της ινωδολυτικής δραστηριότητας γίνεται μέσω του ενεργοποιητού του ιστικού πλασμινογόνου (Tissue plasminogen activator, tPA) και του ανασταλτή του (Plasminogen Activator Inhibitor, PAI) από παράγοντες που ρυθμίζουν την σύνθεση και/ή την απελευθέρωσή τους από τους τόπους παραγωγής. Ο tPA είναι προϊόν των ενδοθηλιακών κυττάρων<sup>9</sup> ενώ ο PAI είναι προϊόν τόσο των ενδοθηλιακών<sup>10,11</sup> όσο και των ηπατικών κυττάρων<sup>12</sup>. Ο PAI αδρανοποιεί πολύ γρήγορα τον tPA παρεμβαίνοντας στην ενεργοποίηση του πλασμινογόνου σε πλασμίνη. Υπάρχει μια θετική συσχέτιση ανάμεσα στο δίκιτη βάρος, την ινσουλιναίμια και στο επίπεδο του PAI<sup>13</sup>. Υψηλά επίπεδα PAI ερμηνεύουν την μειωμένη ινωδολυτική δραστηριότητα.

Από την άλλη πλευρά οι διγουανίδες, φαινορμίνη και μετφορμίνη αποτελούν φάρμακα



Σχήμα 1

που έχουν την ανάγκη παρουσίας ινσουλίνης και η χρησιμοποίησή τους κυρίως συστήνεται για τους παχύσαρκους διαβητικούς. Ο τρόπος δράσης των διγουανιδών είναι πολύπλευρος<sup>14</sup>: αυξάνουν την ενδοκυττάρια γλυκόλυση με την οδό Emben-Meyerhof, αυξάνουν την χρησιμοποίηση της γλυκόζης με προαγωγή της ανιαερόβιας γλυκόλυσης, μειώνουν την γλυκονεογένεση, ελαττώνουν την απορρόφηση υδατανθράκων από τον εντερικό βλεννογόνο.

Ακόμη, αυξάνουν την ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης, αυξάνουν την πρόσληψη της ινσουλίνης στα κύτταρα και την κάθαρση της ινσουλίνης στο πλάσμα. Για να δράσουν οι διγουανίδες απαιτείται η παρουσία ενδογενούς ινσουλίνης, ενώ μειώνουν την όρεξη, ελαττώνουν το βάρος των παχύσαρκων διαβητικών και αυξάνουν τη λιπόλυση.

Επίσης, ανεξάρτητα από την υπογλυκαιμική τους δράση οι διγουανίδες ελαττώνουν τη συγγολητικότητα των αιμοπεταλίων και τα επίπεδα του ινωδογόνου του πλάσματος δράσεις που δεν είναι πλήρως διευκρινισμένες.

Το ινωδογόνο ήρθε πάλι στο προσκήνιο σαν ένας σημαντικός παράγων κινδύνου για το έμφραγμα του μυοκαρδίου στην προοπτική μελέτη των Stone και Thorp<sup>15</sup>, ενώ οι διγουανίδες με την επίδραση που έχουν στην αντίσταση των ιστών έναντι της ινσουλίνης και τον υπερινσουλιισμό θεωρούνται ότι συνεισφέρουν στη διόρθωση της μειωμένης ινωδολυτικής δραστηριότητας.

Έχει συζητηθεί ότι η εναπόθεση ινώδους στο αγγειακό τοίχωμα μπορεί να είναι ένας από τους πρωταρχικούς παράγοντες της βλάβης των ενδοθηλιακών κυττάρων που οδηγεί στη δημιουργία αθηρωματικών πλακών. Άρα μία μείωση της ινωδολυτικής δραστηριότητας είναι υποψήφια για τον ρόλο και της έναρξης και των όψιμων επιπλοκών της αθηρωμάτωσης<sup>16</sup>. Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις στοχεύουν στην ελάττωση του επιπέδου της ινσουλίνης με χορήγηση διγουανιδών με αποτέλεσμα τη μείωση του επιπέδου του PAI γιατί η ινσουλίνη φαίνεται ότι διεγείρει την σύνθεση του αναστολέα.

Η παρατηρηθείσα ινωδολυτική δράση δεν είναι ειδική για την φαινορμίνη γιατί και η μετφορμίνη είχε εντελώς ίδιες ιδιότητες και άλλες ουσίες και φάρμακα δρουν με τον ίδιο τρόπο αυξάνοντας την ινωδολυτική δραστηριότητα του πλάσματος με μηχανισμό που δεν είναι όμως καλά καθορισμένος. Έχουν δε χρησιμοποιηθεί και

θεραπευτικά μόνα τους ή σε συνδυασμό με διγουανίδες όπως είναι τα αναβολικά στεροειδή Ethylesterone<sup>17</sup> και Stanozo<sup>18</sup>.

Σήμερα με τη χρησιμοποίηση της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA η έρευνα επικεντρώνεται στην παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων tPA το οποίο σαν ο πιο ισχυρός ινωδολυτικός παράγοντας θα χρησιμοποιηθεί για ευρεία κλινική χρήση.

Η γνώση του ινωδολυτικού μηχανισμού και των παραγόντων που επιδρούν ιδίως στα αρχικά επίπεδα θα μας επιτρέψει να αναπτύξουμε κατάλληλη προληπτική και θεραπευτική στρατηγική στην αντιμετώπιση της αγγειακής νόσου του διαβήτη της οποίας και το κόστος και η θνησιμότητα είναι υψηλά. Ήδη από την μελέτη του Framingham φάνηκε ότι ο βαθμός θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο στους διαβητικούς ήταν σχεδόν 3 φορές υψηλότερος από ότι στο γενικό πληθυσμό<sup>1</sup>.

Το ινωδολυτικό αποτέλεσμα των διγουανιδών όπως φάνηκε και από τη μελέτη μας δεν διαρκεί<sup>19</sup>, όμως σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα μπορεί να δώσει μονιμότερα αποτελέσματα με δυνατότητα θεραπευτικής εφαρμογής.

## Summary

*Papazoglou N, Scarangas G, Scaranga E, Manes Chr., Kontogiannis J, Lioutas A., Georgacopoulou E. The effect of biguanides on the plasma fibrinogen of diabetic patients. Hellen Diabetol Chron 1989; 2: 159-162.*

Fibrinolytic action of biguanides was assessed in diabetics by measuring plasma fibrinogen levels before 30 and 60 days after biguanide administration. 100 mg/dl phenformin was given to 40 diabetics (21 women and 19 men) who were 20-76% over the ideal body weight. Their plasma fibrinogen levels were  $366.4 \pm 10.84$ ,  $315.5 \pm 9.82$  and  $385.62 \pm 7.65$  mg% before, 30 and 60 days after initiation of therapy.

Fibrinogen levels decreased significantly on the first month of PX ( $p < 0,001$ ) but then returned to normal ( $p > 0,05$ ) without any significant difference between male and females ( $p > 0,05$ ).

The influence of biguanides on fibrinogen does not last whether this effect can be increased or be prolonged by combining biguanides and other drugs, as it is reported in literature is not yet definite.

## Βιβλιογραφία

1. *Garcia et al.* Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population: Sixteen year follow-up study. *Diabetes* 1974; 23: 105-111.
2. *Clauss A.* Rapid physiological coagulation method in determination of Fibrinogen in Dacie J. V, Lewis S.M ed *Practical Haematology* Churchill Livingstone Publication 1986; 229-230.
3. *Doolittle RF.* Fibrinogen and fibrin. In Bloom AL and Thomas DP (eds). *Haemostasis and Thrombosis*. Edinburgh: Churchill Livingstone 1981; 163-191.
4. *Almer LO, Janzan L.* Low fibrinolytic activity in obesity. *Thromb. Res* 1975; 6: 171-175.
5. *Andersen P.* Hyperlipidaemia, reduced fibrinolysis and thromboembolism. *Acta Med Scand.* 1976; 200: 289-291.
6. *Almer LO, Nilsson IM.* Fibrinolytic activity and treatment of diabetes. *Lancet* 1974; 1, 1342.
7. *Sharma SS.* Platelet adhesiveness, plasma fibrinogen and fibrinolytic activity in juvenile onset and maturity onset diabetes mellitus. *J. Clin Path.* 1981; 34: 501-503.
8. *Almer I.O, Sundkrist G, Lilja B.* Fibrinolytic activity, autonomic neuropathy and circulation in diabetes mellitus. *Diabetes*, 1983; 32 suppl 2: 4-7.
9. *Rijken, Van Hinsbergh VWM, Sens EIIC.* Quantitation of tissue-type plasminogen activator in human endothelial cell cultures by use of an enzyme immunoassay. *Thrombosis Research* 1984; 33: 145.
10. *Emeis JJ, Van Hinsbergh BWM, Verheijen JII, Wijngaards G.* Inhibition of tissue-type plasminogen activator in conditioned medium from cultured human and porcine vascular endothelial cells *Biochem. Biophys. Res. Comm* 1983; 110: 393-398.
11. *Van Mourik JA, Lawrance DA, Loskutoff DJ.* Purification of an inhibitor of plasminogen activator (anti-activator) synthesized by endothelial cells *J. Biol. Chem.* 1984; 259: 14914-21.
12. *Sprengers ED, Princen HMG, Kooistra T, Van Hinsbergh V.W.M.* Inhibition of plasminogen activators by conditioned medium of human hepatocytes and hepatoma line Hep G2. *J. Lab. Clin. Med.* 1985; 105: 751-758.
13. *Vague P, Juhan-Vague I, Ailland M.F. et al.* Correlation between blood fibrinolytic activity, plasminogen activator inhibitor level, plasma insulin level and relative body weight in normal and obese subjects. *Metabolism*, 1986; 35: 250-253.
14. *Καραμήτσος Α.* Σακχαρώδης Διαβήτης, Θεοσ/νική Εκδόσεις Σιώκη 1987; 95-96.
15. *Stone MC, Thorp JM.* Plasma fibrinogen a major coronary risk factor. *Journal of the Royal College of Practitioners.* December 1985; 565-569.
16. *Badawi H, El-Sawy M, Mikhail M. et al.* Platelet, coagulation and fibrinolysis in diabetic and non-diabetic patients with quiescent coronary heart disease. *Angiology* 1970; 21: 11-19.
17. *Nilsson IM, Hedner V, Isaacson S.* Phenformin and ethyloestrenol in recurrent venous thrombosis. *Acta Med. Scand.* 1975; 198: 107-113.
18. *Sudhakaran Menon I.* Metformin and Stanazolol in blood fibrinolytic activity *Brit. Med J* 1971; 1: 289-290.
19. *Sirtori CR, Lovati MR Franceschini.* Management of lipid disorders and prevention of atherosclerosis with metformine in: *Diabetes and metformin a research and clinical update* Krans H.M. (ed), Royal Society of Medicine London 1985; 33-44.

Πρόσθετοι όροι  
Ινωδόλυση

Key words  
Inodolysis