

Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και κάπνισμα

Περίληψη

Μετρήθηκαν τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης A_1 (HbA₁) σε 185 υγιή μη διαβητικά άτομα ηλικίας 20-40 ετών ($31,65 \pm 5,2$) από τα οποία αποκλείστηκαν παράγοντες που την επηρεάζουν. Από αυτά 98 άτομα, 58 άνδρες και 40 γυναίκες ήταν καπνιστές των 20-30 τσιγάρων ημερησίως, ενώ τα υπόλοιπα 87 άτομα, 49 άνδρες και 38 γυναίκες ήταν μη καπνιστές και αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Τα επίπεδα της HbA₁ βρέθηκαν για μεν την ομάδα των μη καπνιστών $5,52 \pm 0,52\%$ στους άνδρες και $5,44 \pm 0,53\%$ στις γυναίκες, για δε την ομάδα των καπνιστών $6,12 \pm 0,55\%$ στους άνδρες και $5,89 \pm 0,56\%$ στις γυναίκες. Οι διαφορές κατά ομάδα και φύλο είναι στατιστικά σημαντικές ($p < 0,01$). Το κάπνισμα αυξάνει τα επίπεδα της HbA₁ στους υγιείς μη διαβητικούς καπνιστές και γυναίκες, μέσα στα φυσιολογικά όρια. Αν δεχθούμε ότι η γλυκοζυλίωση της αιμοσφαιρίνης αποτελεί δείκτη ανάπτυξης επιπλοκών τα ευρήματά μας αποτελούν πειραματική απόδειξη ότι το κάπνισμα συμβάλλει στην ανάπτυξη των γνωστών επιπλοκών.

Το κάπνισμα θεωρείται μία από τις κύριες αιτίες θανάτου και ανικανότητας που μπορεί να αποφευχθεί¹. Το κάπνισμα αυξάνει την συγκέντρωση της ανθρακλαιμοσφαιρίνης (HbCO) με αποτέλεσμα την ιστική υποξία, γεγονός που συνεπάγεται λειτουργικές και δομικές μεταβολές οι οποίες πιθανώς συμβάλλουν στην ανάπτυξη της αθηρωμάτωσης². Το κάπνισμα προκαλεί αύξηση της μάζας των ερυθρών³, της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και του ινωδογόνου⁴, παραγόντων που συμβάλλουν στην θρομβογένεση. Επίσης το κάπνισμα ενοχοποιείται μεταξύ των άλλων για αύξηση της χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και των VLD λιποπρωτεϊνών, μείωση των HDL λιποπρωτεϊνών και απολιποπρωτεϊνης A5 καθώς και για μια ενδιαφέρουσα αντιοστρογονική δράση⁶.

Ο διαβήτης εμφανίζει αυξημένο κίνδυνο αγγειακών επιπλοκών και πολλές από τις παθοφυσιολογικές διαταραχές που παρατηρούνται στους καπνιστές, παρατηρούνται και στους μη καπνιστές διαβητικούς, όπως η αυξημένη γλυαιότητα και τα αυξημένα επίπεδα του ινωδογόνου^{7,8}, η αυξημένη συσσώρευση των αιμοπεταλίων⁹ και οι διαταραχές των λιπιδίων.

Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A₁ θεωρείται ως ένας

Ε. Ρεπαντά
Γ. Σκαριγκάς
Κ. Ζαφειρίου
Ι. Κοντογιάννης
Μ. Βούκιας
Ε. Γεωργακοπούλου
Ν. Πατάζογλου

Αιματολογικό Εργαστήριο και
Παθολογική Κλινική,
Α' Γεν. Νοσ. «Άγιος Παύλος»
Θεσσαλονίκης
(Ζωγράφειο Φράγκων)

ευαίσθητος δείκτης της μέσης τιμής της γλυκόζης των τελευταίων 2-3 μηνών και έτσι μπορεί να χαρακτηριστεί σαν η αποθηκευμένη μνήμη της γλυκόζης.

Αφού η γλυκοζυλίωση των διαφόρων πρωτεϊνών στον άνθρωπο συμβάλλει πιθανώς στην εμφάνιση των επιπλοκών του διαβήτη, γεγονός που αναγνωρίστηκε ήδη από το 1912 από τον Maillard¹⁰ και το κάπνισμα επίσης εμπλέκεται σ' αυτές τις επιπλοκές, αποτέλεσε για μας ερέθισμα για μελέτη, αν και κατά πόσο το κάπνισμα επηρεάζει τα επίπεδα της ΗbA_{1c} στους καπνιστές μη διαβητικούς και η σημασία των ευρημάτων μας για τους διαβητικούς καπνιστές.

Υλικό και μέθοδοι

Το υλικό της μελέτης μας αποτέλεσαν 185 υγιή μη διαβητικά άτομα χωρίς οικογενειακό ιστορικό διαβήτη, μη παχύσαρκα, ηλικίας 20-40 ετών (Μ.Ο. $31,6 \pm 5,2$), από τα οποία αποκλείσθηκαν παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα της ΗbA_{1c} όπως αναιμίες, αιμοσφαιρινοπάθειες, νοσήματα ήπατος και νεφρών, εγκυμοσύνη και αλκοολισμός. Τα άτομα αυτά προέρχονταν από το προσωπικό του νοσοκομείου (ιατρικό, νοσηλευτικό, διοικητικό). Οι παθολογικές καταστάσεις που προαναφέρθηκαν αποκλείσθηκαν με πλήρη αιματολογικό, αιμολυτικό και βιοχημικό έλεγχο. Από τα 98 άτομα 58 άνδρες και 40 γυναίκες ήταν καπνιστές των 20-30 τσιγάρων ημερησίως, ενώ τα υπόλοιπα 87 άτομα 49 άνδρες και 38 γυναίκες αντίστοιχης ηλικίας με τους καπνιστές, αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Οι αιμοληψίες έγιναν στις 8 το πρωί μετά από ολονύκτια νηστεία και συστηματικό κλινικό έλεγχο.

Ο προσδιορισμός της ΗbA_{1c} έγινε με την χρωματογραφική μέθοδο ανταλλαγής ιόντων σε στήλες (Helena Glyco Hb Quick Column) με φυσιολογικές τιμές για το εργαστήριό μας 4,8-7,8%. Οι τιμές αυτές τεκμηριώθηκαν με μετρή-

σεις τιμών από φυσιολογικά άτομα μη καπνιστές τόσο με πολλαπλές μετρήσεις διαφορετικών ατόμων όσο και με πολλαπλές μετρήσεις των ίδιων δειγμάτων, με ικανοποιητικά αποτελέσματα όσον αφορά την επαναληψιμότητα της μεθόδου. Τα δείγματα ελήφθησαν την περίοδο Μάρτιος 1991-Ιούνιος 1991 και έγινε διπλός προσδιορισμός της ΗbA_{1c}. Για την στατιστική μελέτη χρησιμοποιήθηκε το Student t test για ζεύγη τιμών.

Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας φαίνονται στον πίνακα 1. Στους άνδρες καπνιστές τα επίπεδα της ΗbA_{1c} ήταν $6,12 \pm 0,55$ SD ενώ στους μη καπνιστές ήταν $5,52 \pm 0,52$ SD. Στις γυναίκες καπνιστριες ήταν $5,89 \pm 0,53$ SD αντίστοιχα. Οι διαφορές ανάμεσα σε καπνιστές και μη καπνιστές κατά φύλο είναι στατιστικά σημαντικές ($p < 0,01$). Οι τιμές αυτές βρίσκονται μέσα στα φυσιολογικά όρια για τις τιμές του εργαστηρίου.

Συζήτηση

Η μη ενζυμική γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών στον άνθρωπο εμφανίζεται σε πολλές πρωτεΐνες, είναι πιο έντονη στον διαβήτη¹¹ και σχετίζεται με διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Έτσι η γλυκοζυλίωση της σπεκτρίνης των ερυθρών¹², της αντιθρομβίνης III¹³, της μυελίνης¹⁴, της βασικής μεμβράνης του σπειράματος¹⁵ και των λιποπρωτεϊνών¹⁶ συμβάλλει πιθανώς στην εμφάνιση των επιπλοκών του διαβήτη. Εξ άλλου η ΗbA_{1c} χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της ρύθμισης του σακχάρου.

Είναι ευνόητος λοιπόν ο πιθανός συσχετισμός της αυξημένης ΗbA_{1c} με τις επιπλοκές του διαβήτη, που σε κάποιο βαθμό έχουν κοινή έκφραση με αυτές που προκαλεί το κάπνισμα ως παράγων κινδύνου στη δημιουργία της αθηρωμάτωσης.

Πίνακας 1. Αποτελέσματα των μετρήσεων της ΗbA_{1c}.

Ομάδα	Φύλο	Αριθμός	ΗbA _{1c}	p
μη καπνιστές	άνδρες	49	$5,52 \pm 0,52$	$p < 0,01$
	γυναίκες	38	$5,44 \pm 0,53$	
καπνιστές	άνδρες	58	$6,12 \pm 0,55$	
	γυναίκες	40	$5,89 \pm 0,56$	

Είναι τεκμηριωμένο βιβλιογραφικά ότι τα επίπεδα της ΗbA₁ μειώνονται στους άνδρες άνω των 60 ετών¹⁷, ενώ αναφέρονται και εποχικές διαφορές^{18,19}. Στο υλικό της μελέτης μας προσπαθήσαμε να απαλείψουμε αυτούς τους παράγοντες εξετάζοντας άτομα συγκεκριμένης ηλικίας (20-40 ετών) και οι αιμοληψίες έγιναν σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Όσον αφορά τα επίπεδα της ΗbA₁ σε φυσιολογικά άτομα χωρίς να υπάρχει η πληροφορία για κάπνισμα αναφέρονται σε Ελληνικό πληθυσμό 5,0-8,4%²⁰ και 4,24-7,81²¹ από πρόσφατες μελέτες.

Τα αποτελέσματα στη μελέτη μας έδειξαν ότι το κάπνισμα αυξάνει τα επίπεδα της ΗbA₁ τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες αν και σε μικρότερο βαθμό. Επειδή δε η μέθοδος για τον προσδιορισμό της ΗbA₁ δεν προσμετρά την ΗbCO, η αύξηση της ΗbA₁ αποδίδεται σ' αυτό καθαυτό το κάπνισμα.

Τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με αυτά της ξένης βιβλιογραφίας η οποία βέβαια δεν είναι καθόλου πλούσια^{22,23}. Αντίθετα έχει μελετηθεί ο παράγων κάπνισμα σε ομάδες διαβητικών σε σχέση με την ΗbA₁ και τις επιπλοκές του διαβήτη. Έτσι μελετήθηκε το κάπνισμα σε σχέση με την ανάπτυξη και εμφάνιση πρώιμης διαβητικής νεφρικής βλάβης που εκφράζεται με λευκωματινουρία²⁴, σε σχέση με την διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και μεταβολές του συνδετικού ιστού²⁵, σε σχέση με την διαβητική νευροπάθεια στην μελέτη του Pittsburg²⁶ κ.α. Στις περισσότερες εργασίες υπάρχει θετική συσχέτιση όσον αφορά το κάπνισμα, τα επίπεδα της ΗbA₁ και τις επιπλοκές ενώ υπάρχει και ο αντίλογος αν και σε μικρότερη έκταση^{27,28}. Στον υγιή πληθυσμό δεν υπάρχει διαφορά στα δύο φύλα όσον αφορά τα επίπεδα της ΗbA₁ μέχρι την ηλικία των 60 ετών^{21,29}, ενώ πρέπει να τονισθεί η σχέση της με όλους τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου για τον διαβήτη.

Αν θεωρηθεί ότι η παρουσία του μονοξειδίου του άνθρακα αυξάνει την δυνατότητα αντιδρασης των μορίων της γλυκόζης με το εμμικό άκρο των β αμινοξέων³⁰, γεγονός που ισχύει in vitro, θα μπορούσε να προταθεί ο ίδιος βιοχημικός μηχανισμός ότι ισχύει και in vivo και έτσι να ερμηνευθεί η αύξηση της ΗbA₁ στους καπνιστές.

Όσον αφορά την συσχέτιση της γλυκοζυλίωσης και των επιπλοκών πέρα από το ότι η ΗbA₁ μπορεί να μεταβάλλει την ικανότητα δέσμευσης του O₂ με αποτέλεσμα την ανοξαιμία³¹, γεγονός όμως που δεν γνωρίζουμε ότι συμβαίνει απόλυτα

in vivo³², έχει βρεθεί ότι η υποξία εξ αιτίας του καπνίσματος δεν μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του 2,3 DPG με αποτέλεσμα μετάθεση της καμπύλης αποδέσμευσης του O₂ της Ηb προς τα αριστερά, έχοντας ως συνέπεια την μειωμένη ικανότητα απόδοσης του O₂ στους ιστούς³³.

Αν σκεφθούμε ότι κάθε χρόνο στις ΗΠΑ από όπου έχουμε στατιστικές συμβαίνουν 39.000 θάνατοι σε διαβητικούς εξ αιτίας του καπνίσματος³⁴ ότι τα ποσοστά καπνιστών διαβητικών και μη δεν διαφέρουν^{35,36} και αν δεχθούμε ότι η ΗbA₁ μπορεί να θεωρηθεί ως ένας δείκτης στην ανάπτυξη των επιπλοκών του διαβήτη, τα ευρήματα της μελέτης μας θα μπορούσαν να προσθέσουν ακόμη ένα επιχείρημα στο γιατί οι διαβητικοί δεν πρέπει να καπνίζουν.

Abstract

Repanta E, Skarugas G, Zafiriou K, Kontogiannis I, Boukias M, Georgakopoulou E, Papazoglou N. ; Glucosylated haemoglobin and smoking. Hellen Diabetol Chron 1992; 1: 63-67.

Changes of HbA₁ levels were studied in 185 healthy non diabetic subjects 20-40 years of age from whom we excluded factors that affect the HbA₁. From these 98 (58 men and 40 women) were smokers (20-30 cigarettes a day) and 87 (49 men and 38 women) were non smokers. The levels of HbA₁ for the group of non smokers were 5.52 ± 0.52% in men and 5.44 ± 0.53% in women. As far as the group of smokers in concerned 6.12 ± 0.55% was in men and 5.89 ± 0.56% in women. The differences between smokers and non smokers were statistically significant (p < 0.01). Smoking increased the levels of HbA₁ in healthy non diabetics men and women. If we accepted that HbA₁ could be a marker of the development of diabetic complications, our data provide an additional argument for diabetics not to smoke.

Βιβλιογραφία

1. Fielding JE. Smoking: health effects and control. *New Engl J Med* 1985; 313: 491-495.
2. Topping DL. Metabolic effects of carbon monoxide in relation to atherogenesis. *Atherosclerosis* 1977; 26: 129-137.
3. Isager H, Hagerup L. Relationship between cigarette smoking and high packed cell volume and hemoglobin levels. *Scand J Haematol* 1971; 6: 241-244.

4. *Dintenfass L.* Elevation of blood viscosity, aggregation of red cells haematocrit values and fibrinogen levels in cigarette smokers. *Med J Aust* 1975; 1: 617-620.
5. *Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE.* Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *Br Med J* 1989; 298: 784-788.
6. *Michnovicz JJ, Hersheopf RJ, Naganuma H, et al.* Increased 2-hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the anti-estrogenic effect of cigarette smoking. *N Engl J Med* 1986; 315: 1305-1309.
7. *Love GDO, Lowe JW, Drummond MM, et al.* Blood viscosity in young male diabetics with and without retinopathy. *Diabetologia* 1980; 18: 359-363.
8. *Osterman H, van de Loo J.* Factors of the hemostatic system in diabetic patients. A survey of controlled studies. *Haemostasis* 1986; 16: 386-416.
9. *Sagel J, Colwell JA, Crook L, et al.* Increased platelet aggregation in early diabetic mellitus. *Ann Intern Med* 1975; 82: 733-738.
10. *Maillard LC.* Reaction générale des acides aminés sur les sucres: ses conséquences biologiques. *CR Acad Sci* 1912; 154: 66-68.
11. *Αλεβίζος Μ.* Μη ενζυματική γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 1990; 3: 57-63.
12. *Miller JA, Gravallese, E, Bunn HF.* Nonenzymatic glycosylation of erythrocyte membrane proteins. Relevance to diabetes. *J Clin Invest* 1980; 65: 806-901.
13. *Ceriello A, Russo DP, Zuccotti et al.* Decreased antithrombin III activity in diabetes may be due to nonenzymatic glycosylation: a preliminary report. *Thromb Haem* 1983; 50: 633-634.
14. *Vlassara H, Brownlee M, Cerami A.* Excessive nonenzymatic glycosylation of peripheral and central nervous system myelin components in diabetic rats. *Diabetes* 1983; 32: 670-674.
15. *Vitto J, Perejda AJ, Grant CA, et al.* Glycosylation of human glomerular basement membrane collagen: increased content of hexose in ketoamine linkage and unaltered hydroxylin-glycosides in patients with diabetes. *Connect Tissue Res* 1980; 10: 287-296.
16. *Steinbrecher UP, Witzum JL.* Glycosylation of low density lipoproteins to an extent comparable to that seen in diabetes slows their catabolism. *Diabetes* 1984; 33: 130-134.
17. *Arnetz BB, Kallner A, Theorell T.* The influence of aging on hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}). *J Gerontol* 1982; 37: 648-650.
18. *Suarez L, Barrett-Connor E.* Seasonal variation in fasting plasma glucose levels in man. *Diabetologia* 1982; 22: 250-253.
19. *Jarrett RJ, Murrels TJ, Shipley MJ, et al.* Screening blood glucose values: effects of season and time of day. *Diabetologia* 1984; 27: 574-577.
20. *Καραβαγγέλη-Πλάτση Ε, Κεκλητών-Αιγυοδάκη Η, Τζιόφλα-Κοτζά Α.* Μέση τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c}) σε φυσιολογικά άτομα. *Γαληνός* 1989; 31: 281-285.
21. *Μακρυγιαννάκη Ε, Πελεκίδου Α, Μπακατσέλος Ε, Καραμήτσος Δ.* Ποιοτικός έλεγχος της μεθόδου μετρήσεως της γλυκοζυλιωμένης Ηβ(ΗbA_{1c}) με ιοντοανταλλακτικές ρητίνες. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 1991; 4: 126-132.
22. *Simon D, Seman C, Garnier P, et al.* Epidemiological features of glycosylated haemoglobin A_{1c}-distribution in a healthy population. *Diabetologia* 1989; 32: 864-869.
23. *Chase HP, Garg SK, Marshall G, et al.* Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type I diabetes. *JAMA* 1991; 265: 614-617.
24. *Eadington DW, Patrick AW, Collier A, et al.* Limited joint mobility, Dupuytren's contracture and retinopathy in type 1 diabetes: association with cigarette smoking. *Diabetic Med* 1989; 6: 152-157.
25. *Maser RE, Steenkiste AR, Dormon JS, et al.* Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes* 1989; 38: 1456-1461.
26. *Monson JP, Koios G, Toms GC, et al.* Relationship between retinopathy and glycaemic control in insulin-dependent and non-insulin dependent diabetes. *J R Soc Med* 1986; 79: 274-275.
27. *Owens DR, Volund A, Jones D, et al.* Retinopathy in newly presenting non-insulin dependent (type 2) diabetic patients. *Diabetes Res* 1988; 9: 59-65.
28. *Forrest RD, Jackson CA, Yydkin JS.* Glucose tolerance and glycohaemoglobin: a population study of male to female ratios. *Diabetic Med* 1987; 14: 322-324.
29. *Modan M, Meytes D, Ryzman P, et al.* Significance of high HbA_{1c} levels in normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 1988; 11: 422-428.
30. *Editorial.* Glycosylation and disease. *Lancet* II 1984; 19: 20.
31. *Mc Donald JM, Bleichman M, Bunn HF, et al.* Function properties of the glycosylated minor components of human adult hemoglobin. *J Biol Chem* 1979; 254: 702-707.
32. *Sanaja M, Melotti D, Carenini A.* Glycosylated haemoglobins and the oxygen transport and release in diabetic pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63: 77-80.
33. *Sanaja M, Melotti D, Carenini A.* Glycosylated haemoglobins and the oxygen affinity of whole blood. *Diabetologia* 1982; 3: 399-402.
34. *Madsen H, Ditzel J.* Effect of smoking on red cell oxygen transport and release in diabetic pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63: 77-80.
35. *Ford ES, Newman J.* Smoking and diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991; 14: 871-874.
36. *Suarez C, Barrett-Connor E.* Interaction between cigarette smoking and diabetes mellitus in the prediction of death attributed to cardiovascular disease. *Am J Epidemiol* 1984; 120: 670-675.

Ευχαριστίες:

Οι συγγραφείς της εργασίας αυτής εκφράζουν τις ευχαριστίες τους στην παρασκευάστρια του Λιματολογικού Εργαστηρίου κ. Κουλίνα Ζωή για την τεχνική βοήθεια που πρόσφερε.

Πρόσθετοι όροι

Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

Κάπνισμα

Διαβήτης

Key words

glycosylated haemoglobin (HbA_{1c})

smoking

diabetes
