

## Πρωτότυπες εργασίες

### Επίπεδα αντιθρομβίνης III (ΑΤIII) στη διαβητική μικροαγγειοπάθεια (ΔΜΙΑ)

#### Περίληψη

Ε. Ρεπαντά  
Γ. Σκαραγκάς  
Γ. Τριανταφύλλου  
Ε. Γεωργακοπούλου  
Ν. Παπάζογλου

Στους ασθενείς με διαβήτη έχουν περιγραφεί διαταραχές στο πηκτικό μηχανισμό στη προσπάθεια να καθορισθεί η αιτιολογία των αγγειακών επιπλοκών. Με το δεδομένο ότι η ΑΤIII αποτελεί τον ισχυρότερο αναστολέα ιδιαίτερα της θρομβίνης και του Χα μελετήσαμε τα επίπεδα της ΑΤIII στη ΔΜΙΑ. Μετρήθηκαν τα επίπεδα της ΑΤIII σε 40 διαβητικούς και 40 υγιείς αντίστοιχου φύλου, ηλικίας και δείκτη σωματικής μάζας. Την ομάδα των διαβητικών αποτελούσαν 20 ασθενείς με ΙΙΙΙΙΙ (10 άνδρες-10 γυναίκες) και 20 ασθενείς με ΝΙΙΙΙΙ (10 άνδρες-10 γυναίκες), όλοι με ΔΜΙΑ. Τα επίπεδα της ΑΤIII προσδιορίστηκαν με τη μέθοδο της ακτινωτής ανοσοδιάχυσης (RID) radial immunodiffusion που βασίζεται στη μέθοδο Μαντσί-νι. Τα επίπεδα της ΑΤIII στην ομάδα των διαβητικών και την ομάδα ελέγχου ήταν  $0,285 \pm 0,05$  g/L και  $0,287 \pm 0,06$  g/L χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p > 0,05$ ). Οι διαβητικοί με ΔΜΙΑ δεν παρουσιάζουν διαφορά στα επίπεδα της ΑΤIII σε σχέση με τους υγιείς. Το εύρημα αυτό θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως μη αναμενόμενο και ως εκ τούτου προκαλεί ενδιαφέρον αφού ο διαβήτης χαρακτηρίζεται από αυξημένη θρομβωτική τάση η οποία ενοχοποιείται για τις αγγειακές επιπλοκές του.

Στη προσπάθεια να καθορισθεί η αιτιολογία των αγγειακών επιπλοκών του διαβήτη, έχουν περιγραφεί διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού.

Η ΑΤIII είναι μια γλυκοκρωτεΐνη του πλάσματος με Μ.Β. 58.200 και είναι απαραίτητη για την αντιπηκτική δράση της ηπαρίνης<sup>1</sup>. Η ΑΤIII παίζει ένα σημαντικό ρόλο στον έλεγχο του πηκτικού μηχανισμού ως ο ισχυρότερος φυσικός αναστολέας σερινικών πρωτεασών, ιδιαίτερα της θρομβίνης<sup>2</sup> και του ενεργοποιημένου παράγοντα Χ (Χα)<sup>3</sup>, καθώς και των παραγόντων ΙΧα, ΧΙα και ΧΙβ με σχηματισμό 1:1 στοιχειομετρικού συμπλέγματος μεταξύ ενζύμου και αναστολέα. Η αναστολή της θρομβίνης από την ΑΤIII οδηγεί στη δημιουργία ενός μη δραστικού συμπλέγματος πρωτεάσης αναστολέα και στην αντίδραση αυτή δρα καταλυτικά η ηπαρίνη<sup>4</sup>.

Αιματολογικό Εργαστήριο και  
Παθολογική Κλινική  
Α' Γεν. Νοσοκομείου  
Θεσσαλονίκης «Άγιος Παύλος»

Ανακοινώθηκε στο 6ο Συνέδριο της ΔΕΒΕ-Θεσσαλονίκη 1992.

Πολλές μελέτες των στοιχείων του πηκτικού μηχανισμού υποδηλώνουν ότι ο διαβήτης σχετίζεται με μια υπερπηκτική κατάσταση<sup>5,6,7</sup>.

Με τα δεδομένα αυτά θεωρήσαμε ενδιαφέρον να μελετήσουμε τα επίπεδα της ΑΤΠΙ σε διαβητικούς με ΔΜΙΑ.

### Υλικό - Μέθοδοι

Μελετήθηκαν 40 διαβητικοί ασθενείς και 40 υγιείς αντίστοιχου φύλου, ηλικίας και δείκτη σωματικής μάζας (ΒΜΙ). Από τους διαβητικούς οι 20 ήταν ινσουλινοεξαρτώμενοι (10 άνδρες και 10 γυναίκες), ηλικίας  $32,4 \pm 1,5$  ετών, με ΒΜΙ  $22,6 \pm 1,5$  Kg.m<sup>-2</sup>, με διάρκεια νόσου  $8,6 \pm 1,2$  έτη και 20 διαβητικοί μη ινσουλινοεξαρτώμενοι (10 άνδρες, 10 γυναίκες), ηλικίας  $50,4 \pm 1,7$  ετών και ΒΜΙ  $26,2 \pm 1,8$  Kg.m<sup>-2</sup>, με διάρκεια νόσου  $8,2 \pm 1,3$  έτη.

Όλοι οι διαβητικοί εμφάνιζαν διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ) και όπως φαίνεται από τον πίνακα 1, οι 20 επί μέρους εμφάνιζαν και διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝΦ) και οι 23 εμφάνιζαν και διαβητική νευροπάθεια (ΔΝΕ).

Η ΔΑ τεκμηριώθηκε με τη βοήθεια της CR4-45 NM Non-Mydriatic Retinal Camera με την οποία πάρθηκαν έγχρωμες φωτογραφίες του βυθού, μια μέθοδο που από πολύ παλαιά χρησιμοποιήσαν πολυκεντρικές μελέτες για την ΔΑ και την οποία και η Ευρωπαϊκή Ομάδα Μελέτης της ΔΑ έχει καθιερώσει και χρησιμοποιεί σήμερα<sup>8,9</sup>.

Η ΔΝΕΦ τεκμηριώθηκε με την παρουσία κλινικής λευκοματουρίας ή μικρολευκοματουρίας με τη χρήση του Albustix και νεφελομετρίας.

Για την τεκμηρίωση της ΔΝΕΥ χρησιμοποιήθηκαν κριτήρια της Neurodiab (Ομάδα μελέτης της νευροπάθειας της Ευρωπαϊκής Διαβητολογι-

κής Εταιρείας<sup>10,11</sup>.

Την ομάδα ελέγχου απετέλεσαν 30 υγιή άτομα από το προσωπικό του Νοσοκομείου (σπουδαστές, νοσηλευτικό και διοικητικό προσωπικό, γιατροί) χωρίς ιστορικό διαβήτη (ατομικό και οικογενειακό) και με φυσιολογική δοκιμασία ανοχής γλυκόζης σύμφωνα με τον WHO<sup>12</sup>. Αποκλείστηκαν γυναίκες που έπαιρναν αντισυλληπτικά ή βρίσκονταν σε εγκυμοσύνη.

Ο προσδιορισμός της HbA1 έγινε με τη χρωματογραφική μέθοδο ανταλλαγής ιόντων σε στήλες (Helena Glyco Hb Quick Column).

Τα επίπεδα της ΑΤΠΙ προσδιορίστηκαν με τη μέθοδο της ακτινωτής ανοσοδιάχυσης (RID, radial immunodiffusion) που βασίζεται στο σχηματισμό δακτυλίου ανοσοζήματος σε γέλη αγαρόζης, βασισμένη στη μέθοδο Manchini.

Στα αποτελέσματα υπολογίστηκε η μέση τιμή, η σταθερή απόκλιση και έγινε στατιστική ανάλυση δεδομένων με τη δοκιμασία του t-student για ζεύγη τιμών μέσα από τη χρήση του στατιστικού πακέτου STSC (Statgraphics).

### Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα φαίνονται στον πίνακα 2. Τα επίπεδα της ΑΤΠΙ στην ομάδα των διαβητικών ήταν  $0,285 \pm 0,05$  g/L ενώ στην ομάδα ελέγχου ήταν  $0,287 \pm 0,06$  g/L. Μεταξύ των δύο ομάδων δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p > 0,05$ ).

### Συζήτηση

Στους διαβητικούς ασθενείς μας με ΔΜΙΑ δεν βρέθηκε διαφορά στα επίπεδα της ΑΤΠΙ σε σχέση με αυτά της ομάδας ελέγχου. Στη σύγχρονη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι ο διαβήτης σχετίζεται με μια κατάσταση υπερπηκτικότητας. Εί-

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά διαβητικών

Ομάδα	ΔΑ	ΔΝΦ	ΔΝΕΥ	Διάρκεια νόσου	BMI Kg.m <sup>-2</sup>	Ηλικία
Διαβητικοί n = 40	40	20	23			
IDDM = 20 (10Α/10Γ)	20	Α4/Γ3	Α6/Γ5	$8,6 \pm 1,2$	$22,6 \pm 1,5$	$32,4 \pm 1,5$
NIDDM = 20 (10Α/10Γ)	20	Α6/Γ7	Α7/Γ5	$8,2 \pm 1,3$	$26,2 \pm 1,8$	$50,4 \pm 1,7$

Πίνακας 2. Επίπεδα ΑΤΙΙΙ

Ομάδα	ΑΤΙΙΙ (g/L)	P
Διαβητικοί	0,285 ± 0,05 SD	>0.05
Υγιείς	0,287 ± 0,06 SD	

ναι εντυπωσιακό ότι παρά τα αναμενόμενα δεν παρατηρήθηκε μείωση στα επίπεδα της ΑΤΙΙΙ. Τα ευρήματά μας αυτά συμφωνούν με τα ευρήματα άλλων ερευνητών<sup>7,13</sup>. Στη προσπάθεια να ερμηνεύσουμε τα αποτελέσματα αυτά στους διαβητικούς ασθενείς παραθέτουμε ευρήματα από την πρόσφατη βιβλιογραφία σχετικά με το συνολικό θέμα της ΔΜΙΑ. Έτσι:

1. Έχει προταθεί ότι στο επίπεδο δράσης της ΑΤΙΙΙ υπάρχουν διάφορα ερεθίσματα προς την κατεύθυνση της υπερπηκτικότητας<sup>5,6,7,13,14</sup>.

2. Η μη ενζυμική γλυκοζύλιωση της ΑΤΙΙΙ πιθανόν να παίζει κάποιο ρόλο στη δραστηριότητα της άρα και στα επίπεδά της αφού είναι γνωστό ότι η μη ενζυμική γλυκοζύλιωση της ΑΤΙΙΙ μειώνει τη δραστηριότητά της<sup>15,16</sup>.

3. Υπάρχει απόδειξη ότι η υπεργλυκαιμία μειώνει τα επίπεδα του συμπλέγματος ΑΤΙΙΙ-θρομβίνης, άρα επιτρέπει μια υπερδραστηριότητα στη θρομβίνη με τις γνωστές συνέπειες στο επίπεδο των πηκτικών διαταραχών στον διαβήτη<sup>17</sup>.

4. Είναι γνωστό ότι στο διαβήτη έχουμε αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου<sup>18,19</sup>. Με το δεδομένο ότι το ινωδογόνο έχει μια αντιθρομβινική δράση (εκ της οποίας και η ονομασία του ως αντιθρομβίνη Ι), ίσως συμμετέχει έμμεσα στη διαμόρφωση των επιπέδων της ΑΤΙΙΙ.

Η αυξημένη θρομβωτική διάθεση στο διαβήτη μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στις αγγειακές επιπλοκές του. Επίσης το φυσιολογικό ενδιαφέρον της ΑΤΙΙΙ που βρίσκεται στην έντονη τάση για υποτροπιάζοντα θρομβοεμβολικά επεισόδια όταν υπάρχει συγγενής έλλειψη ΑΤΙΙΙ<sup>20</sup>, οδηγούν στην ανάγκη για μελέτες στις οποίες να αποδεικνύεται αν η διόρθωση των αιμοστατικών διαταραχών ή η βελτίωση του μεταβολικού ελέγχου θα έχουν ως συνέπεια τη μικρότερη συχνότητα της αγγειακής νόσου στο διαβήτη.

## Summary

Repanta E, Skaragas G, Triantaphyllou G, Georgakopoulou E, Papazoglou N. Antithrombin III concentrations in diabetic microangiopathy. *Hellen Diabetol Chron* 1993; 6: 124-127.

Antithrombin III concentrations were measured in 40 diabetics (20 IDDM, 20 NIDDM) with diabetic microangiopathy (retinopathy, nephropathy, neuropathy) and in 40 healthy control subjects closely matched for age sex and body mass index. The blood antithrombin III concentrations of diabetics (median range  $\bar{x}$  = 0.285 ± 0.05 SD g/L) were not significantly different from those of the controls ( $\bar{x}$  = 0.287 ± 0.06 SD g/L) (p > 0.05). We conclude that diabetics with diabetic microangiopathy have not differences of mean antithrombin III levels in relation to healthy subjects.

## Βιβλιογραφία

1. Pratt CW, Church FC. Antithrombin: Structure and Function. *Seminars in Hematology* 1991; 28: 3-9.
2. Rosemberg RD, Damus PS. The purification and mechanism of human antithrombin-heparin cofactor. *J Biol Chem* 1973; 248: 6490-6505.
3. Yin ET, Wessler S, Stoll P. Biological properties of the naturally occurring plasma inhibitor to activated factor X. *J Biol Chem* 1971; 246: 3703-3711.
4. Griffith MJ. Kinetics of the heparin-enhanced antithrombin III/thrombin reaction. *J Biol Chem* 1982; 257: 7360-7365.
5. Jones RL, Peterson CH. The fluid phase of coagulation and the accelerated atherosclerosis of diabetes mellitus. *Diabetes* 1981; 30 (Suppl 2): 33-38.
6. Osterman H, van de Loo J. Factors of the hemostatic system in diabetic patients. A survey of controlled study. *Haemostasis* 1986; 16: 386-416.
7. Fuller JH, Keen H, Jarrett RJ, et al. Haemostatic variables associated with diabetes and its complications. *British Journal* 1979; 2: 964-966.
8. Diabetic Retinopathy Study Research Group 7. A modification of the Airly Home classification of diabetic retinopathy. *Inv Ophthalmol Vis Sci* 1981; 21: 210-216.
9. *Workshop on Diabetic Retinopathy*. Oct 1990, London.
10. Valk GD, Nanta JJP, Strijers RLM, Bertelsmann FW. Clinical examination versus neurophysiological examination in the diagnosis of diabetic polyneuropathy. *Diabetic Medicine* 1991; 9: 716-721.
11. Βέβες Α, Μανές Χ, Boulton AJM. Διαβητική νευροπάθεια.

- Η άποψη του διαβητολόγου. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 1992; 5: 1-8.
12. *Diabetes Mellitus*. Report of a WHO Study Group, Geneva Switzerland. 1985 (WHO Technical Report Series. No 727).
  13. *Munitan WE, Borkenstein MH, Hass J*. Evaluation of factor VIII coagulation activity over factor VIII coagulant antigen in diabetic children without vascular disease. *Diabetes* 1985; 34: 140-144.
  14. *Ceriello A, Giugliano D, Quatrano A, et al*. Blood glucose may condition factor VII levels in diabetic and normal subjects. *Diabetologia* 1988; 31: 889-891.
  15. *Brownlee M, Vlassara H, Cerami A*. Inhibition of heparin catalyzed human antithrombin III activity by nonenzymatic glycosylation. *Diabetes* 1984; 33: 532-535.
  16. *Ceriello A, Curcio F, Dello Russo P, et al*. Nonenzymatic glycosylation reduces antithrombin III activity (Letter) *Thromb Haemostas* 1984; 52: 363.
  17. *Ceriello A, Giugliano D, Quatrano A, et al*. Evidence for a hyperlycaemia-dependent decrease of antithrombin III-thrombin complex formation in humans. *Diabetologia* 1990; 33: 163-167.
  18. *Sherman LA*. New plasma components. *Clinics in Haematology* 1984; 13: 17-38.
  19. *Παπαζογλου Ν, Σκοραγκάς Γ, Σκαμνικά Ε, και συν*. Η επίδραση των διγλουανιδών επί του επιπέδου του ινωδογόνου πλάσματος σε διαβητικούς αρρώστους. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 1989; 2: 159-162.
  20. *Marciniac E, Farley CH, DeSimone PA*. Familial thrombosis due to antithrombin deficiency. *Blood* 1974; 43: 219-231.

Πρόσθετοι όροι  
Αντιθρομβίνη III  
Διαβητική μικροαγγειοπάθεια

Key words  
Antithrombin III  
Diabetic microangiopathy