

Τα επίπεδα της φμπρονεκτίνης του πλάσματος στη διαβητική νεφροπάθεια

Περίληψη

Γ. Σκαραγκάς
Ε. Ρεπαντά
Ν. Παπάζογλου
Α. Χατσέρας
Ν. Γκότσης

Η πάχυνση των βασικών αγγειακών μεμβρανών αποτελεί ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας (ΔΜΙΑ) και η φμπρονεκτίνη αποτελεί δομικό συστατικό τους. Σε ασθενείς με ΔΜΙΑ έχουν περιγραφεί διαταραχές στα επίπεδα της φμπρονεκτίνης του πλάσματος. Με σκοπό να μελετήσουμε τα επίπεδα της φμπρονεκτίνης στη διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝΦ), μετρήσαμε τη φμπρονεκτίνη σε 40 διαβητικούς με ΔΝΦ, σε 75 διαβητικούς χωρίς ΔΜΙΑ και σε 100 υγιείς. Έγινε εκτίμηση της λευκοματινουρίας της HbA_{1c} και του δείκτη σωματικής μάζας (BMI). Τα αποτελέσματα ήταν 1) για την ομάδα των διαβητικών ΔΝΦ $\bar{x} = 37,66 \pm 3,36$ 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. Διαπιστώνεται μία στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p < 0,001$) στα επίπεδα της φμπρονεκτίνης του πλάσματος μεταξύ της ομάδας των διαβητικών με ΔΝΦ και των ομάδων των διαβητικών χωρίς ΔΜΙΑ και των υγιών ($t = 8,89$ για 75Vs40 και $t = 7,04$ για 100Vs40). Διαπιστώνονται αυξημένα επίπεδα φμπρονεκτίνης του πλάσματος στους ασθενείς με ΔΝΦ που πιθανώς συμβάλλουν στη παθογένεια της ΔΜΙΑ αφού η φμπρονεκτίνη αποτελεί δομικό συστατικό της βασικής μεμβράνης των μικρών αγγείων, παράλληλα με το πλήθος των βιολογικών ιδιοτήτων του μορίου της φμπρονεκτίνης που συμβάλλουν προς την κατεύθυνση αυτή.

Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός της ΔΝΦ αποτελεί αντικείμενο εντατικής έρευνας στον οποίο συμβάλλουν πολλοί παράγοντες μεταβολικοί (υπεργλυκαιμία), αιμοδυναμικοί (υπερδιήθηση, αυξημένη σπειραματική διήθηση) και ρεολογικοί (αυξημένη γλοιότητα αίματος)!

Οι Kimmelstiel και Wilson από το 1936 περιέγραψαν την νεφρική βλάβη και από τότε ιστολογικές μελέτες με οπτικό και ηλεκτρονικό μικροσκόπιο έδειξαν ότι οι χαρακτηριστικές βλάβες περιλαμβάνουν την πάχυνση της βασικής μεμβράνης του σπειράματος και τη διόγκωση του μεσαγγείου. Οι ινιδειδείς μεταβολές του τοιχώματος των αγγείων του σπειράματος και πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών είναι διαγνωστικές του διαβήτη². Πιστεύεται ότι τα συστατικά της βασικής

μεμβράνης παράγονται από το επιθήλιο και μεταβολίζονται από τα αγγειακά κύτταρα³.

Η φιβρονεκτίνη είναι μια α_2 -γλυκοπρωτεΐνη Μ.Β. 450KD και το μόριό της έχει μία ιδιαίζουσα ιδιότητα να συνδέεται με πλήθος ουσιών και κυττάρων και έτσι παρεμβαίνει σημαντικά στη λειτουργία των αιμοπεταλίων και ερυθρών^{4,5}. Ρυθμίζει την αλληλεπίδραση των κυττάρων κατά μήκος της επαφής των κυτταρικών μεμβρανών και συμβάλλει στην αποκατάσταση του τραύματος⁶.

Αυξημένες ποσότητες φιβρονεκτίνης έχουν βρεθεί στα τριχοειδικά τοιχώματα και στο μεσάγγειο των νεφρών διαβητικών⁷ και σε άλλα αγγεία⁸.

Στη μελέτη εξετάζουμε τα επίπεδα της φιβρονεκτίνης του πλάσματος στον διαβήτη και τη σχέση της με τη ΔΝΦ.

Υλικό και Μέθοδοι

Μελετήθηκαν τα επίπεδα της φιβρονεκτίνης 1) σε 40 διαβητικούς με ΔΝΦ (18 άνδρες, 22 γυναίκες), ηλικίας 19-60 ετών ($\bar{x} = 44,39 \pm 13,76$ SD). Από αυτούς 22 ασθενείς ήταν IDDM (10 άνδρες, 12 γυναίκες), 18 NIDDM (8 άνδρες, 10 γυναίκες) και από τους 40 ασθενείς οι 24 εμφάνιζαν μικρολευκωματινουρία και 16 μακρολευκωματινουρία. Η μέση διάρκεια της νόσου ήταν $\bar{x} = 10,97 \pm 2,97$ SD έτη, ο ΜΒΙ ήταν $\bar{x} = 24,95 \pm 2,94$ SD $\text{Kg} \cdot \text{m}^{-2}$ η μέση τιμή της HbA₁ ήταν $\bar{x} = 8,90 \pm 0,87$ SD · 2) σε 75 διαβητικούς χωρίς ΔΜΙΑ (29 άνδρες, 46 γυναίκες) ηλικίας 20-60 ετών ($\bar{x} = 43,48 \pm 12,71$ SD) από τους οποίους 35 ήταν IDDM (16 άνδρες, 19 γυναίκες) και 40 NIDDM (13 άνδρες, 27 γυναίκες). Η μέση διάρκεια νόσου ήταν $\bar{x} = 4,63 \pm 2,91$ SD, ο ΜΒΙ ήταν $\bar{x} = 23,86 \pm 1,82$, η μέση τιμή της HbA₁ $\bar{x} = 8,39 \pm 0,47$ SD και σε 100 υγιείς που απετέλεσαν την ομάδα ελέγχου (προσωπικό νοσοκομείου σπουδαστές κ.ά). Από αυτούς ήταν 46 άνδρες και 54

γυναίκες, ηλικίας 20-60 ετών χωρίς ιστορικό διαβήτη ατομικό, ή οικογενειακό, με φυσιολογική δοκιμασία ανοχής γλυκόζης από του στόματος⁹ και BMI $\bar{x} = 23,27 \pm 4,80$ SD. Τα κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης φαίνονται στον πίνακα 1.

Ο προσδιορισμός της φιβρονεκτίνης έγινε με τη μέθοδο της νεφρομετρίας, ο προσδιορισμός της HbA₁ με χρωματογραφική μέθοδο ανταλλαγής ιόντων σε στήλες και η εκτίμηση της λευκωματινουρίας έγινε με νεφρομετρία. Για τη στατιστική μελέτη χρησιμοποιήθηκε το Student t test για ζεύγη τιμών μέσα από τη χρήση του στατιστικού πακέτου STSC (Stagraphics).

Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα των επιπέδων της φιβρονεκτίνης του πλάσματος στις διάφορες ομάδες φαίνονται στον πίνακα 2. Για την ομάδα των υγιών ήταν $\bar{x} = 31,67 \pm 4,80$ 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 ΔΝΦ $\bar{x} = 37,66 \pm 3,36$ SD, όπως φαίνεται για την ομάδα των διαβητικών με ΔΝΦ υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p < 0,001$), σε σχέση τόσο με την ομάδα των διαβητικών χωρίς ΔΜΙΑ, όσο και με την ομάδα των υγιών ($t = 8,89$ για 75Vs40 και $t = 7,04$ για 100Vs40).

Συζήτηση

Από τη μελέτη των επιπέδων της φιβρονεκτίνης του πλάσματος βρέθηκαν αυξημένα στους διαβητικούς με ΔΝΦ, ενώ δεν βρέθηκαν αυξημένα στους διαβητικούς χωρίς ΔΜΙΑ σε σχέση με την ομάδα των υγιών.

Το πάχος της βασικής μεμβράνης είναι φυσιολογικό κατά το χρόνο της διάγνωσης του διαβήτη αλλά σημαντική αύξηση συμβαίνει μέσα σε 2 χρόνια, ενώ σε 10 χρόνια η πλειονότητα των

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά διαβητικών και υγιών

Ομάδα	n	A/G	I/II	Ηλικία	ΔΝ	BMI	HbA ₁
Υγιείς	100	46/54	-	44,49 ± 11,36	-	23,24 ± 4,80	-
Διαβητικοί χωρίς ΔΜΙΑ	75	29/46	35/40	43,48 ± 12,70	4,63 ± 2,91	23,86 ± 1,82	8,39 ± 0,47
Διαβητικοί με ΔΝΦ	40	18/22	22/18	44,39 ± 13,76	10,97 ± 2,97	24,95 ± 2,94	8,90 ± 0,87

Πίνακας 2. Επίπεδα φιβρονεκτίνης υγιών και διαβητικών

1. Υγιείς	$\bar{x} = 31,67 \pm 4,80$ SD mg/dl
2. Διαβητικοί χωρίς ΔΜΙΑ	$\bar{x} = 31,13 \pm 3,53$ SD mg/dl
3. Διαβητικοί με ΔΝΦ	$\bar{x} = 37,66 \pm 36$ SD mg/dl
(p < 0,001, t = 8,89 για 75Vs40)	

ασθενών αναπτύσσει εκσεσημασμένη πάχυνση της βασικής μεμβράνης¹⁰.

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

Τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με εκείνα άλλων εργασιών¹²⁻¹⁵ ενώ άλλοι συγγραφείς δεν βρήκαν διαφορές στα επίπεδα της φιβρονεκτίνης^{16,17}. Οι λόγοι των διαφορών αυτών όμως προκύπτουν προφανώς για τις εργασίες που έδωσαν χαμηλές τιμές από τα μικρά δείγματα ασθενών, τις ανομοιογενείς ομάδες και μεθόδους μη ευαίσθητες.

Τα αυξημένα επίπεδα της φιβρονεκτίνης μπορούν να συσχετισθούν με την ύπαρξη αγγειακής βλάβης και ειδικότερα με την προοδευτική καταστροφή του αγγειακού ενδοθηλίου. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται και από παράλληλες μελέτες που έδωσαν αυξημένα επίπεδα τόσο φιβρονεκτίνης του πλάσματος όσο και παράγοντα vW ο οποίος αποτελεί ευαίσθητο δείκτη αγγειακής ακεραιότητας¹⁸. Αυξημένα επίπεδα παράγοντα vW βρέθηκαν και αποτελούν δείκτη δυσλειτουργίας του αγγειακού ενδοθηλίου σε διαβητικούς με πρώιμη ΔΝΦ¹⁹.

Τα υψηλά επίπεδα της φιβρονεκτίνης συμβάλλουν στην αύξηση της γλοιότητας του πλάσματος²⁰ και στη διαταραχή της παραμορφωσιμότητας και συσώρευσης των ερυθρών και αιμοπεταλίων γεγονότων που συμβάλλουν σημαντικά στη βλάβη του αγγειακού ενδοθηλίου στον διαβήτη²¹⁻²³. Τα υψηλά επίπεδα της φιβρονεκτίνης μπορούν να θεωρηθούν ως δείκτης πρώιμης ή προχωρημένης ΔΝΦ και η έρευνα με ευαίσθητες μεθόδους συμβάλλει στην προσέγγιση της μελέτης και της πρόληψης της ΔΜΙΑ²⁴.

Τα υψηλά επίπεδα της φιβρονεκτίνης δυνατόν να οφείλονται: 1) σε αυξημένη σύνθεση και απελευθέρωση φιβρονεκτίνης από το αγγειακό ενδοθήλιο^{18,26}, 2) σε πρωτεολυτική δράση επί της κυτταρικής φιβρονεκτίνης και 3) σε μείωση της αποδόμησης της φιβρονεκτίνης αφού είναι γνωστό ότι η μη ενζυματική γλυκοζυλίωση της φιβρονεκτίνης που είναι αυξημένη στο διαβήτη δεν ευνοεί τη διάσπασή της²⁶.

Summary

Skaragkas G, Repanta H, Papazoglou N, Hatseras D, Gotsis N. Plasma fibronectin and diabetic nephropathy. Hellen Diabetol Chron 1996; 1: 45-48.

In order to study the levels of fibronectin, a glycoprotein which is produced from endothelial cells, we counted the fibronectin in 40 diabetic patients with diabetic nephropathy, in 75 diabetic patients without diabetic microangiopathy and in 100 healthy people. Fibronectin concentrations were found increased in the group of diabetics with nephropathy in relation to the groups of diabetics without microangiopathy and the healthy subjects. There raised fibronectin concentrations in diabetics with nephropathy possibly take part in the pathogenesis of diabetic nephropathy and can be an index of the existence of nephropathy.

Βιβλιογραφία

1. Friedman EA. Diabetic renal disease. In: Ellenberg and Rifkin's Diabetes mellitus: Theory and practice. (Ed Rifkin H, Porte D). 1990: 684-709.
2. Brown DM, Andres GA, Hostetter TH, et al. Kidney complications. Diabetes 1982; 31 (suppl 1): 71-81.
3. Walker F. The origin, turnover and removal of glomerular basement membrane. J Pathol 1973; 110: 223-241.
4. Yamada KM, Olden K. Fibronectin-adhesive glycoproteins of cell surface and blood. Nature 1987; 275: 179-184.
5. Wautier JL, Paron 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.
6. Messesson MW, Amrani DL. The structure and biologic activities of plasma fibronectin. Blood 1980; 56: 145-158.
7. Weis MA, Ooi BS, Ooi YM, et al. Immunofluorescent localization of fibronectin in the human kidney. Lab Invest 1979; 41: 340-47.

8. *Labat T* Histological and histochemical changes in the coronary arteries of old diabetic patients. *Diabetologia* 1968; 4: 260-272.
9. Diabetes Mellitus. Report of a WHO Study Group. Geneva Switzerland 1985 (WHO Technical Report Series, No 727).
10. *Maner SM, Steffes MW, Ellis EN, et al.* Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest* 1984; 74: 1143-1155.
11. *Ginsberg MH, Painter RG, Birdwell CR.* The detection immunofluorescent localization and thrombin-induced release of human platelet associated fibronectin antigen. *J Struct* 1974; 11: 167-171.
12. *Solerte B, Piovella F, Adamo S, et al.* Plasma fibronectin and blood rheology in diabetic microangiopathy. *Clin Hemorheol* 1983; 3: 315-6.
13. *Inoguchi T, Umeda F, Watanabe J, et al.* Plasma fibronectin and platelet aggregation in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1986; 2: 69-73.
14. *Σκαρλαγκάς Γ, Ρεπαντά Ε, Γκουγκίδου Ν, Παπάζογλου Δ, Λατσάρας Ν, Γκότσης Ν* Τα επίπεδα της φιβρονεκτίνης στο διαβήτη και στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ). *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 1994; 7: 51-54
15. *Σκαρλαγκάς Γ, Ρεπαντά Ε, Τσίπτσιος Ι, Παπάζογλου Ν, Λατσάρας Δ, Γκότσης Ν* Φιβρονεκτίνη πλάσματος και διαβητική νευροπάθεια. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 1996; 9, 43-6.
16. *Labat-Robert J, Lentenegger M, Llopis G, et al.* Plasma and tissue fibronectin in diabetes. *Chn Physiol Biochem* 1984; 2: 39-48.
17. *Labat-Robert L.* Tissue and plasma fibronectin in diabetes. *Monogr Atheroscler* 1985; 13: 164-68.
18. *Musso R, Longo A, Cacciola PR, et al.* Elevated fibronectin plasma levels in diabetes mellitus are expression of increased synthesis and release by vascular endothelium. *Thrombosis and Haemostasis* 1989; 61: 150-151.
19. *Jensen T, Feldt-Rasmussen B, Bjerre-Knudsen J, et al.* Features of endothelial dysfunction in early diabetic nephropathy. *Lancet* 1989; i: 461-63.
20. *Solerte SB, Aprile C, Fioravanti M, et al.* Decreased renal plasma flow blood hyperviscosity and plasma protein changes in type 1 (insulin dependent) diabetics with overt nephropathy. *Transplant Proc* 1986; 18: 1641.
21. *Silberbauer K, Schuthaner G, Sinzinger H, et al.* Increased vascular prostacyclin in juvenile onset diabetes. *N Engl J Med* 1979; 300: 367-68.
22. *Schmid-Schonheim H, Volger E.* Red-cell aggregation and red cell deformability in diabetes. *Diabetes* 1976; 25 (suppl 2): 897-902.
23. *Solerte SB, Fioravanti M, Viola C, et al.* Early functional endothelial damage in short-term type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with glomerular hyperfiltration. *Diabetologia* 1986; 29: 596.
24. *Σκαρλαγκάς Γ.* Η φιβρονεκτίνη του πλάσματος στη διαβητική μικροαγγειοπάθεια. 1994 Διδακτορική Διατριβή. Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο.
25. *Solerte B, Piovella F, Viola C.* Plasma fibronectin, Von Willebrand factor antigen and blood rheology association with diabetic micro vascular disease. *Acta Diab Lat* 1985; 22: 239-46.

Λέξεις κλειδιά
 φιβρονεκτίνη
 σακχαρώδης διαβήτης
 διαβητική νευροπάθεια
 διαβητική μικροαγγειοπάθεια

Key words
 fibronectin
 diabetes mellitus
 diabetic neuropathy
 diabetic microangiopathy