

Φιμπρονεκτίνη πλάσματος και διαβητική νευροπάθεια

Περίληψη

Με σκοπό να μελετήσουμε τα επίπεδα της φιμπρονεκτίνης του πλάσματος στη διαβητική νευροπάθεια (ΔΝΕΥ), μετρήσαμε τα επίπεδα της (μέθοδος νεφελομετρίας) σε 30 διαβητικούς με ΔΝΕΥ (17Α, 13Γ), σε 75 διαβητικούς χωρίς διαβητική μικροαγγειοπάθεια (ΔΜΙΑ) (29Α, 46Γ) και σε 100 υγιείς (46Α, 54Γ). Η εκτίμηση της νευροπάθειας έγινε με κλινική και νευροφυσιολογική μελέτη των αισθητικών και κινητικών νεύρων. Τα αποτελέσματα ήταν 1) για την ομάδα των διαβητικών με ΔΝΕΥ $\bar{x} = 38,17 \pm 3,48$ SD, 2) για την ομάδα των διαβητικών χωρίς ΔΜΙΑ $\bar{x} = 31,13 \pm 3,53$ SD και 3) για την ομάδα των υγιών $\bar{x} = 31,67 \pm 4,80$ SD. Υπάρχει μία στατιστικώς σημαντική διαφορά $p < 0,001$ στα επίπεδα της φιμπρονεκτίνης του πλάσματος μεταξύ της ομάδας των διαβητικών με ΔΝΕΥ και των ομάδων των διαβητικών χωρίς ΔΜΙΑ και των υγιών ($t = 8,55$ για 85Vs30 και $t = 6,24$ για 100Vs30). Στους ασθενείς με ΔΝΕΥ τα επίπεδα της φιμπρονεκτίνης του πλάσματος είναι αυξημένα, αποτελούν ένα καλό δείκτη της ΔΜΙΑ και ως εκ των ιδιοτήτων του μορίου της φιμπρονεκτίνης και εκ του γεγονότος ότι αποτελεί βασικό συστατικό της βασικής αγγειακής μεμβράνης πιθανώς ενέχεται στην παθογένεια της ΔΜΙΑ.

Η παθογένεια της ΔΜΙΑ παρά την πρόοδο που έχει επιτευχθεί και παρά τις θεωρίες που έχουν προταθεί παραμένει ακόμη άγνωστη. Η φιμπρονεκτίνη είναι μία α_2 -γλυκοπρωτεΐνη με μεγάλο ΜΒ (450 KD) και βρίσκεται με δύο μορφές την διαλυτή ή πλασματική και την αδιάλυτη ή ιστική¹. Το μόριό της έχει μία ιδιαίτερη ιδιότητα να συνδέεται με ένα πλήθος ουσιών και κυττάρων και έτσι παρεμβαίνει σημαντικά στη λειτουργία των αιμοπεταλίων και των ερυθρών^{2,3}. Επίσης ρυθμίζει την αλληλεπίδραση των κυττάρων κατά μήκος της επαφής των κυτταρικών μεμβρανών και συμβάλλει στην αποκατάσταση του τραύματος⁴.

Αυξημένες ποσότητες φιμπρονεκτίνης έχουν βρεθεί στα τριχοειδικά τοιχώματα και στο μεσάγγειο των νεφρών διαβητικών ασθενών⁵, και σε άλλα αγγεία⁶.

Για την παθογένεια της ΔΝΕΥ ενοχοποιούνται βιοχημικοί και αγγειακοί μηχανισμοί. Όσον αφορά στους αγγειακούς μηχανισμούς αναφέρεται ιδιαίτερα η πρόταση του Fagerberg για την ΔΜΙΑ με την έννοια της βλάβης των *vasa nervorum*⁷. Πρόσφατα κερδίζει έδαφος

Γ. Σκαραγκάς
Ε. Ρεπαντά
Ι. Τσίπτσιος
Ν. Παπαζογλου
Δ. Χατσέρας
Ν. Γκότσης

Παθολογική Κλινική και
Αιματολογικό Εργαστήριο
Νοσοκομείου «Άγιος Παύλος»
Θεσσαλονίκη Φράγκων
Προπαιδευτική Παθολογική
Κλινική Δημοκριτείου
Πανεπιστημίου Θράκης

η θεωρία της μειωμένης ινωδόλυσης με αποτέλεσμα την εναπόθεση ινικής στο αγγειακό ενδοθήλιο^{8,9}. Η αγγειακή υπόθεση ενισχύεται και με άλλα ευρήματα όπως η ελάττωση της τάσης του οξυγόνου του νεύρου και της αιματικής ροής στον πειραματικό διαβήτη, ευρήματα που συνηγορούν στο ότι υπάρχει μεταβολή στο μικροπεριβάλλον του νεύρου¹⁰. Πρέπει λοιπόν εδώ να σημειωθεί ότι ο ρόλος της φμπρονεκτίνης στην αιμόσταση αναδεικνύεται από τις αλληλεπιδράσεις της με το ινώδες και από την παρουσία της στα αιμοπετάλια. Η φμπρονεκτίνη του πλάσματος εξάλλου δημιουργεί διασταυρούμενη αντίδραση με την ινική και τον παράγοντα XIIIa¹¹.

Στη μελέτη αυτή εξετάζουμε τα επίπεδα της φμπρονεκτίνης στον διαβήτη και τη σχέση της με τη ΔNEY.

Υλικό και Μέθοδοι

Μελετήθηκαν τα επίπεδα της πλασματικής φμπρονεκτίνης 1) σε 30 διαβητικούς με ΔNEY (17 άνδρες και 13 γυναίκες) ηλικίας 25-61 ετών ($\bar{x} = 48,50 \pm 10,23$ SD) από τους οποίους 14 ήταν IDDM (8A, 6Γ) και 16 ήταν NIDDM (9A, 7Γ). Η μέση διάρκεια νόσου ήταν $8,17 \pm 3,28$ SD έτη ο δείκτης σωματικής μάζας (BMI) ήταν $24,68 \pm 1,95$ Kg · m⁻² η μέση τιμή της HbA_{1c} ήταν $8,78 \pm 0,99$ SD, 2) σε 75 διαβητικούς χωρίς ΔΜΙΑ (29 άνδρες και 46 γυναίκες) ηλικίας 20-60 ετών ($\bar{x} = 43,48 \pm 12,71$ SD από τους οποίους 35 ήταν IDDM (16A, 19Γ) και 40 NIDDM (13A, 27Γ). Η μέση διάρκεια νόσου ήταν $4,63 \pm 2,91$ SD έτη, ο BMI ήταν $23,86 \pm 1,82$, η μέση τιμή της HbA_{1c} ήταν $8,39 \pm 0,47$ SD και 3) σε 100 υγιείς που απετέλεσαν την ομάδα ελέγχου (προσωπικό του νοσοκομείου: σπουδαστές, γιατροί, νοσηλευτικό

και διοικητικό προσωπικό) (46 άνδρες και 54 γυναίκες ηλικίας 20-60 ετών χωρίς ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη ατομικό ή οικογενειακό, με φυσιολογική δοκιμασία ανοχής γλυκόζης από του στόματος¹² και BMI $\bar{x} = 23,27 \pm 4,80$ SD. Τα κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης φαίνονται στον πίνακα 1.

Για την εκτίμηση της ΔNEY χρησιμοποιήθηκε η κλινική εικόνα του ασθενούς (συμπτώματα και ευρήματα) σε συνδυασμό με τη νευροφυσιολογική μελέτη των αισθητικών και κινητικών νεύρων¹³.

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

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

Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα των επιπέδων της φμπρονεκτίνης του πλάσματος στις διάφορες ομάδες φαίνονται στον πίνακα 2. Έτσι τα επίπεδα της φμπρονεκτίνης του πλάσματος βρέθηκαν 1) για την ομάδα των υγιών $\bar{x} = 31,67 \pm 4,80$ SD mg/dl, 2) για την ομάδα των διαβητικών χωρίς ΔΜΙΑ $\bar{x} = 31,13 \pm 3,53$ SD και 3) για την ομάδα των διαβητικών με ΔNEY $\bar{x} = 38,17 \pm 3,48$ SD. Όπως φαίνεται για την ομάδα των διαβητικών με ΔNEY υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά $p < 0,001$, τόσο με την ομάδα των διαβητικών χωρίς ΔΜΙΑ όσο και με την ομάδα των υγιών.

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά των διαβητικών και των υγιών

Ομάδα	n	A/Γ	I/II	Ηλικία	Διάρκεια νόσου	BMI	Hb
Υγιείς	100	46/54	-	44,49 ± 11,36	-	23,24 ± 4,80	-
Διαβητικοί χωρίς ΔΜΙΑ	75	29/46	35/40 16A/13A	43,48 ± 12,70	4,63 ± 2,91	23,86 ± 1,82	8,39 ± 0,47
Διαβητικοί ΜΕ ΔΜΙΑ	30	17/13	14/16 8A/9A	48,50 ± 10,23	8,17 ± 3,28	24,68 ± 1,95	8,78 ± 0,59

Πίνακας 2. Αποτελέσματα φιβρονεκτίνης σε διαβητικούς και υγιείς

1. Υγιείς	f: $\bar{x} = 31,67 \pm 4,80$ SD
2. Διαβητικοί χωρίς ΔΜΙΑ	f: $\bar{x} = 31,13 \pm 3,53$ SD
3. Διαβητικοί με ΔΝΕΥ	f: $\bar{x} = 38,17 \pm 3,48$ SD
p < 0,001 (t = 8,55 για 75Vs30 και t = 6,24 για 100Vs30)	

Συζήτηση

Η φιβρονεκτίνη είτε με την πλασματική είτε με την ιστική της μορφή παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και παίζει σημαντικό ρόλο ως προσκολλητική πρωτεΐνη σε φαινόμενα που συμβαίνουν τόσο στην επιφάνεια του αγγειακού ενδοθηλίου όσο και στη βασική μεμβράνη των μικρών αγγείων¹⁴. Οι διαταραχές αυτές αφορούν στη παθογένεια της ΔΜΙΑ.

Τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με εκείνα άλλων εργασιών¹⁵⁻¹⁷, ενώ άλλοι συγγραφείς δεν βρήκαν διαφορές στα επίπεδα της φιβρονεκτίνης^{18,19}. Οι λόγοι που αφορούν στα διαφορετικά αποτελέσματα που δεν έδωσαν υψηλά επίπεδα μπορούν να συνοψισθούν ως εξής: α) τα δείγματα των ασθενών ήταν πολύ μικρά, β) οι ομάδες των ασθενών ανομοιογενείς και γ) η μέθοδος προσδιορισμού της φιβρονεκτίνης όχι πολύ ευαίσθητη. Τα αυξημένα επίπεδα της φιβρονεκτίνης του πλάσματος μπορούν να συσχετισθούν με την ύπαρξη αγγειακής βλάβης. Τα αυξημένα επίπεδα της φιβρονεκτίνης στη ΔΝΕΥ δυνατόν να είναι αποτέλεσμα της αυξημένης προσπάθειας για επιδιόρθωση των αγγειακών βλαβών.

Τα υψηλά επίπεδα της φιβρονεκτίνης μπορούν να θεωρηθούν ως δείκτης πρώιμης ή προχωρημένης ΔΝΕΥ και ότι η μελέτη της με ευαίσθητες μεθόδους ίσως συμβάλει στην προσέγγιση της μελέτης και της πρόληψης της ΔΜΙΑ γενικά και της ΔΝΕΥ ειδικότερα²⁰.

Τα υψηλά επίπεδα της φιβρονεκτίνης δυνατόν να οφείλονται: 1) σε αυξημένη σύνθεση και απελευθέρωση φιβρονεκτίνης από το αγγειακό ενδοθήλιο^{21,22}, 2) από την πρωτεολυτική δράση επί της κυτταρικής φιβρονεκτίνης και 3) από μείωση της αποδόμησης της φιβρονεκτίνης αφού είναι γνωστό ότι η μη ενζυματική γλυκοζυλίωση της φιβρονεκτίνης που είναι αυξημένη στο διαβήτη δεν ευνοεί τη διάσπασή της²².

Summary

Skaragkas G, Repanta H, Tsiptsios J, Papazoglou N, Hateras D, Gotsis N. Plasma fibronectin and diabetic neuropathy. Hellen Diabetol Chron 1996; 1: 41-44.

In order to study the levels of fibronectin, of a glycoprotein which is produced from endothelial cells, we counted the fibronectin in 75 diabetic patients without diabetic microangiopathy, in 30 diabetic patients with diabetic neuropathy and in 100 healthy people. Fibronectin concentrations were found increased in the group of diabetics with neuropathy in relation to the groups of diabetics without microangiopathy and the healthy subjects. These raised fibronectin in concentrations in diabetics with neuropathy take possibly part in the pathogenesis of diabetic neuropathy and can be an index of the existence of diabetic neuropathy.

Βιβλιογραφία

1. *Mosesson MW, Chen AB, Huseby RM.* The cold insoluble globulin of human plasma: studies of its essential structural features. *Biochim Biophys Acta* 1975; 386: 509-524.
2. *Yamada KM, Olden K.* Fibronectin-adhesive glycoproteins of cell surface and blood. *Nature* 1987; 275: 179-184.
3. *Wautier JL, Paton RC, Wautier MP.* Increased adhesion of erythrocytes to endothelial cells in diabetes mellitus and relation to vascular complications. *N Engl J Med* 1981; 305: 237-242.
4. *Mosesson MW, Amrani DL.* The structure and biologic activities of plasma fibronectin. *Blood* 1980; 56: 145-158.
5. *Weis MA, Ooi BS, Ooi YM, et al.* Immunofluorescent localization of fibronectin in the human kidney. *Lab Invest* 1979; 41: 340-347.
6. *Labet T.* Histological and histochemical changes in the coronary arteries of old diabetic patients. *Diabetologia* 1968; 4: 260-272.
7. *Fagerberg SE.* Diabetic neuropathy: a clinical and histological study on the significance of vascular affection. *Acta Med Scand* 1959; 164 (suppl 1): 345.
8. *Timperley WR, Ward JD, Preston FE, et al.* Clinical and histological studies in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1976; 12: 237-243.
9. *Williams E, Timperley WR, Ward JD, et al.* Electron microscopic studies of vessels in diabetic peripheral neuropathy. *J Clin Pathol* 1980; 33: 462-470.
10. *Dyck PJ, Windebank A, Yasuda H, et al.* Diabetic neuropathy. *Adv Exp Med Biol* 1985; 189: 305-320.
11. *Mosher DF.* Cross linking of cold insoluble globulin by

- fibrin stabilizing factor. *J Biol Chem* 1975; 250: 6614-6621.
12. Diabetes Mellitus. Report of a WHO Study Group. Geneva Switzerland 1985 (WHO Technical Report Series, No 727).
 13. *Valk GD, Nauta JJP, Strijers RLM, Bertelsmann FW.* Clinical examination versus neurophysiological examination in the diagnosis of diabetic polyneuropathy. *Diabetic Medicine* 1992; 9: 716-721.
 14. *Ginsberg MH, Painter RG, Birdwell CR.* The detection immunofluorescent localization and thrombin-induced release of human platelet associated fibronectin antigen. *J Struct* 1974; 11: 167-171.
 15. *Solerte B, Piovello F, Adamo S, et al.* Plasma fibronectin and blood rheology in diabetic microangiopathy. *Clin Hemorheol* 1983; 3: 315-316.
 16. *Inoguchi T, Úmeda F, Watanabe J, et al.* Plasma fibronectin and platelet aggregation in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1986; 2: 69-72.
 17. *Σκαραγκάς Γ, Ρεπαντά Ε, Γκουτκίδου Σ, Παπάζογλου Ν, Χατσέρας Δ, Γκότσης Ν.* Τα επίπεδα της φμπρονεκτίνης στο διαβήτη και στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ). *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 1994; 7: 51-54.
 18. *Labat-Robert J, Lentenegger M, Llopis G, et al.* Plasma and tissue fibronectin in diabetes. *Clin Physiol Biochem* 1984; 2: 39-48.
 19. *Labat-Robert J, Robert L.* Tissue and plasma fibronectin in diabetes. *Monogr Atheroscler* 1985; 13: 164-168.
 20. *Σκαραγκάς Γ.* Η φμπρονεκτίνη του πλάσματος στη διαβητική μικροαγγειοπάθεια. 1994 Διδακτορική Διατριβή Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης.
 21. *Musso R, Longo A, Cacciola RR, et al.* Elevated fibronectin plasma levels in diabetes mellitus are expression of increased synthesis and release by vascular endothelium. *Thrombosis and Haemostasis* 1989; 61: 150-51.
 22. *Solerte B, Piovello F, Viola C.* Plasma fibronectin, Von Willebrand factor antigen and blood rheology association with diabetic microvascular disease. *Acta Diab Lat* 1985; 22: 239-246.

Λέξεις κλειδιά

φμπρονεκτίνη
σακχαρώδης διαβήτης
διαβητική νευροπάθεια
διαβητική μικροαγγειοπάθεια

Key words

fibronectin
diabetes mellitus
diabetic neuropathy
diabetic microangiopathy