
ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ ΣΤΟ
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

ΜΑΡΙΑ Σ. ΜΠΟΥΛΜΠΟΥ
ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΒΑΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

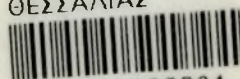
ΛΑΡΙΣΑ 2003



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗΣ & ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗΣ
ΕΙΔΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ «ΓΚΡΙΖΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ»

Αριθ. Εισ.: 7810/1
Ημερ. Εισ.: 25-11-2009
Δωρεά: Π.Θ.
Ταξιθετικός Κωδικός: Δ
616.462
ΜΠΟ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



004000083824

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα μελέτη εκπονήθηκε κατά τη διάρκεια της ειδίκευσής μου στην ειδικότητα της Παθολογίας, στο διάστημα 1998-2002, υπό την καθοδήγηση του Αναπληρωτή Καθηγητή Κωνσταντίνου Τουρτουλιάνη. Η μελέτη αυτή ολοκληρώθηκε με την συμβολή και βοήθεια από δασκάλους, συνεργάτες και φίλους. Τους αναφέρω εκφράζοντας την ευγνωμοσύνη και τις ευχαριστίες μου.

Ευχαριστώ,

- τον Αναπληρωτή Καθηγητή Κωνσταντίνο Τουρτουλιάνη, επιστημονικό υπεύθυνο αυτής της διατριβής, για την καθοδήγηση, την πολύτιμη βοήθεια και την αμέριστη συμπαράστασή του. Η διδασκαλία του με οδήγησε να διαμορφώσω επιστημονική σκέψη και να διευρύνω τους ορίζοντες ιατρικής έρευνας, μάθησης και συγγραφής. Η προσφορά του στην ολοκλήρωση της μελέτης ήταν ανεκτίμητη.
- τον Καθηγητή Νικόλαο Σταθάκη, για τη βοήθεια και τις συμβουλές του.
- τον Αναπληρωτή Καθηγητή Θωμά Τσικρίκα για τη διδασκαλία του στην ειδικότητά μου και τη βοήθειά του.
- τον Πρόεδρο του Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Καθηγητή Πασχάλη-Αδάμ Μολυβδά, για τις πολύτιμες παρατηρήσεις και τις συμβουλές του.
- τον Καθηγητή Ιωάννη Φεζουλίδη, για την συμβολή του στην μελέτη της μακροαγγειοπάθειας των διαβητικών ασθενών.

- τον Επίκουρο Καθηγητή Γεώργιο Κουκούλη, για τις κριτικές παρατηρήσεις του και τη βοήθειά του στην κατανόηση του διαβητικού συνδρόμου.
- τον Αναπληρωτή Καθηγητή Αναστάσιο Τερμενή, για τις κριτικές παρατηρήσεις του στα μόρια προσκόλλησης.
- την Λέκτορα του Ιατρικού Τμήματος Αικατερίνη Βάσιου, για την συμβολή της στην μελέτη της μακροαγγειοπάθειας των διαβητικών ασθενών.
- την Λέκτορα του Ιατρικού Τμήματος Ευθυμία Πετεινάκη, για τη βοήθεια στην μέτρηση των μορίων προσκόλλησης.
- τον Αναπληρωτή Διευθυντή Παθολόγο-Διαβητολόγο Βασίλειο Κλεισιάρη για τη βοήθειά του στην συλλογή των ασθενών.
- τη φίλη Ελένη Σουλούκου, για την υποστήριξή της.
- την μητέρα μου, για την πολύπλευρη συμπαράστασή της.
- τον σύζυγό μου Κωνσταντίνο Νταφόπουλο, για την επιστημονική βοήθεια και την υποστήριξή του.
- το γιο μου Στέφανο, που η παρουσία του φώτισε τη ζωή μου.

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΤΑΘΑΚΗΣ

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ

Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας

ΘΩΜΑΣ ΤΣΙΚΡΙΚΑΣ

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΤΑΘΑΚΗΣ

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΘΩΜΑΣ ΤΣΙΚΡΙΚΑΣ

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ

Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας

ΠΑΣΧΑΛΗΣ-ΑΔΑΜ ΜΟΛΥΒΔΑΣ

Καθηγητής Φυσιολογίας

ΙΩΑΝΝΗΣ ΦΕΖΟΥΛΙΔΗΣ

Καθηγητής Ακτινολογίας

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΥΚΟΥΛΗΣ

Καθηγητής Παθολοανατομίας

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΥΚΟΥΛΗΣ

Επίκουρος Καθηγητής Ενδοκρινολογίας

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΟΝΟΜΑ: Μαρία Στεφ. Μπούλμπου
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ: Στενημάχου 26, Λάρισα
ΤΗΛ. : 2410-626490, 6974-311889
E-mail: mboul@med.uth.gr
ΗΜΕΡ/ΝΙΑ ΚΑΙ ΤΟΠΟΣ: 5/12/1970, Γερμανία
ΓΕΝΝΗΣΗΣ:
ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ: Έγγαμη, με ένα παιδί.

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- 1988** Αποφοίτησα από το 6^ο Λύκειο Λάρισας με βαθμό "Άριστα" (20).
Αριστεία και βραβεία σε κάθε έτος φοίτησης.
- Ιούνιος 1994** Πτυχίο Ιατρικής
Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Βαθμός: "Λίαν καλώς" (7.32)
- Απρίλιος 1998** Υποψήφιος Διδάκτορας Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.
- Οκτώβριος 2002** Ολοκλήρωση της συγγραφής διδακτορικής διατριβής.

ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΕΣ ΘΕΣΕΙΣ ΚΑΙ ΤΙΤΛΟΙ

- Νοέμβριος 1994** Αγροτική ιατρός στο Περ. Ιατρείο Γλώσσας
Έως
Ιούνιος 1996 Σκοπέλου.
- Αύγουστος 1996** Ειδικευόμενη Παθολογίας στην Α' Παθολογική
Έως
Σεπτέμβριος 2001 Κλινική του Περ. Γεν. Νοσοκομείου Λάρισας.
- 1998** Επιστημονικός Συνεργάτης του Εργαστηρίου
Έως
Σήμερα Φυσιολογίας του Ιατρικού Τμήματος του
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

- 2000 Έως Σήμερα Επιστημονικός Συνεργάτης στην Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.
- 2003 Εκλογή στη θέση Επιμελήτριας Β' Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής Π.Π.Γ.Ν.Λ

ΒΡΑΒΕΙΑ

Β' ΒΡΑΒΕΙΟ ΚΑΛΥΤΕΡΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ στην εργασία: **Μ. ΜΠΟΥΛΜΠΟΥ**, Κ. Γουργουλιάνης, Β. Κλεισιάρης, Β. Δημερά, Κ. Νταφόπουλος, Θ. Τσικρίκας, Π. Μολυβδάς, Ν. Σταθάκης. "Μεταβολή της πνευμονικής διαχυτικής ικανότητας με την αλλαγή της θέσης του σώματος ως δείκτης μικροαγγειοπάθειας ασθενών με διαβήτη". 25^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 1999.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΣΕ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΜΕ ΚΡΙΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΙΑΤΡΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Κ. Νταφόπουλος, Π. Μαρκουλάτος, **Μ. Μπούλμπου**, Δ. Σιουτοπούλου, Σ. Τζιτζιμίκας, Π. Κόλλια, Α. Ντάνος, Ν. Βαμβακόπουλος. "Ανίχνευση άρρενος εμβρυικού DNA στο πλάσμα εγκύου με επανεντοπισμένη αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης". Γενετική του ανθρώπου 2000, 2: 22-30.
2. Κ. Νταφόπουλος, **Μ. Μπούλμπου**, Δ. Κουτσογιάννης, Γ. Γεωργαδάκης. "Σύνδρομο Holt-Oram". Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2002, 18: 600-602.
3. Θ. Τσικρίκας, **Μ. Μπούλμπου**, Γ. Λαμπροδήμου, Κ. Καρακούσης, Ε. Μακρή, Π. Αργύρη, Α. Καραντάνας. "Οστεομυελική βλάβη και μελιταίος πυρετός". Ελληνική Ιατρική (δεκτή προς δημοσίευση).

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΙΑΤΡΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. **M. Boulbou**, K. Gourgoulianis, G. Krommydas, A. Arseniou, V. Klisiaris, K. Dafopoulos, PA. Molyvdas. "Diabetes mellitus versus Raynaud's disease: different lung vascular bed disorders". Archives of Medical Research 2002;33:531-535.
2. **M. Boulbou**, K. Gourgoulianis, V. Klisiaris, T. Tsikrikas, N. Stathakis, PA. Molyvdas. "Diabetes mellitus and lung function". Medical Principles and Practice 2003;12:87-91.
3. Dafopoulos K, Galazios G, Georgadakis G, **Boulbou M**, Koutsoyiannis D, Plakopoulos A, Anastasiadis P. "Two episodes of hemoperitoneum from luteal cysts rupture in a patient with congenital factor X deficiency". Gynecological and Obstetric Investigation 2003;55:114-115.
4. **M. Boulbou**, K. Gourgoulianis, E. Petinaki, V. Klisiaris, A. Maniatis, PA. Molyvdas. "Pulmonary function and circulating adhesion molecules in patients with diabetes mellitus". Canadian Respiratory Journal (in press).
5. **M. Boulbou**, KI. Gourgoulianis, PA. Molyvdas. "Insulin effect on lung diffusion: NO pathway". Letter to the Editor, AJRCCM (in press).
6. **M. Boulbou**, G. Koukoulis, K. Vasiou, E. Petinaki, K. Gourgoulianis, I. Fezoulidis. "Increased soluble E-selectin levels in type 2 diabetic patients with peripheral arterial disease". International Angiology (submitted).
7. **M. Boulbou**, G. Koukoulis, E. Petinaki, A. Germenis, K. Gourgoulianis. "Soluble adhesion molecules levels and their association with retinopathy in type 2 diabetic patients". Acta Diabetologica (submitted).
8. **M. Boulbou**, G. Koukoulis, E. Makri, E. Petinaki, K. Gourgoulianis, A. Germenis. "Circulating adhesion molecules levels in type 2 diabetes mellitus and hypertension". International Journal of Cardiology (submitted).

**ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ (ΜΕ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ, ΟΜΙΛΙΕΣ
Ή POSTER)**

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Ε. Μακρή, Θ. Τσικρίκας, Ι. Βλαχομήτρος, Κ. Καραμήτσος, Γ. Παπαδάμου, **Μ. Μπούλμπου**, Χ. Κατσανάκης. "Λιπώδης εκφύλιση ήπατος-αιτιολογία". Ιπποκράτεια 1997.
2. Θ. Τσικρίκας, Λ. Τολίδης, **Μ. Μπούλμπου**, Ε. Βολιώτης, Γ. Παπαδάμου, Ε. Μακρή-Καλογήρου, Κ. Καραμήτσος, Δ. Γκέμμας. "Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια στα έτη 1991, 1992, 1993". Ιπποκράτεια 1997.
3. Θ. Τσικρίκας, **Μ. Μπούλμπου**, Γ. Λαμπροδήμου, Κ. Καρακούσης, Ε. Μακρή, Π. Αργύρη, Α. Καραντάνας. "Οστεομυελική βλάβη και μελιταιός πυρετός". Ιπποκράτεια 1999.
4. Α.Χ. Καραντάνας, Κ. Βάσιου, Ε. Μακρή, Α. Σιώκα, **Μ. Μπούλμπου**, Ε. Λαβδάς, Θ. Τσικρίκας. "Διάχυτες παθήσεις του ήπατος και μαγνητική τομογραφία: Μελέτη με IV χορήγηση υπερπαραμαγνητικής σκιαγραφικής ουσίας (Endorem) σε 8 ακολουθίες παλμών". 11^ο Πανελλήνιο Ακτινολογικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη 1998.
5. **Μ. Μπούλμπου**, Κ. Γουργουλιάνης, Β. Κλεισιάρης, Β. Δημερά, Κ. Νταφόπουλος, Θ. Τσικρίκας, Π. Μολυβδάς, Ν. Σταθάκης. "Μεταβολή της πνευμονικής διαχυτικής ικανότητας με την αλλαγή της θέσης του σώματος ως δείκτης μικροαγγειοπάθειας ασθενών με διαβήτη". 25^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 1999.
6. Νταφόπουλος Κ, Μαρκουλάτος Π, Σιουτοπούλου Δ, **Μπούλμπου Μ**, Τζιτζιμίκας Σ, Βαμβακόπουλος Ν. "Ανίχνευση άρρενος εμβρυικού DNA σε κύτταρα και πλάσμα περιφερικού αίματος και ούρα εγκύου: Συγκριτική αξιολόγηση διαφόρων παραμέτρων". 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Θεσσαλονίκη 2000.
7. Κ. Καραμήτσος, Θ. Τσικρίκας, Ε. Μακρή, **Μ. Μπούλμπου**, Β. Λάλος, Κ. Καρακούσης. "Πλήρης ίαση ασθενούς με σύνδρομο ινσουλινοαντίστασης τύπου Β. Παρακολούθηση επί 5ετίας". Ιπποκράτεια 2001.
8. **Μ. Μπούλμπου**, Κ. Καραμήτσος, Κ. Καρακούσης, Κ. Ζάχου, Γ. Λαμπροδήμου, Α. Στρούλια. "Εμπύρετο με πολυοργανική συμμετοχή σε ασθενή μετά από ταξίδι στην Αφρική". Ιπποκράτεια 2001.
9. **Μ. Μπούλμπου**, Β. Κλεισιάρης, Κ. Γουργουλιάνης, ΠΑ. Μολυβδάς. "Πνευμονική λειτουργία και σακχαρώδης διαβήτης τύπου Ι". 11^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, 2001.
10. **Μ. Μπούλμπου**, Β. Κλεισιάρης, Κ. Γουργουλιάνης, ΠΑ. Μολυβδάς. "Μελέτη της πνευμονικής διαχυτικής ικανότητας σε ασθενείς με

διαβήτη", 11^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, 2001.

11. Λαμπίρη Β., Ζήσης Νικ., Παπαδημητρίου Β., Μπούλμπου Μ. "Δύο περιπτώσεις εισαγόμενης ελονοσίας από *P. Falciparum*". 2^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιατρικής Βιοπαθολογίας, 2002.
12. Μ. Μπούλμπου, Ε. Πετεινάκη, Β. Κλεισιάρης, Κ. Γουργουλιάνης, Γ. Κουκούλης. "Τα μόρια προσκόλλησης sE-Σελεκτίνης αυξάνουν στο σακχαρώδη διαβήτη", 29^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, 2002.
13. Μ. Μπούλμπου, Δ. Κρανιώτης, Κ. Καραμήτσος, Κ. Καρακούσης. "Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά λοιμώξεων σε παθολογική κλινική", 28^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 2002.
14. Μ. Μπούλμπου, Δ. Κρανιώτης, Κ. Καραμήτσος, Κ. Καρακούσης. "Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και προδιαθεσικοί παράγοντες", 28^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 2002.
15. Νούλας Α, Μουλάς Α, Μακρή Ε, Μπούλμπου Μ, Μπονάνου Σ. "Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα και ενεργότητα της δισμουτάσης του υπεροξειδίου σε ασθενείς με διάφορα στάδια ηπατίτιδας Β". 3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελευθέρων Ριζών και Οξειδωτικού Stress, 2002.
16. Νούλας Α, Μουλάς Α, Μακρή Ε, Μπούλμπου Μ, Μπονάνου Σ. "Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα και ενεργότητα της δισμουτάσης του υπεροξειδίου σε ασθενείς με διάφορες μορφές ηπατίτιδας". 4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Χημείας, 2002.
17. Μ. Μπούλμπου. "Συστηματικά νοσήματα με πνευμονικές εντοπίσεις". Έρευνα στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας. Ημέρες Πνευμονολογίας, 2002.
18. Παράφορος Γ, Χόβας Α., Μπούλμπου Μ, Παραφόρου Θ, Χριστοδούλου Β, Κομνός Α. "Βαριά θωρακική κάκωση και κλίμακα Apache II σε ασθενείς που νοσηλεύθηκαν στη ΜΕΘ Γ.Ν.Λάρισας". 2^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Τραύματος, 2003.
19. Μ. Μπούλμπου, Α. Γερμενής, Ε. Πετεινάκη, Κ. Καρακούσης, Κ. Καραμήτσος, Κ. Γουργουλιάνης, ΠΑ. Μολυβδάς. "Υπέρταση και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία". 29^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 2003.
20. Μ. Μπούλμπου, Α. Γερμενής, Ε. Πετεινάκη, Β. Κλεισιάρης, Κ. Γουργουλιάνης, ΠΑ. Μολυβδάς. "Διαχυτική ικανότητα του πνεύμονα και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία". 29^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 2003.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. A.H. Karantanas, K. Vasiou, E. Makri, A. Sioka, M. Boulbou, N. Papanikolaou, E. Lavdas, T. Tsirikas. "Liver diseases and SPIO administration: MR imaging applying 8 pulse sequences at 1T. 11th European Congress of Radiology, 1999.
2. A.H. Karantanas, N. Papanikolaou, M. Boulbou, V. Klisiaris. "Peripheral arterial stenosis in diabetic patients: MR angiography correlation with 2D and enhanced 3D techniques". 12th European Congress of Radiology, 2000.
3. K. Dafopoulos, P. Markoulatos, M. Boulbou, S. Gigimikas, D. Sioutopoulou, P. Kollia, N. Vamvakopoulos. "Detection of male fetal DNA in maternal plasma by nested PCR". 6th World Hellenic Biomedical Congress, Athens 2000.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μια μεταβολική διαταραχή ποικίλης αιτιολογίας που χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, λιπών και λευκωμάτων. Κοινή διαταραχή αποτελεί η υπεργλυκαιμία και η διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης. Τυπικές απώτερες επιπλοκές των ασθενών με διαβήτη αποτελούν η μικροαγγειοπάθεια, μακροαγγειοπάθεια και η νευροπάθεια. Η διαβητική μικροαγγειοπάθεια αποτελεί μια χαρακτηριστική επιπλοκή του διαβήτη με προσβολή των τριχοειδών του αγγειακού συστήματος. Ως αποτέλεσμα της χρόνιας υπεργλυκαιμίας, αυξάνεται η μη ενζυμική γλυκοζυλίωση στο τοίχωμα των αγγείων με αποτέλεσμα τη διαταραχή των πρωτεϊνών και του συνδετικού ιστού. Αυτές οι διαταραχές έχουν ως αποτέλεσμα την πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών.

Τα τελευταία χρόνια από εντατικές έρευνες έχει αποδειχθεί ότι η υπεργλυκαιμία είναι η μόνη μεταβολική επιπλοκή περισσότερο υπεύθυνη για τις χρόνιες διαβητικές επιπλοκές. Εντατικός έλεγχος του σακχάρου αίματος σχετίζεται με μικρότερη επίπτωση συστηματικών επιπλοκών, περιλαμβανομένων της νεφροπάθειας, αμφιβληστροειδοπάθειας και νευροπάθειας. Ο πνεύμονας θεωρείται ως "όργανο-στόχος" στο διαβήτη λόγω της ύπαρξης εκτεταμένου μικροαγγειακού δικτύου και άφθονου συνδετικού ιστού.

Όμως, οι βιοχημικοί ή κυτταρικοί μεσολαβητές της δημιουργίας μικροαγγειακών επιπλοκών λόγω υπεργλυκαιμίας παραμένουν σε ένα βαθμό αδιευκρίνιστοι. Εντατική έρευνα αναπτύσσεται τα τελευταία χρόνια για τη διευκρίνιση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών δημιουργίας αγγειακής νόσου στο διαβήτη ως αποτέλεσμα της υπεργλυκαιμίας με σκοπό την μείωση της συχνότητας εμφάνισης επιπλοκών, τη βελτίωση ποιότητας ζωής των διαβητικών ασθενών και την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσής τους.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| | Σελ. |
|------------------------------------------------------|-----------|
| ΕΙΣΑΓΩΓΗ..... | 1 |
| ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ..... | 4 |
| 1. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ..... | 5 |
| 1.1 Δυναμική σπιρομέτρηση..... | 6 |
| 1.2 Μέτρηση των στατικών όγκων των πνευμόνων..... | 9 |
| 1.3 Μέτρηση της διαχυτικής ικανότητας..... | 12 |
| 2. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ..... | 19 |
| 2.1 Ορισμός..... | 19 |
| 2.2 Κατάταξη..... | 19 |
| 2.3 Στάδια του διαβήτη..... | 23 |
| 2.4 Διαγνωστικά κριτήρια..... | 24 |
| 2.5 Επιδημιολογία σακχαρώδη διαβήτη..... | 26 |
| 2.6 Αιτιοπαθογένεια σακχαρώδη διαβήτη..... | 28 |
| 2.7 Ινσουλινοθεραπεία..... | 32 |
| 3. ΧΡΟΝΙΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ..... | 34 |
| 3.1 Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια..... | 34 |
| 3.1α. Παθοφυσιολογία..... | 34 |
| 3.2β. Διάγνωση..... | 35 |
| 3.2 Διαβητική νεφροπάθεια..... | 36 |
| 3.2α. Παθοφυσιολογία..... | 36 |
| 3.2β. Μικρολευκωματινουρία..... | 37 |
| 3.2γ. Ταξινόμηση-Πορεία διαβητικής νεφροπάθειας..... | 37 |
| 3.3 Διαβητική νευροπάθεια..... | 38 |
| 4. ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ..... | 40 |
| 4.1 Λειτουργία του ενδοθηλίου..... | 40 |
| 4.2 Ενεργοποίηση του ενδοθηλίου..... | 41 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5. ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ | 47 |
| 5.1 Ρόλος των μορίων προσκόλλησης..... | 47 |
| 5.2 Κατάταξη..... | 48 |
| 5.3 Έκφραση των μορίων προσκόλλησης | 51 |
| 5.4 Ο ρόλος των μορίων προσκόλλησης στη φυσιολογία του ανοσιακού συστήματος..... | 53 |
| 6. ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΗΣ | 57 |
| 6.1 Μηχανισμοί ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στο διαβήτη..... | 57 |
| 6.2 Υπεργλυκαιμία και μηχανισμοί αγγειακής βλάβης..... | 59 |
| ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ | 63 |
| 7. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ | 64 |
| 7.1 Μέρος Α..... | 64 |
| 7.2 Μέρος Β..... | 66 |
| 8. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ | 70 |
| 8.1 Μέρος Α..... | 70 |
| 8.2 Μέρος Β..... | 82 |
| 9. ΣΥΖΗΤΗΣΗ | 95 |
| 10. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ | 107 |
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ | 109 |
| SUMMARY | 112 |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ | 115 |

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μεταβολική διαταραχή πολλαπλής αιτιολογίας, η οποία χαρακτηρίζεται από χρόνια υπεργλυκαιμία, λόγω διαταραχών του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών και η οποία είναι αποτέλεσμα ανεπάρκειας στην έκκριση ή τη δράση της ινσουλίνης ή και τα δύο.

Τα τελευταία χρόνια από εντατικές έρευνες έχει αποδειχθεί ότι η υπεργλυκαιμία είναι η μόνη μεταβολική επιπλοκή περισσότερο υπεύθυνη για τις χρόνιες διαβητικές επιπλοκές. Εντατικός έλεγχος του σακχάρου αίματος σχετίζεται με μικρότερη επίπτωση συστηματικών επιπλοκών, περιλαμβανομένων της νεφροπάθειας, αμφιβληστροειδοπάθειας και νευροπάθειας (153).

Η παθογένεια των επιπλοκών του διαβήτη εμπεριέχει τόσο την μικροαγγειοπάθεια όσο και την μη ενζυμική γλυκοζυλίωση των ιστικών πρωτεϊνών λόγω της χρόνιας υπεργλυκαιμίας.

Στον πνεύμονα, η παρουσία εκτεταμένου αγγειακού δικτύου και άφθονου συνδετικού ιστού δημιουργεί τις προϋποθέσεις ο πνευμονικός ιστός να επηρεάζεται από τα παθοφυσιολογικά επακόλουθα της υπεργλυκαιμίας με αποτέλεσμα να θεωρείται ως "όργανο-στόχος" στο διαβήτη (157). Καθώς η φυσιολογική μηχανική λειτουργία του πνεύμονα και η ανταλλαγή αερίων επηρεάζονται από την ακεραιότητα του πνευμονικού συνδετικού ιστού και της μικροκυκλοφορίας, οι διαταραχές των δομικών αυτών συστατικών του μπορεί να οδηγήσουν σε μετρήσιμη διαταραχή της πνευμονικής λειτουργίας.

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα της πνευμονικής λειτουργίας στο διαβήτη είναι σχετικά περιορισμένα και ως τώρα με αντιφατικά αποτελέσματα. Οι περισσότερες μελέτες αναφέρονται στο διαβήτη τύπου 1 ενώ ελάχιστες αφορούν το διαβήτη τύπου 2 (166, 167). Οι ιστοπαθολογικές

ενδείξεις της πνευμονικής συμμετοχής σε διαβητικούς ασθενείς αναφέρουν πάχυνση της κυψελιδικής επιθηλιακής και τριχοειδικής βασικής μεμβράνης, το τελευταίο ενδεικτικό της παρουσίας πνευμονικής μικροαγγειοπάθειας (149, 150). Στις κλινικές μελέτες, οι συχνότερα παρατηρούμενες διαταραχές είναι ελαττωμένοι πνευμονικοί όγκοι, ελαττωμένη ελαστική επαναφορά και διαταραχές διάχυσης λόγω της ελαττωμένης πνευμονικής τριχοειδικής ροής. Οι αλλαγές που επέρχονται στον πνευμονικό συνδετικό ιστό λόγω της μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης των συστατικών του είναι η πιο πιθανή εξήγηση για την πνευμονική μηχανική δυσλειτουργία στο διαβήτη ενώ οι διαταραχές της διάχυσης αποδίδονται στην πνευμονική μικροαγγειοπάθεια.

Οι χρόνιες διαβητικές επιπλοκές οφείλονται σε χρόνια ενεργοποίηση του ενδοθηλίου (56). Η σύνδεση των προϊόντων προχωρημένης ενζυμικής γλυκοζυλίωσης (AGEs) στους υποδοχείς τους (RAGE) ενεργοποιεί κύτταρα, ειδικά μονοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα. Τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν κυτοκίνες και εκφράζουν μόρια προσκόλλησης όπως της E-selectin και του VCAM-1 (172). Η αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης έχει θεωρηθεί ότι εξηγεί την μικροαγγειακή δυσλειτουργία του διαβήτη καθώς οι μικροαγγειοπαθητικές επιπλοκές του διαβήτη (νεφρικές, οφθαλμικές και νευροπαθητικές) σε πειραματόζωα με διαβήτη δεν παρατηρούνται μετά χορήγηση αμινογουανιδίνης, ενός αναστολέα του σχηματισμού AGEs (171).

Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να εξετάσει την πνευμονική λειτουργία σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 και τύπου 2. Για το σκοπό αυτό μετρήθηκαν οι πνευμονικοί όγκοι και η διαχυτική ικανότητα του πνεύμονα για το μονοξείδιο του άνθρακα σε διαβητικούς ασθενείς και υγιείς εθελοντές που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου και συσχετίστηκαν τα ευρήματα με την ύπαρξη διαβητικών επιπλοκών όπως αμφιβληστροειδοπάθεια και μικρολευκωματινουρία. Η διάχυση μετρήθηκε

σε ορθία και υπτία θέση με σκοπό την αύξηση της ευαισθησίας της μεθόδου καθώς είναι γνωστό ότι φυσιολογικά αυξάνει από την ορθία στην υπτία θέση. Επιπρόσθετα, μετρήθηκαν σε όλους τους εξεταζόμενους στον ορό τα μόρια προσκόλλησης E-selectin, ICAM-1 και VCAM-1 ως δείκτες ενδοθηλιακής ενεργοποίησης με σκοπό την διερεύνηση συσχέτισης με την πνευμονική λειτουργία και τις άλλες διαβητικές επιπλοκές.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ

Αναπνοή είναι το σύνολο των διεργασιών που οδηγούν στην ανταλλαγή των αερίων, δηλαδή την πρόσληψη οξυγόνου και την αποβολή διοξειδίου του άνθρακα. Για την επίτευξη του σκοπού αυτού επιτελούνται οι ακόλουθες τέσσερις επιμέρους λειτουργίες: (1) ο αερισμός των πνευμόνων, δηλαδή η διακίνηση αέρα μεταξύ της ατμόσφαιρας και των κυψελίδων των πνευμόνων, (2) η διάχυση οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα μεταξύ των κυψελίδων και του αίματος, (3) η μεταφορά του οξυγόνου και του διοξειδίου του άνθρακα με το αίμα και τα υγρά του σώματος προς και από τα κύτταρα, και (4) η ρύθμιση του αερισμού των πνευμόνων και άλλων παραμέτρων της αναπνοής (1).

Μια απλή μέθοδος για τη μελέτη του αερισμού των πνευμόνων είναι η καταγραφή του όγκου του αέρα που εισέρχεται και εξέρχεται από τους πνεύμονες. Η μέθοδος ονομάζεται σπιρομετρία. Τα σπιρόμετρα μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο κατηγορίες: (α) αυτά που μετρούν όγκο και (β) αυτά που μετρούν ροή. Τα σπιρόμετρα μπορούν να καταγράψουν είτε μια καμπύλη όγκου-χρόνου, με τον όγκο σε λίτρα στον κατακόρυφο άξονα και το χρόνο σε δευτερόλεπτα στον οριζόντιο, είτε μια καμπύλη ροής-όγκου, με τη ροή σε λίτρα ανά δευτερόλεπτο στον κατακόρυφο άξονα και τον όγκο σε λίτρα στον οριζόντιο άξονα.

Η εκτίμηση της αναπνευστικής λειτουργίας μπορεί να ταξινομηθεί σε 3 επίπεδα αυξανόμενης πολυπλοκότητας (2):

1^ο επίπεδο. Η σπιρομέτρηση (καμπύλες όγκου-χρόνου και ροής-όγκου) και η εξέταση αερίων αρτηριακού αίματος θεωρούνται ως πρώτης γραμμής λειτουργική προσέγγιση του πνευμονοπαθούς ασθενούς.

2^ο επίπεδο. Περιλαμβάνεται η μέτρηση των υποδιαίρεσεων των πνευμονικών όγκων και η μέτρηση της διαχυτικής ικανότητας των πνευμόνων για το μονοξείδιο του άνθρακα (Dlco).

3^ο επίπεδο. Αν μετά το 1^ο και 2^ο επίπεδο εξακολουθεί να υπάρχει αμφιβολία για τη φύση και τη σοβαρότητα της πνευμονικής νόσου, διατίθεται μια μεγάλη ποικιλία ειδικών λειτουργικών εξετάσεων (μέτρηση των ολικών πνευμονικών αντιστάσεων, καμπύλη πίεσης-όγκου πνευμόνων) (διατασιμότητα ή compliance), εκτίμηση του νευρικού ελέγχου της αναπνοής, εξετάσεις εκτίμησης της λειτουργικότητας των αναπνευστικών μυών, εργοσπιρομετρία και η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου.

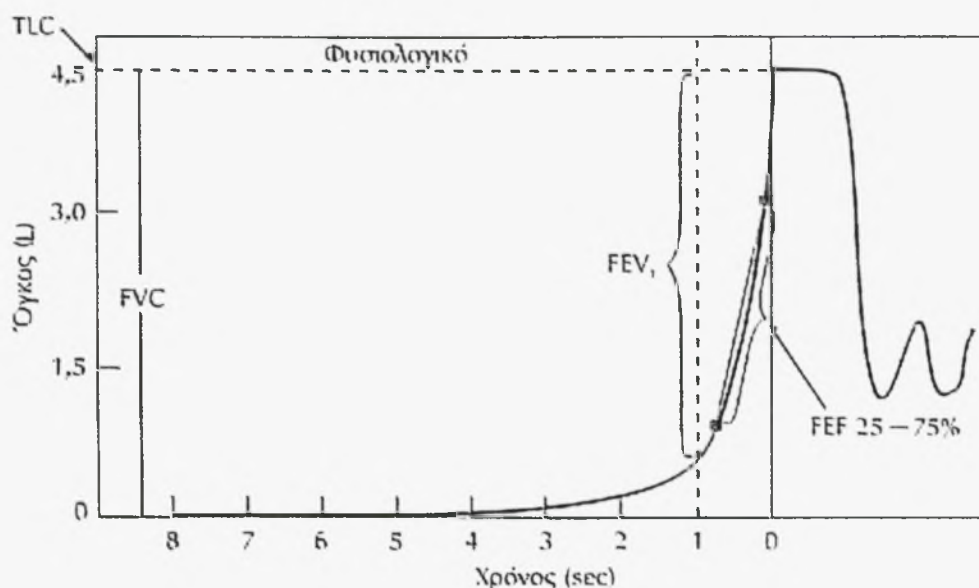
1.1 ΔΥΝΑΜΙΚΗ ΣΠΙΡΟΜΕΤΡΗΣΗ

Η απλούστερη δοκιμασία του αναπνευστικού συστήματος είναι η δυναμική εκπνοή. Η δυναμική σπιρομέτρηση περιλαμβάνει τη βίαιη, ταχεία και πλήρη εκπνοή του αέρα μετά από τη μεγαλύτερη δυνατή εισπνοή. Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη ροή αέρα κατά τη διάρκεια αυτής της τεχνικής χωρίζονται σε δύο ομάδες: (α) στις μηχανικές ιδιότητες των πνευμόνων και (β) στις αντιστάσεις. Οι μηχανικές ιδιότητες των πνευμόνων αναφέρονται στη διατασιμότητα και στις ελαστικές δυνάμεις επαναφοράς των πνευμόνων. Η διατασιμότητα αποτελεί το λόγο της μεταβολής του όγκου του αέρα στους πνεύμονες προς τη μεταβολή της πίεσης που την προκάλεσε. Οι ελαστικές δυνάμεις επαναφοράς αναφέρονται στην τάση των πνευμόνων να επιστρέψουν στη θέση ηρεμίας ή χαλάρωσής τους. Όσο περισσότερο ο πνευμονικός ιστός είναι διατεταμένος, τόσο ισχυρότερες είναι οι ελαστικές πιέσεις επαναφοράς και τόσο μεγαλύτερη είναι η μέγιστη ροή αέρα στους αεραγωγούς. Οι ελαστικές πιέσεις επαναφοράς και η ροή αέρα είναι μέγιστες, όταν οι πνεύμονες είναι πλήρως διατεταμένοι και μικρότερες, όταν οι πνεύμονες είναι εντελώς άδειοι. Οι ελαστικές πιέσεις μεταβάλλονται σε διάφορες νόσους. Σε ασθενείς με εμφύσημα υπάρχουν

μικρές ελαστικές πιέσεις επαναφοράς, λόγω απώλειας ιστού. Σε ασθενείς με πνευμονική ίνωση, οι δυνάμεις επαναφοράς είναι αυξημένες (1).

Ο δεύτερος σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει τη ροή αέρα είναι η αντίσταση των αεραγωγών. Η διάμετρος των αεραγωγών παίζει το μεγαλύτερο ρόλο. Όσο πιο μικρή είναι η διάμετρος των αεραγωγών, τόσο μεγαλύτερη είναι η αντίσταση. Υπάρχουν δύο παράγοντες που επηρεάζουν τη διάμετρο των αεραγωγών. Ο πρώτος είναι ο όγκος των πνευμόνων. Οι αεραγωγοί είναι ευρύτεροι και μεγαλύτεροι κατά τη διάρκεια πλήρους εισπνοής, σε σχέση με το τέλος της εκπνοής. Ο δεύτερος παράγοντας που επηρεάζει τη διάμετρο των αεραγωγών είναι η σύσπαση των μυών του βρογχικού δένδρου. Όταν αυτοί ερεθιστούν, συσπώνται και μειώνουν τη διάμετρο των αεραγωγών (3).

Η δυναμική σπιρομέτρηση δίνει πληροφορίες σχετικά με τη ροή και τον όγκο του αέρα που μετακινείται προς το εσωτερικό ή προς το εξωτερικό των πνευμόνων σε μία γρήγορη εισπνοή και μία βίαιη δυναμική εκπνοή. Ο δυναμικά εκπνεόμενος όγκος (Forced Expiratory Volume, FEV₁) είναι ο όγκος του αέρα που εκπνέεται σε ένα δευτερόλεπτο στη διάρκεια της δυναμικής εκπνοής από το σημείο της πλήρους εισπνοής. Η δυναμική ζωτική χωρητικότητα (Forced Vital Capacity, FVC) είναι ο ολικός όγκος αέρα που μπορεί να εκπνευστεί μετά μία πλήρη εισπνοή. Ο φυσιολογικός λόγος της FEV₁ δια της FVC είναι περίπου 80%. Από όλες τις παραμέτρους που μπορούν να μετρηθούν από τη δυναμική σπιρομέτρηση, οι περισσότερο χρήσιμες είναι ο FEV₁ και ο λόγος FEV₁/FVC (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Δυναμική σπυρομέτρηση. Καμπύλη όγκου-χρόνου. (Πηγή: Κ.Ι. Γουργουλιάνης. Λειτουργικός Έλεγχος της Αναπνοής, Εκδόσεις Βήτα, 1998).

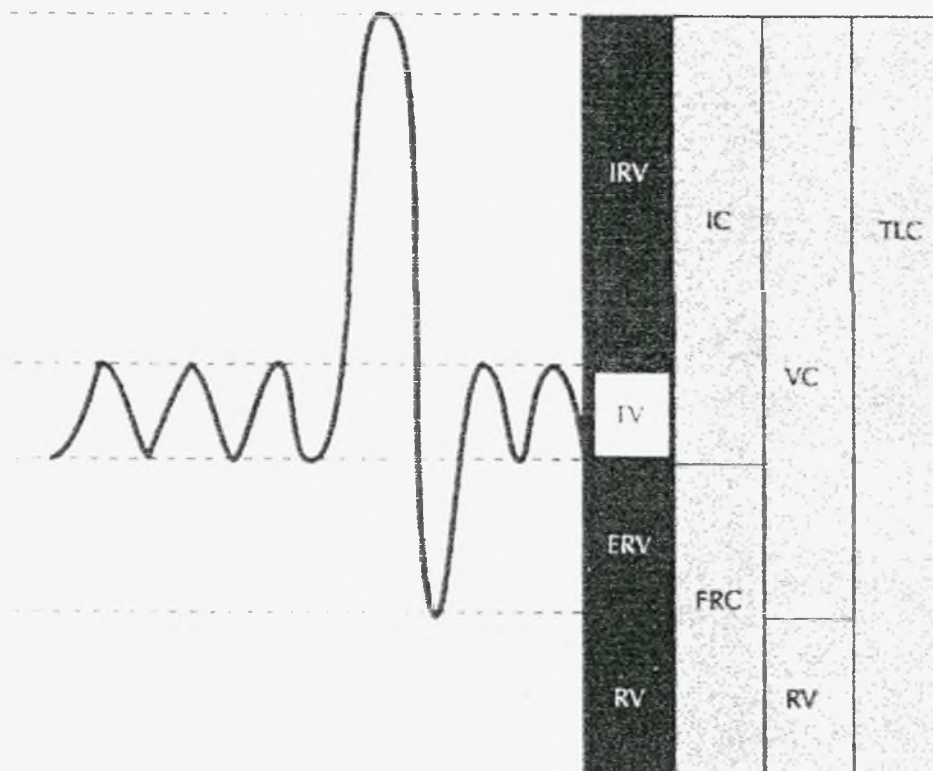
Ο δυναμικά εκπνεόμενος όγκος επηρεάζεται από την αντίσταση των αεραγωγών στη διάρκεια της δυναμικής εκπνοής. Αίτια περιλαμβάνουν το βρογχόσπασμο όπως στο άσθμα, ιστολογικές αλλοιώσεις των αεραγωγών όπως στη χρόνια βρογχίτιδα, απόφραξη του αυλού των αεραγωγών όπως στην εισπνοή ξένου σώματος και καταστροφικές αλλοιώσεις του πνευμονικού παρεγχύματος, που επηρεάζουν την προς τα έξω έλξη τους, η οποία φυσιολογικά κρατά ανοικτούς τους αεραγωγούς. Ο δυναμικά εκπνεόμενος όγκος επηρεάζεται τόσο από τους αεραγωγούς όσο και από το πνευμονικό παρέγχυμα. Μπορεί λοιπόν να μειωθεί είτε μετά από αύξηση της αντίστασης των αεραγωγών είτε μετά από ελάττωση της ελαστικής πίεσης επαναφοράς που οφείλεται σε παθήσεις του παρεγχύματος. Ένας τρόπος διαχωρισμού αυτών των δύο παραγόντων είναι να συσχετίσει τη μέγιστη ροή με την ελαστική πίεση επαναφοράς. Αυτό δεν μπορεί να γίνει μόνο από μια καταγραφή της δυναμικής εκπνοής, γιατί χρειάζεται και η καταγραφή της οισοφαγικής πίεσης (ως μέτρηση της ενδοθωρακικής

πίεσης) κάτω από στατικές συνθήκες και σε διάφορους όγκους της ζωτικής χωρητικότητας. Αν οι αεραγωγοί είναι φυσιολογικοί και η μείωση της ροής οφείλεται αποκλειστικά στην παρεγχυματική νόσο, η σχέση μεταξύ της ροής και της ελαστικής πίεσης επαναφοράς δεν μεταβάλλεται. Αντίθετα, αν η βλάβη είναι στους αεραγωγούς και το παρέγχυμα είναι φυσιολογικό, η καμπύλη απομακρύνεται από το φυσιολογικό εύρος (3).

Αίτια μείωσης της δυναμικής ζωτικής χωρητικότητας περιλαμβάνουν νοσήματα του θωρακικού τοιχώματος όπως η κυφοσκολίωση, η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, νοσήματα που επηρεάζουν τα νεύρα των αναπνευστικών μυών ή τους μύς, παθήσεις της υπεζωκοτικής κοιλότητας όπως ο πνευμοθώρακας ή η πάχυνση του υπεζωκότα, χωροκατακτητικές εξεργασίες, η αύξηση του όγκου αίματος στους πνεύμονες όπως στην αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια, νοσήματα των αεραγωγών που προκαλούν πρόιμη σύγκλειση τους στη διάρκεια της εκπνοής και επομένως μειώνουν τον όγκο που μπορεί να εκπνευστεί όπως στο άσθμα και τη βρογχίτιδα (1).

1.2 ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΚΩΝ ΟΓΚΩΝ ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ

Για ευκολία της περιγραφής των στοιχείων του αερισμού των πνευμόνων, το ποσό του αέρα που βρίσκεται μέσα στους πνεύμονες υποδιαιρείται σε τέσσερις διαφορετικούς όγκους και σε τέσσερις διαφορετικές χωρητικότητες (4).



Εικόνα 2. Πνευμονικοί όγκοι και χωρητικότητες (Πηγή: Κ.Ι. Γουργουλιάνης. Λειτουργικός Έλεγχος της Αναπνοής. Εκδόσεις Βήτα, 1998).

Οι όγκοι των πνευμόνων είναι οι εξής (Εικόνα 2):

1. Ο αναπνεόμενος όγκος αέρα (TV) είναι ο όγκος του αέρα που εισπνέεται ή εκπνέεται κατά τη διάρκεια της ήρεμης αναπνοής.
2. Ο εισπνεόμενος εφεδρικός όγκος (IRV) είναι ο επιπλέον όγκος αέρα που μπορεί να εισπνευσθεί, πέρα από τον αναπνεόμενο αέρα.
3. Ο εκπνεόμενος εφεδρικός όγκος αέρα (ERV) είναι ο επιπλέον όγκος αέρα που μπορεί να εκπνευσθεί με τη μέγιστη βίαιη εκπνευστική κίνηση, πέρα από το τέλος της ήρεμης εκπνοής.
4. Ο υπολειπόμενος όγκος (RV) είναι ο όγκος αέρα που παραμένει στους πνεύμονες στο τέλος μιας μέγιστης εκπνοής.

Οι χωρητικότητες αποτελούν άθροισμα δύο ή περισσότερων πνευμονικών όγκων (Εικόνα 2):

1. Η ζωτική χωρητικότητα (VC) είναι ο όγκος του αέρα που εκπνέεται μετά από μια μέγιστη εισπνοή. Όταν ο όγκος αυτός εκπνέεται βιαίως η χωρητικότητα καλείται βιαία ή ταχεία ζωτική χωρητικότητα (FVC). Η ζωτική χωρητικότητα ισούται με τον εισπνευστικό εφεδρικό όγκο συν τον αναπνεόμενο αέρα συν τον εκπνευστικό εφεδρικό όγκο.
2. Η εισπνευστική χωρητικότητα (IC) είναι το άθροισμα του αναπνεόμενου όγκου αέρα (TV) και του εισπνεόμενου εφεδρικού όγκου αέρα (IRV) και εκφράζει τη μέγιστη ποσότητα αέρα που είναι δυνατό να εισπνευσθεί πάνω από το τελοεκπνευστικό επίπεδο του αναπνεόμενου όγκου αέρα.
3. Η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC) είναι ο όγκος αέρα που παραμένει στους πνεύμονες κατά την ήρεμη εκπνοή. Αποτελείται από τον εκπνεόμενο εφεδρικό όγκο αέρα (ERV) και τον υπολειπόμενο όγκο αέρα (RV). Η FRC είναι η σταθερότερη σε σχέση με τους υπόλοιπους πνευμονικούς όγκους και χωρητικότητες. Θεωρείται ότι είναι ο όγκος αέρα που περιέχεται στους πνεύμονες, όταν οι αναπνευστικοί μύες βρίσκονται σε πλήρη ηρεμία.

4. Η ολική πνευμονική χωρητικότητα (TLC) είναι ο όγκος που περιέχεται στους πνεύμονες κατά τη μέγιστη εισπνευστική θέση. Αποτελείται από το άθροισμα όλων των πνευμονικών όγκων (IRV, TV, ERV, RV) και επίσης αποτελείται από το άθροισμα των δύο χωρητικοτήτων, της εισπνευστικής χωρητικότητας (IC) και της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (FRC) (4).

1.3 ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΧΥΤΙΚΗΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑΣ

Η διαχυτική ικανότητα εκφράζει την ποσότητα του αερίου που μεταφέρεται από την κυψελίδα μέχρι το μόριο της αιμοσφαιρίνης που βρίσκεται στα ενδοπνευμονικά αγγεία, στη μονάδα του χρόνου (5).

Τα κυψελιδικά τοιχώματα είναι εξαιρετικά λεπτά και μέσα σε αυτά υπάρχει ένα πυκνό δίκτυο αλληλοσυνδεόμενων τριχοειδών. Εξαιτίας του εκτεταμένου του τριχοειδικού πλέγματος, η ροή του αίματος στο κυψελιδικό τοίχωμα έχει περιγραφεί ως αιμάτινο στρώμα. Είναι φανερό ότι τα κυψελιδικά αέρια βρίσκονται σε πολύ στενή επαφή με το αίμα των τριχοειδών. Συνεπώς, η ανταλλαγή αερίων μεταξύ του κυψελιδικού αέρα και του αίματος των τριχοειδών των πνευμόνων επιτελείται μέσα από τη μεμβράνη όλων των καταληκτικών τμημάτων των πνευμόνων. Οι μεμβράνες αυτές είναι γνωστές ως αναπνευστική μεμβράνη ή πνευμονική μεμβράνη. Η αναπνευστική μεμβράνη αποτελείται από τις εξής μεμβράνες:

1. Τη στιβάδα υγρού που επαλείφει την κυψελίδα και η οποία περιέχει τον επιφανειοδραστικό παράγοντα (surfactant) που ελαττώνει την επιφανειακή τάση του κυψελιδικού υγρού.
2. Το κυψελιδικό επιθήλιο που αποτελείται από πολύ λεπτά επιθηλιακά κύτταρα.
3. Τη βασική μεμβράνη του επιθηλίου.
4. Έναν πολύ λεπτό μεσοκυττάριο χώρο μεταξύ του κυψελιδικού επιθηλίου και της τριχοειδικής μεμβράνης.

5. Τη βασική μεμβράνη του τριχοειδούς, η οποία σε πολλές θέσεις συντήκεται με τη βασική μεμβράνη του επιθηλίου.
6. Το ενδοθήλιο των τριχοειδών.

Το συνολικό πάχος της αναπνευστικής μεμβράνης, παρά το μεγάλο αριθμό στιβάδων, σε ορισμένες θέσεις είναι μόνο 0,2μm, και κατά μέσο όρο 0,6μm. Η μέση διάμετρος των πνευμονικών τριχοειδών είναι μικρότερη από 5μm, πράγμα που σημαίνει ότι τα ερυθρά αιμοσφαίρια πρέπει πραγματικά να υφίστανται παραμόρφωση για να περάσουν μέσα από αυτά. Συνεπώς, η μεμβράνη των ερυθροκυττάρων έρχεται συχνά σε επαφή με το τοίχωμα των τριχοειδών, έτσι ώστε το οξυγόνο και το διοξείδιο του άνθρακα δεν είναι απαραίτητο να περάσουν μέσα από μεγάλη ποσότητα πλάσματος, αφού διαχέονται μεταξύ της κυψελίδας και του ερυθρού αιμοσφαιρίου. Είναι φανερό ότι και αυτό το γεγονός αυξάνει την ταχύτητα διάχυσης. Από ιστολογικές μελέτες υπολογίζεται ότι η συνολική έκταση της επιφάνειας της αναπνευστικής μεμβράνης είναι κατά προσέγγιση 50 ως 100 τετραγωνικά μέτρα στο φυσιολογικό ενήλικα. Η ολική ποσότητα αίματος στα πνευμονικά τριχοειδή, σε οποιαδήποτε στιγμή, είναι 60 ως 140 ml (6).

Ο βαθμός της διάχυσης είναι ευθέως ανάλογος με την επιφάνεια όπου γίνεται η διάχυση, τη διαφορά των μερικών πιέσεων του αερίου στον κυψελιδικό χώρο και στο αίμα και τη σταθερά διάχυσης, που εξαρτάται από το είδος του αερίου και του ιστού. Είναι αντιστρόφως ανάλογος της συνολικής απόστασης που έχει να διανύσει το αέριο (πάχος μεμβράνης). Η σταθερά διάχυσης είναι ευθέως ανάλογη του συντελεστή διαλυτότητας του αερίου και αντιστρόφως ανάλογη της τετραγωνικής ρίζας του μοριακού του βάρους. Το οξυγόνο και το διοξείδιο του άνθρακα παρότι είναι διαλυτά στο αίμα και έχουν ισχυρή χημική συγγένεια με την αιμοσφαιρίνη, δεν χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση της διάχυσης, επειδή η ύπαρξή τους στο αρτηριακό και στο φλεβικό αίμα επηρεάζει τα ακριβή αποτελέσματα της

μέτρησης. Το μονοξείδιο του άνθρακα (CO) έχει ισχυρή χημική συγγένεια με την αιμοσφαιρίνη (210 φορές περισσότερο απ' ό τι το οξυγόνο), είναι διαλυτό στο αίμα και οι συγκεντρώσεις του στο φλεβικό αίμα είναι μηδαμινές. Αν και είναι τοξικό εφόσον συνδεθεί με μεγάλες ποσότητες αιμοσφαιρίνης, δεν είναι επικίνδυνο σε χαμηλές πυκνότητες.

Σήμερα, για τη μέτρηση της διαχυτικής ικανότητας χρησιμοποιείται το CO. Η διάχυση CO από την κυψελίδα μέχρι την αιμοσφαιρίνη χωρίζεται σε 4 φάσεις:

- (α) τη διάχυση από την κυψελίδα στο τοίχωμα του τριχοειδούς (Dm),
- (β) τη μεταφορά μέχρι το ερυθρό αιμοσφαίριο (QC),
- (γ) την είσοδο στο ερυθρό αιμοσφαίριο,
- (δ) τη σύνδεση του CO με την αιμοσφαιρίνη.

Η διάχυση του αερίου από τον κυψελιδικό χώρο μέχρι και το τοίχωμα του τριχοειδούς (Dm) εξαρτάται από τους παράγοντες που αναφέρθηκαν. Έτσι η Dm μπορεί να μεταβληθεί ή να ελαττωθεί όταν αυξάνεται το υγρό στο διάμεσο χώρο, όταν υπάρχει ίνωση, σε πνευμονική εμβολή ή σε ατελεκτασία. Η μεταφορά του αερίου από το τοίχωμα του τριχοειδούς μέχρι και το ερυθρό αιμοσφαίριο (QC) εξαρτάται από τον όγκο των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αγγειακό δίκτυο. Η διέλευση μέσω της μεμβράνης του ερυθρού αιμοσφαιρίου και η σύνδεση του CO με την αιμοσφαιρίνη είναι οι τελικές δύο φάσεις, που ολοκληρώνουν τη διάχυση του αερίου από την κυψελίδα μέχρι το μόριο της αιμοσφαιρίνης.

Η διαχυτική ικανότητα των πνευμόνων για το μονοξείδιο του άνθρακα ορίζεται ως ο λόγος της ποσότητας του CO που προσλαμβάνεται ανά πρώτο λεπτό προς τη διαφορά των μερικών πιέσεων του CO στην κυψελίδα και στο πνευμονικό τριχοειδές.

$$DLCO = VCO / (PACO - PcCO) \text{ mL / min / mmHg}$$

όπου DLCO είναι η διαχυτική ικανότητα των πνευμόνων για το μονοξείδιο του άνθρακα, VCO είναι ο βαθμός πρόσληψης του μονοξειδίου του άνθρακα από τον κυψελιδικό χώρο στο αίμα ανά λεπτό, PACO είναι η μέση μερική πίεση του μονοξειδίου του άνθρακα στην κυψελίδα και P_cCO είναι η μέση μερική πίεση του μονοξειδίου του άνθρακα στο πνευμονικό τριχοειδές (5).

Η μέτρηση της διαχυτικής ικανότητας γίνεται όταν υπάρχουν ενδείξεις διαταραχής λειτουργίας της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης και για την παρακολούθηση ήδη επιβεβαιωμένων διαταραχών. Ο λόγος DLCO/VA είναι χρήσιμος στην ερμηνεία διαφόρων αιτίων ελάττωσης της DLCO. VA είναι ο κυψελιδικός όγκος και εκφράζει τον όγκο του πνεύμονα, όπου λαμβάνει χώρα διάχυση αερίων. Υπολογίζεται αν από την FRC αφαιρεθεί ο νεκρός χώρος.

Ένα καλό παράδειγμα ελαττωμένης διαχυτικής ικανότητας είναι οι ασθενείς με πνευμονικό εμφύσημα. Στους ασθενείς αυτούς υπάρχει μεγάλη ελάττωση του κυψελιδοτριχοειδικού δικτύου, επειδή καταστρέφονται οι κυψελίδες, και αυτό έχει ως αποτέλεσμα μείωση της επιφάνειας διάχυσης. Ο όγκος των πνευμόνων στον οποίο το μονοξείδιο του άνθρακα διαχέεται, συνήθως είναι φυσιολογικός ή αυξημένος και έτσι ο λόγος DLCO/VA είναι ελαττωμένος. Στην περίπτωση αυτή, η χαμηλή τιμή του λόγου σημαίνει ότι η διαχυτική ικανότητα στους ασθενείς αυτούς είναι ελαττωμένη. Σε ασθενείς με περιοριστικού τύπου πνευμονοπάθεια (σαρκοείδωση, σκληρόδερμα), η διαχυτική ικανότητα είναι συνήθως ελαττωμένη. Ο ολικός όγκος των πνευμόνων είναι επίσης ελαττωμένος και αυτό έχει ως αποτέλεσμα φυσιολογικό λόγο DLCO/VA. Αυτό σημαίνει ότι η ελάττωση της διαχυτικής ικανότητας οφείλεται κυρίως στους μικρούς πνεύμονες παρά σε διαταραχές διάχυσης.

Έχουν αναπτυχθεί τρεις τεχνικές για τη μέτρηση της διαχυτικής ικανότητας των πνευμόνων :

- (α) η μέθοδος σταθερής κατάστασης (steady state)
- (β) η μέθοδος της επανεισπνοής (rebreathing)
- (γ) η μέθοδος της απλής μονήρους εισπνοής (single breath).

Η μέθοδος της μονήρους εισπνοής είναι η συχνότερα χρησιμοποιούμενη τεχνική σήμερα (7).

Τα συμπαθομιμητικά βρογχοδιασταλτικά φάρμακα είναι δυνατό να αυξήσουν τη διαχυτική ικανότητα, επειδή αυξάνουν την καρδιακή παροχή και, κατά συνέπεια, την ποσότητα του αίματος που διαχέεται από τους πνεύμονες στη μονάδα του χρόνου. Πρέπει να συστήνεται στον ασθενή, που πρόκειται να υποβληθεί στη δοκιμασία, να έχει πάρει τα βρογχοδιασταλτικά του σε διάστημα μεγαλύτερο της μισής ώρας πριν από τη δοκιμασία.

Αν και η μέθοδος είναι ταχεία, εύκολη και δεν απαιτεί μετρήσεις δειγμάτων αίματος του ασθενούς, δέχεται επικρίσεις, επειδή μετρά τη διαχυτική ικανότητα (α) στη μέγιστη εισπνοή και (β) κατά το χρονικό διάστημα που ο ασθενής συγκρατεί την αναπνοή του, καταστάσεις που δεν είναι φυσιολογικές. Κάποια νεότερη τεχνική, κατά την οποία θα απαιτείται μέγιστη εισπνευστική κίνηση αλλά δεν θα χρειάζεται η παραμονή του ασθενούς για 10 sec στη μέγιστη εισπνευστική θέση, μπορεί να βοηθήσει αρκετά στο μέλλον.

Οι συστάσεις της ATS (Αμερικανική Θωρακική Εταιρεία) (7), οι οποίες αναφέρονται στην εκτέλεση της δοκιμασίας για τη μέτρηση της διάχυσης, είναι οι εξής :

A. Η εισπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα κατά τη δοκιμασία πρέπει να είναι τουλάχιστον το 90% της μεγαλύτερης ζωτικής χωρητικότητας που έχει μετρηθεί προηγουμένως. Η εισπνοή πρέπει να είναι γρήγορη και να διαρκεί λιγότερο από 4 sec.

Β. Η διακοπή των αναπνευστικών κινήσεων πρέπει να διαρκεί 9-11 sec και ο ασθενής πρέπει να είναι ήρεμος και να έχει κλειστή τη γλωττίδα ή τη βαλβίδα του μηχανήματος, αποφεύγοντας να μεταβάλει θετικές ή αρνητικές ενδοθωρακικές πιέσεις.

Γ. Ο αρχικός όγκος του εκπνεόμενου αέρα μετά τη διακοπή των αναπνευστικών κινήσεων πρέπει να αποβάλλεται, επειδή περιέχει αέρα που είχε παραμείνει στις μεγάλες αεροφόρους οδούς. Ο όγκος αυτός πρέπει να είναι 750-1000 mL, αν η ζωτική χωρητικότητα του ασθενούς είναι πάνω από 2 L. Αν η ζωτική χωρητικότητα του ασθενούς είναι κάτω των 2 L, ο όγκος αυτός πρέπει να είναι 0.5 L.

Δ. Ο όγκος του δείγματος του κυψελιδικού αέρα πρέπει να είναι 500-1000 mL και να συλλέγεται μέσα σε χρόνο 3 sec.

Η δοκιμασία μέτρησης της διάχυσης είναι δυνατό να γίνει πριν, μετά ή ενδιάμεσα άλλων δοκιμασιών του λειτουργικού ελέγχου της αναπνοής. Θεωρείται, όμως, ότι είναι καλύτερα να εκτελείται μετά τις υπόλοιπες δοκιμασίες. Οι λόγοι είναι δύο:

Α. Η δοκιμασία για τη μέτρηση της διαχυτικής ικανότητας είναι πολυπλοκότερη για τον ασθενή, από τις υπόλοιπες δοκιμασίες του λειτουργικού ελέγχου της αναπνοής. Έτσι, είναι σκόπιμο να προηγούνται οι υπόλοιπες δοκιμασίες, ώστε ο ασθενής να εξοικειώνεται και να εκπαιδεύεται, για να εκτελέσει τη δοκιμασία μέτρησης της διάχυσης ευκολότερα.

Β. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ο ασθενής πρέπει να εισπνεύσει τουλάχιστον το 90% της ζωτικής χωρητικότητας που είχε μετρηθεί προηγουμένως. Έτσι, είναι λογικό να προηγούνται οι υπόλοιπες εξετάσεις.

Σε ασθενείς που έχουν σοβαρού βαθμού απόφραξη αεραγωγών, οι μετρήσεις της διαχυτικής ικανότητας μετά από βρογχοδιαστολή μπορεί να είναι περισσότερο επιτυχημένες σε σχέση με τις μετρήσεις προ της βρογχοδιαστολής. Αν για την επίτευξη βρογχοδιαστολής χορηγείται β₂-

διεγέρτης, πρέπει η δοκιμασία να εκτελείται τουλάχιστον μισή ώρα μετά τη χορήγηση του φαρμάκου, γιατί είναι δυνατό να αυξηθεί η καρδιακή συχνότητα και η καρδιακή παροχή.

Η ποσότητα της αιμοσφαιρίνης επηρεάζει τα αποτελέσματα της δοκιμασίας. Όσο περισσότερη αιμοσφαιρίνη έχει ο ασθενής, τόσο μεγαλύτερες τιμές διαχυτικής ικανότητας προκύπτουν. Είναι απαραίτητο οι τιμές από τη δοκιμασία να διορθώνονται, σε σχέση με την ποσότητα της αιμοσφαιρίνης. Σε κάθε ασθενή, που πρόκειται να υποβληθεί σε δοκιμασία μέτρησης της διαχυτικής ικανότητας, πρέπει να είναι γνωστή η αιμοσφαιρίνη του κατά την ημέρα της δοκιμασίας.

Αν και οι κατώτερες φυσιολογικές τιμές διαχυτικής ικανότητας αμφισβητούνται, οι περισσότεροι κλινικοί γιατροί χρησιμοποιούν ως κατώτερη φυσιολογική τιμή το 80% ή 85% της προβλεπόμενης τιμής (5).

2. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Ο όρος σακχαρώδης διαβήτης περιγράφει "μια μεταβολική διαταραχή πολλαπλής αιτιολογίας, η οποία χαρακτηρίζεται από χρόνια υπεργλυκαιμία, λόγω διαταραχών του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών και η οποία είναι αποτέλεσμα ανεπάρκειας στην έκκριση ή τη δράση της ινσουλίνης ή και τα δύο. Η χρόνια υπεργλυκαιμία οδηγεί μακροπρόθεσμα σε βλάβη, δυσλειτουργία και ανεπάρκεια διαφόρων οργάνων κυρίως των οφθαλμών, των νεφρών, των νεύρων, των αγγείων και της καρδιάς".

2.2 ΚΑΤΑΤΑΞΗ

Διάφοροι όροι έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν για να περιγράψουν τους τύπους του διαβήτη. Ο Saundby το 1907 ήταν από τους πρώτους που περιέγραψε τους δύο κύριους τύπους του διαβήτη. Ο Himsworth στα τέλη του 1940 περιέγραψε την κατάσταση της αντίστασης στην ινσουλίνη και μόνο το 1970, με την ανακάλυψη της σχέσης με το σύστημα HLA και τα αντινησιδιακά αντισώματα, έγινε φανερό ότι οι δύο κύριοι τύποι του διαβήτη είναι αιτιολογικά διαφορετικοί (8).

Ακολούθησε το 1980 η ανακοίνωση της 2^{ης} Επιτροπής Ειδικών του WHO (9), η οποία πρότεινε την πρώτη ευρέως αποδεκτή κατάταξη. Σύμφωνα με την κατάταξη αυτή αναγνωρίζονταν δύο κύριες κατηγορίες διαβήτη : Τύπου 1 ή Ινσουλινοεξαρτώμενος (IDDM) και τύπου 2 ή Μη Ινσουλινοεξαρτώμενος (NIDDM) Διαβήτης. Προστέθηκε ο όρος διαταραχή ανοχής γλυκόζης (IGT) για να περιγράψει μια νέα κατηγορία διαβήτη και η λίστα συμπληρώθηκε με τους Άλλους Τύπους Διαβήτη και τον Διαβήτη της Κυήσεως.

Η κατάταξη αυτή τροποποιήθηκε το 1985 από την Ομάδα Μελέτης του WHO (10). Οι όροι Τύπου 1 και Τύπου 2 απαλείφθηκαν και παρέμειναν οι όροι IDDM και NIDDM. Προστέθηκε ο όρος Σακχαρώδης Διαβήτης Σχετιζόμενος με Υποσιτισμό (Malnutrition Related Diabetes Mellitus (MRDM)). Η ταξινόμηση αυτή έτυχε ευρείας εφαρμογής μέχρι σήμερα.

Όμως, με την απόκτηση νέας γνώσης, σχετικά με την αιτιολογία του διαβήτη, δημιουργήθηκε η ανάγκη για περαιτέρω τροποποιήσεις στην κατάταξη, η οποία όφειλε να συμπεριλάβει τα νέα δεδομένα.

Η νέα κατάταξη βασίζεται εν μέρει στην αιτιολογία του διαβήτη (11,12). Θα πρέπει να αναφερθεί ότι οι όροι IDDM και NIDDM έχουν απαλειφθεί από την νέα κατάταξη, γιατί έχουν δημιουργήσει σύγχυση, αφού αναφερόταν στον τύπο της θεραπείας παρά την αιτιολογία της νόσου. Έτσι, τώρα έχουμε ως κύριες κατηγορίες: Τύπου 1 και Τύπου 2 Σακχαρώδη Διαβήτη, Άλλους Ειδικούς Τύπους και Διαβήτη της Κνήσεως.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Τύποι Σακχαρώδη Διαβήτη - Νέα Κατάταξη

- **Τύπου 1** : α - Αυτοάνοσος
β - Ιδιοπαθής
- **Τύπου 2** : α - Με υπεροχή αντίστασης στην ινσουλίνη
β - Με υπεροχή ανεπάρκειας έκκρισης ινσουλίνης
- **Άλλοι Ειδικοί Τύποι:**
 1. Γενετικές διαταραχές λειτουργίας β-κυττάρου π.χ MODY 1 ως 4.
 2. Γενετικές διαταραχές δράσης ινσουλίνης π.χ Τύπου A αντίσταση στην ινσουλίνη.
 3. Νόσοι του εξωκρινούς παγκρέατος π.χ. Ινωδολιθιασική παγκρεατοπάθεια.
 4. Ενδοκρινοπάθειες, π.χ. Μεγαλακρία.
 5. Διαβήτης από φάρμακα ή χημικές ουσίες, π.χ. Γλυκοκορτικοειδή.
 6. Λοιμώξεις, π.χ. Συγγενής ερυθρά.
 7. Ασυνήθεις μορφές αυτοανόσου διαβήτη, π.χ. Stiff Man Syndrome.
 8. Άλλα γενετικά σύνδρομα, π.χ. Σύνδρομο Turner.

- **Διαβήτης Κυήσεως.**

Ο όρος MRDM (Malnutrition Related Diabetes Mellitus) έχει απαλειφθεί γιατί υπήρξαν δυσκολίες στην επιβεβαίωση της ύπαρξής του ως ξεχωριστού τύπου. Ο τύπος αυτός πλέον συμπεριλαμβάνεται στις νόσους του εξωκρινούς παγκρέατος υπό την κατηγορία: "Άλλοι Ειδικοί Τύποι".

Η Διαταραχή Ανοχής της Γλυκόζης (IGT) έχει επίσης αφαιρεθεί από τη λίστα των κλινικών κατηγοριών του διαβήτη, γιατί δεν αποτελεί ξεχωριστό τύπο διαβήτη αλλά σημαντικό παράγοντα κινδύνου και υπάγεται πλέον στα στάδια του διαβήτη.

Τύπου 1 Σακχαρώδης Διαβήτης. Περιλαμβάνει τις περισσότερες περιπτώσεις που οφείλονται σε καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος. Ο τύπος αυτός διακρίνεται σε 2 υπότυπους. Στον πρώτο υπάρχει σαφής ένδειξη αυτοάνοσης προσβολής, όπως φαίνεται από την παρουσία αντιησιδιακών αντισωμάτων, αντι-GAD αντισωμάτων και/ή αντι-ινσουλινικών αντισωμάτων. Στον δεύτερο υπότυπο οι ασθενείς είναι φαινοτυπικά παρόμοιοι, δηλαδή είναι νεαρά άτομα, αναπτύσσουν κετοοξέωση και πεθαίνουν χωρίς ινσουλινοθεραπεία, αλλά δεν έχουν ενδείξεις αυτοάνοσης διεργασίας. Ο υπότυπος αυτός παρουσιάζεται σε μικρό μόνο ποσοστό των ατόμων με τύπου 1 διαβήτη στην Ευρώπη αλλά αποτελεί σημαντική αναλογία μεταξύ των διαβητικών τύπου 1 στην Αφρική και στις Ινδίες. Είναι γνωστός ως "Τύπου 1 Ιδιοπαθής". Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο ρυθμός καταστροφής των β-κυττάρων μπορεί να ποικίλλει και έχει δημιουργηθεί σύγχυση σχετικά με την βραδείας εξέλιξης μορφή του Λανθάνοντος Αυτοάνοσου Διαβήτη των Ενηλίκων (Latent Autoimmune Diabetes in Adults, LADA), ο οποίος είναι πλέον σαφές ότι ανήκει στην κατηγορία του "Τύπου 1-Αυτοανόσου". Υποψία για την παρουσία του τύπου αυτού του διαβήτη θα πρέπει να εγείρεται σε περιπτώσεις νέων ή μέσης ηλικίας ενηλίκων που αρχικά εμφανίζουν εικόνα τύπου 2 διαβήτη αλλά παρουσιάζουν στίγματα αυτοανοσίας τα ίδια και / ή άλλα συγγενικά άτομα.

Τύπου 2 Σακχαρώδης Διαβήτης. Αποτελεί την πιο συχνή μορφή διαβήτη, η οποία χαρακτηρίζεται από ένα βαθμό ανεπάρκειας στην έκκριση της ινσουλίνης και κατά μεγάλο μέρος από αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης. Η πλειονότητα των ατόμων με τύπου 2 διαβήτη έχουν κεντρικού τύπου παχυσαρκία, η οποία από μόνη της επιδεινώνει την ινσουλινοαντίσταση. Σπάνια, άτομα με τύπου 2 διαβήτη μπορεί να αναπτύξουν κετοοξέωση αν συνυπάρχει σοβαρή υποκείμενη λοίμωξη. Οι

βασικές αιτίες που προκαλούν τον τύπο αυτό του διαβήτη παραμένουν ακόμη άγνωστες. Το πιθανόν είναι ότι η αιτία είναι πολυπαραγοντική.

Διαβήτης της Κυήσεως. Είναι η δυσανοχή στη γλυκόζη που για πρώτη φορά αναγνωρίζεται στην εγκυμοσύνη και περιλαμβάνει γυναίκες με διαταραχή ανοχής γλυκόζης καθώς και με παθολογική καμπύλη γλυκόζης. Ο διαβήτης της κύησης θα πρέπει να διακρίνεται από το διαβήτη που προϋπάρχει της εγκυμοσύνης, ο οποίος στην περίπτωση αυτή ονομάζεται "Διαβήτης και Εγκυμοσύνη".

2.3 ΤΑ ΣΤΑΔΙΑ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ

Τα στάδια κυμαίνονται από φυσιολογική ανοχή γλυκόζης μέσω διαταραχής ανοχής γλυκόζης (IGT) και διαταραγμένης γλυκαιμίας νηστείας (IFG) σε κλινικό σακχαρώδη διαβήτη, ο οποίος μπορεί να μην χρειάζεται ινσουλίνη για επιβίωση του ατόμου με διαβήτη.

1. Φυσιολογική ανοχή γλυκόζης
2. Διαταραχή ανοχής γλυκόζης (IGT) και/ή διαταραγμένη γλυκαιμία νηστείας (IFG)
3. Σακχαρώδης Διαβήτης : α). χωρίς ανάγκη για ινσουλίνη
β). ανάγκη ινσουλίνης για ρύθμιση
γ). ανάγκη ινσουλίνης για επιβίωση.

2.4 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Είναι πλέον σαφές ότι η καλή ρύθμιση της γλυκόζης μπορεί να καθυστερήσει την εμφάνιση των διαβητικών επιπλοκών και επίσης είναι γνωστό ότι μπορεί να υπάρξει καθυστέρηση πολλών χρόνων μεταξύ της έναρξης και της διάγνωσης του τύπου 2 διαβήτη. Η διάγνωση του διαβήτη θα πρέπει να γίνεται έγκαιρα για την πρόληψη των οξέων συμπτωμάτων, αλλά και επίσης για τις ειδικές χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη, ώστε η θεραπεία για τη ρύθμιση της γλυκόζης και την πρόληψη αυτών των επιπλοκών να αρχίσει έγκαιρα.

Στο παρελθόν, η από του στόματος δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (OGTT) αποτελούσε το χρυσό κριτήριο (gold standard) για τη διάγνωση του διαβήτη σε οριακές και αμφίβολες περιπτώσεις. Γλυκόζη πλάσματος >200 mg / dl σε τυχαία μέτρηση επί παρουσίας συμπτωμάτων ή μετά από δεύτερη μέτρηση επί απουσίας συμπτωμάτων ήταν σαφώς διαγνωστική για διαβήτη, σύμφωνα με τα παλαιά κριτήρια και αυτό δεν έχει αλλάξει. Το επίπεδο των 200 mg/dl γλυκόζης πλάσματος στις 2 ώρες μετά φόρτιση με γλυκόζη θεωρείται καλά διαχωριστικό και έχει διατηρηθεί στα νέα κριτήρια. Το κύριο πρόβλημα υπήρξε με το επίπεδο της γλυκόζης νηστείας. Το 1980, η Εθνική Ομάδα Δεδομένων για το Διαβήτη (NDDG) της American Diabetes Association (ADA) επέλεξε το επίπεδο των 140 mg/dl για πλάσμα (120 mg/dl για ολικό φλεβικό αίμα) (13). Ο WHO υιοθέτησε αυτό το επίπεδο το 1985. Η βάση όμως για την επιλογή του επιπέδου αυτού δεν ήταν ισχυρή. Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει φανερό ότι τα παραπάνω επίπεδα γλυκόζης νηστείας, εάν χρησιμοποιούνταν από μόνα τους θα ανακάλυπταν λιγότερα άτομα με διαβήτη, παρά εάν η διάγνωση στηριζόταν στην, 2-ώρες μετά φόρτιση με γλυκόζη, τιμή. Για τους λόγους αυτούς, τόσο η ADA όσο και η Συμβουλευτική Ομάδα του WHO συμφωνούν ότι το διαγνωστικό όριο για τη γλυκόζη νηστείας θα πρέπει να κατέβει στο 126 mg/dl (πλάσμα) ή 110 mg/dl (ολικό φλεβικό αίμα).

Διαγνωστικά κριτήρια διαβήτη και άλλες περιπτώσεις
υπεργλυκαιμίας

Γλυκόζη πλάσματος (mg/dl)

- Σακχαρώδης Διαβήτης

Τιμή νηστείας : >126

2-ώρες μετά φόρτιση με γλυκόζη : >200

- Διαταραχή ανοχής γλυκόζης

Τιμή νηστείας : <126

2-ώρες μετά φόρτιση με γλυκόζη : 140-200

- Διαταραγμένη γλυκαιμία νηστείας

Τιμή νηστείας : 110-126

Διαταραχή ανοχής γλυκόζης (IGT): Θεωρείται πλέον όχι ως κατηγορία διαβήτη, αλλά ως στάδιο στη φυσική εξέλιξη του διαταραγμένου μεταβολισμού των υδατανθράκων. Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι άτομα με IGT έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη και μακροαγγειακής νόσου. Υπάρχει μια αλλαγή εδώ στο ότι το IGT θα πρέπει να έχει μη διαβητική γλυκόζη νηστείας. Καθώς η γλυκόζη πλάσματος νηστείας έχει μειωθεί από 140 mg/dl στα 126 mg/dl μερικά άτομα που προηγουμένα ταξινομούσαν ως IGT τώρα θα έχουν διαβήτη. Η IGT αποτελεί επίσης σημαντικό συστατικό του Μεταβολικού Συνδρόμου.

Διαταραγμένη γλυκαιμία νηστείας (IFG): Αποτελεί νέα κατηγορία διαταραχής μεταβολισμού των υδατανθράκων. Με αυτή αναγνωρίζεται ότι μερικά άτομα έχουν μη διαβητικά επίπεδα γλυκόζης νηστείας αλλά αυτά

είναι πάνω από τα καθαρώς φυσιολογικά όρια. Τα όρια διακύμανσης είναι μικρά: 110-126 mg/dl. Η πλήρης σημασία της κατάστασης αυτής δεν είναι γνωστή, αλλά σαφώς μελέτες έχουν δείξει ότι άτομα με IFG έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη αν και λιγότερο συχνά από ότι άτομα με IGT (14).

2.5 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Η επίπτωση και η κατανομή του σακχαρώδη διαβήτη αυξάνει σε όλο τον κόσμο, κυρίως στα αναπτυσσόμενα και πρόσφατα βιομηχανοποιημένα έθνη.

Η αιτιολογία και η φυσική ιστορία της εξέλιξης του ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη, τύπου 1, (ΣΔ 1) παραμένει άγνωστη αλλά γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες αναμφισβήτητα συμβάλλουν στην ανάπτυξη της νόσου. Αν και το σύστημα ιστοσυμβατότητας HLA διαδραματίζει σοβαρό ρόλο στην αιτιολογία του ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη είναι γνωστό ότι και άλλα γονίδια συμβάλλουν και επομένως ο τρόπος κληρονομικότητας δεν είναι γνωστός.

Οι γενετικοί παράγοντες συμμετέχουν στο 70-75% της επίπτωσης στο ΣΔ 1.

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες πιθανόν δίνουν το έναυσμα το οποίο πυροδοτεί την καταστροφή των β-κυττάρων και την έναρξη της σοβαρής αυτής νόσου.

Η υψηλότερη συχνότητα παρατηρείται στους Καυκάσιους και ιδιαίτερα στους Βορειο-Ευρωπαίους ενώ η χαμηλότερη στους Ασιάτες και στους Νοτιο-Αμερικανούς. Σε παγκόσμια κλίμακα παρατηρείται σφαιρικά αύξηση του ΣΔ 1 τόσο στους πληθυσμούς με υψηλό κίνδυνο όσο και σε εκείνους με χαμηλό (15). Η επίπτωση αυξάνεται παγκοσμίως στις ηλικιακές ομάδες από 0-14 ετών. Στον γενικό πληθυσμό η συχνότητα του

ΣΔ 1 ανέρχεται για την ηλικία μέχρι 20 περίπου ετών σε 0.20-0.30%. Η συχνότητα εμφάνισης ανά έτος ποικίλλει από 3.7 έως 20 ανά 100.000 με έξαρση στις ηλικίες 10 ως 14 έτη ιδίως κατά τους φθινοπωρινούς και χειμερινούς μήνες. Για την Ελλάδα τα υπάρχοντα στοιχεία δείχνουν ότι η ετήσια εμφάνιση νέων περιπτώσεων ΣΔ 1 είναι ανά 100.000 παιδιά ηλικίας κάτω των 14 ετών, στην μεν περιοχή της Αττικής περίπου 10 στη δε υπόλοιπη χώρα 5 έως 7. Η εμφάνιση ΣΔ 1 μέσα στην ίδια οικογένεια δεν είναι ιδιαίτερα συχνή. Ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ 1 όταν υπήρχε ένα άτομο με ΣΔ 1 ήταν 1.3% για τους γονείς, 4.2% για τα αδέρφια και 1.9% για τους απογόνους. Αυξημένος κίνδυνος παρουσιάζεται για τα αδέρφια όταν επιπλέον και ο ένας γονιός έχει ΣΔ 1 ή όταν ο ΣΔ 1 παρουσιάζεται προ της ηλικίας των 10 ετών. Εάν ο πατέρας έχει ΣΔ 1 ο κίνδυνος για τα παιδιά να εμφανίσουν ΣΔ 1 είναι 6% ενώ όταν πάσχει η μητέρα το αντίστοιχο ποσοστό είναι μόνον 1%.

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ 2) αποτελεί περίπου το 90% όλων των περιπτώσεων του διαβήτη στις αναπτυγμένες χώρες. Σε αναπτυσσόμενες χώρες, σχεδόν όλες οι περιπτώσεις ανήκουν σε αυτή την κατηγορία. Η διάγνωση του ΣΔ 2 διαφεύγει για πολλά χρόνια μέχρι της εμφανίσεως των κλασικών εκδηλώσεων του, το μεσοδιάστημα των οποίων ποικίλλει από 4 έως 7 χρόνια περίπου. Ο επιπολασμός του διαγνωσθέντος και του αδιάγνωστου ΣΔ 2, έχει υπολογισθεί στον αμερικάνικο πληθυσμό από το 1976-1980, για τις ηλικίες 20-74 ετών, περίπου στο 6.6% δηλαδή περισσότερα από 8 εκατομμύρια, με τα κριτήρια του National Diabetes Data Group. Ο διεγνωσμένος ΣΔ 2, αποτελεί το 3.4% των περιπτώσεων, ενώ το ποσοστό του αδιάγνωστου ΣΔ 2 αυξάνει με την ηλικία παράλληλα με εκείνο του διεγνωσμένου.

Κανένας οριστικός γενετικός δείκτης δεν έχει καθιερωθεί ακόμα παρόλο που μια σειρά παρατηρήσεων υποστηρίζει το ισχυρό γενετικό υπόβαθρο του ΣΔ 2. Το πρότυπο της συχνότητας του ΣΔ 2 σε

αναπτυσσόμενους, πρόσφατα εκβιομηχανοποιημένους και μεταναστευτικούς πληθυσμούς υποστηρίζει ότι περιβαλλοντικοί παράγοντες στο Δυτικό πρότυπο ζωής εμπλέκονται και ότι ο ΣΔ 2 είναι μια νόσος του τρόπου ζωής (16).

2.6 ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Σήμερα πιστεύεται ότι για την εμφάνιση του ΣΔ 1 απαραίτητη προϋπόθεση είναι η γενετική προδιάθεση για να ακολουθήσει, μετά από κάποια περιβαλλοντική επίδραση, η ανοσολογική διαταραχή που θα οδηγήσει στην καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος και την απώλεια της δυνατότητας παραγωγής και εκκρίσεως ινσουλίνης που είναι το χαρακτηριστικό γνώρισμα του ΣΔ 1 (17,18).

Το Μείζον Σύστημα Ιστοσυμβατότητας (ΜΣΙ) κατέχει σημαντική θέση στην εμφάνιση του ΣΔ 1 επειδή αφ' ενός μεν ελέγχει την άνοσο αντίδραση και αφετέρου επειδή η εμφάνιση συνδέεται στενά προς ορισμένα αλληλία του HLA (Human Leucocyte Antigens). Όπως είναι γνωστό το ΜΣΙ ευρίσκεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6 όπου παράγονται μεταξύ των άλλων τα HLA που είναι γλυκοπρωτεΐνες της πλασματικής κυτταρικής μεμβράνης. Οι τόποι (περιοχές) του ΜΣΙ έχουν χαρακτηριστεί με τα γράμματα A, B, C, & D ενώ τα αλληλία κάθε τόπου έχουν χαρακτηριστεί με αριθμούς. Τα προϊόντα των τόπων HLA-A, -B, -C έχουν χαρακτηριστεί ως αντιγόνα τάξεως I (class I) και των HLA-D ως τάξεως II (class II). Τα αντιγόνα της τάξεως I που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη όλων των εμπύρηνων κυττάρων συμμετέχουν στην κυτταρική ανοσία και είναι απαραίτητα για την αναγνώριση και απόρριψη ξένων κυττάρων αλλά και άλλων κυττάρων του οργανισμού που έχουν μεταβληθεί λόγω ιογενών λοιμώξεων ή κακοήθειας. Ο μηχανισμός είναι μέσω ενεργοποίησης ήρεμων λεμφοκυττάρων προς κυτταροτοξικά (killer K) T-κύτταρα. Τα αντιγόνα τάξεως II παρόντα σε περιορισμένο αριθμό

κυττάρων, συμμετέχουν στην άνοσο απάντηση μέσω των βοηθητικών (helper)T-λεμφοκυττάρων και των κυτοκινών που παράγουν.

Οι πρώτες μελέτες συσχέτισεως ΣΔ 1 και συστήματος HLA έδειξαν αυξημένη συχνότητα των αντιγόνων της τάξεως I και συγκεκριμένα του B8 και B15. Στη συνέχεια όμως φάνηκε ότι πολύ καλύτερη συσχέτιση παρουσίαζαν τα αντιγόνα της τάξεως II ιδιαίτερα τα DR3 & DR4. Περίπου 95% των λευκών ατόμων με ΣΔ 1 έχουν DR3 ή DR4 αντιγόνα ενώ 55%-60% έχουν και τα δύο. Σήμερα πιστεύεται ότι τα αλληλία της HLA-DQ βήτα αλύσου καθορίζουν την επιρρέπεια ή αντίσταση στην αυτοάνοσο καταστροφή των β-κυττάρων. Η ύπαρξη ασπαρτικού οξέος στη θέση 57 της αλύσου αυτής προστατεύει από την εμφάνιση ΣΔ 1. Η παρουσία του DR2 προσφέρει επίσης προστασία στην εμφάνιση ΣΔ 1 ο οποίος όταν εμφανισθεί σε άτομα με DR2 χαρακτηρίζεται από συνύπαρξη ιδιαίτερα επιβαρυντικού αντιγόνου DQβ χωρίς όμως ασπαρτικό οξύ στη θέση 57. Τα τελευταία χρόνια έχει υποστηριχθεί ότι υπάρχει ετερογένεια μέσα στον ΣΔ 1. Η ομοζυγωτία για DR3 θεωρείται ότι οδηγεί σε κατ' εξοχήν αυτοάνοσο μορφή ΣΔ 1 ενώ η ομοζυγωτία για DR4 οδηγεί σε ΣΔ 1 μετά από περιβαλλοντική επίδραση η οποία δευτερευόντως οδηγεί στην άνοσο αντίδραση (19).

Η συμμετοχή περιβαλλοντικών παραγόντων στην εμφάνιση του ΣΔ 1 έχει από μακρού σημειωθεί και μάλιστα μετρικές φορές υπέρμετρα τονισθεί. Η έναρξη του ΣΔ 1 συμπίπτει ή ακολουθεί λοιμώξεις από ιούς και κατά καιρούς έχουν ενοχοποιηθεί οι ιοί παρωτίτιδος, ερυθράς, πολιομυελίτιδας, εγκεφαλίτιδος, Epstein-Barr, Coxsackie κ.α. Η εμφανιζόμενη εποχιακή διακύμανση των νεοδιαγνωσόμενων περιπτώσεων ΣΔ 1 με έξαρση τέλος φθινοπώρου με αρχές χειμώνα έχει αποδοθεί στην προσέλευση των παιδιών στο σχολείο και την αυξημένη συχνότητα ιογενών λοιμώξεων την εποχή αυτή. Καταστροφή των β-κυττάρων με φλεγμονή των νησιδίων παρατηρήθηκε σε μεγάλο ποσοστό

ασθενών που πέθαναν λόγω ιογενών λοιμώξεων (Coxsackie, k.a.). Εκτός όμως των ιών, τοξικοί επίσης παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί ως υπεύθυνοι για την έναρξη τουλάχιστον των διαδικασιών που οδηγούν σε ΣΔ 1 (π.χ. η διατροφή με γάλα αγελάδας κατά τους πρώτους μήνες της βρεφικής ηλικίας). Οι ιοί παραμένουν οι πλέον πιθανοί περιβαλλοντικοί ένοχοι για την έναρξη της διαδικασίας που οδηγεί στην εγκατάσταση ΣΔ 1 σε επιρρεπή άτομα (20).

Η αυτοανοσία του ΣΔ 1 πιστεύεται ότι μπορεί εύκολα να προκληθεί από μια διεργασία που λέγεται μοριακός μιμητισμός (molecular mimicry) (18). Κατ' αυτή ένα ξένο αντιγόνο όπως συστατικό ενός ιού ή άλλου μικροοργανισμού θα μπορούσε να προκαλέσει μια φυσιολογική ανοσολογική αντίδραση σε κάποια περιοχή του σώματος. Αν από χημικής απόψεως ή μορφολογίας αυτό το αντιγόνο ήταν όμοιο με κάποιο στοιχείο των β-κυττάρων το αντιγόνο θα διέγειρε μια ανοσολογική απάντηση κατά των β-κυττάρων. Τέτοια απομίμηση κάποιου ξένου αντιγόνου μπορεί να αποτελεί η πρωτεΐνη 64KD ενώ οι πρωτεΐνες θερμικής καταπληξίας (heat-shock proteins) που παράγονται κατά τη διάρκεια stress πιθανόν να συγκαταλέγονται μεταξύ των υπευθύνων "ξένων" αντιγόνων. Αποτέλεσμα όλων αυτών είναι η ελάττωση των λειτουργικά δραστήριων β-κυττάρων η οποία πιθανόν οδηγεί σε αυξημένη έκθεση αυτοαντιγόνων ώστε τελικά και αυτά να καταστρέφονται και μάλιστα με αυξημένη ταχύτητα. Καταστροφή του 80% έως 90% των β-κυττάρων οδηγεί στην κλινική εμφάνιση του ΣΔ 1 αφού έχει προηγηθεί μια ποικίλης διάρκειας περίοδος διεργασιών η οποία αρχίζει με προδιαβητική φάση που αφού διέλθει από τα στάδια της διαταραχής της ανοχής γλυκόζης και του μη ινσουλινοεξαρτώμενου ΣΔ καταλήγει στον ΣΔ 1.

Όσον αφορά τον ΣΔ 2, η υπεργλυκαιμία φαίνεται να είναι απότοκη διαφόρων προβλημάτων τόσο στην ινσουλινική έκκριση όσο και στην ινσουλινική δράση. Κύριος ρυθμιστής της στάθμης γλυκόζης στο αίμα

είναι η ινσουλίνη που παράγεται στο παγκρεατικό νησίδιο και με τις δράσεις της αφ' ενός αναστέλλει την έξοδο γλυκόζης από το ήπαρ αφ' ετέρου εισάγει τη γλυκόζη σε ιστούς επιρροής του για αποθήκευση ή οξείδωση. Στον ΣΔ 2 παρουσιάζονται προβλήματα που αφορούν τόσο στην έκκριση όσο και στη δράση της ινσουλίνης.

A). Εκκριτικές αλλοιώσεις:

1. Σε συνθήκες νηστείας οι στάθμες ινσουλίνης παρουσιάζονται μερικές φορές αυξημένες αν και στην πλειονότητα των περιπτώσεων κινούνται στο άνω τμήμα των φυσιολογικών μορίων.
2. Έκθεση του παγκρεατικού νησιδίου σε γλυκόζη δεν οδηγεί στη διαφασική, φυσιολογικά αναμενόμενη ινσουλινική έκκριση, αλλά ελλείπει η α' φάση και καθυστερεί η β' φάση.
3. Ελλείπουν οι φυσιολογικά αναμενόμενες σε τακτά διαστήματα ώσεις της ινσουλινικής έκκρισης στη διάρκεια της ημέρας.
4. Η έκκριση της ινσουλίνης σε περιόδους νηστείας ή μετά από γεύμα, παρά το γεγονός ότι έχει αξιόλογο μέγεθος είναι σε κάθε περίπτωση λιγότερη εκείνου που θα αναμένονταν για τις στάθμες της γλυκόζης που έχουν οι ασθενείς. Υπάρχει δηλαδή ινσουλινική ένδεια.

B). Αλλοιώσεις στην ινσουλινική δράση:

Ο όρος ινσουλινική αντοχή περιγράφει την κατάσταση εκείνη του οργανισμού κατά την οποία παρατηρείται μειονεκτική δράση της ινσουλίνης είτε από έλλειψη καταλληλότητας του μορίου της, είτε από δέσμευσή της από αντισώματα, είτε από αδυναμία του κυττάρου-στόχου της να ανταποκριθεί στο ορμονικό της μήνυμα. Ανάλογα με το επίπεδο της αλλοίωσης διακρίνεται σε αντοχή πριν τον υποδοχέα, στον υποδοχέα και πέραν του υποδοχέα.

Έτσι η υπεργλυκαιμία στον ΣΔ 2 είναι αποτέλεσμα τόσο της προβληματικής ινσουλινικής έκκρισης όσο και της μειονεκτικής ινσουλινικής δράσης, της τελευταίας εκδηλούμενης με μείωση της

χρησιμοποίησης γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς (κυρίως μυς) και με αδυναμία της φυσιολογικής αναμενόμενης αναστολής της εξόδου γλυκόζης από το ήπαρ. Το εάν τα προβλήματα νησιδίου και περιφέρειας συνυπάρχουν εξ αρχής ή η ύπαρξη του ενός οδηγεί δευτερευόντως στο άλλο και το με ποια σειρά συμβαίνει αυτό έχουν αποτελέσει κύρια θέματα ερευνητικής αναζήτησης (21).

2.7 ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η διατήρηση της φυσιολογικής ομοιοστασίας της γλυκόζης εξαρτάται τόσο από την έκκριση της ινσουλίνης, όσο και από την ικανότητά της να ρυθμίζει : α). την παραγωγή της γλυκόζης από το ήπαρ και β) την κατανάλωση της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς, δηλ. τον μυϊκό και λιπώδη ιστό. Η δράση της ινσουλίνης τόσο στον μεταβολισμό των υδατανθράκων όσο και των λιπών και των πρωτεϊνών την καθιστά την σημαντικότερη ίσως ορμόνη στον μεταβολισμό (22).

Ενδείξεις ινσουλινοθεραπείας (23)

1. Στον διαβήτη τύπου 1 (ινσουλινοεξαρτώμενος).
2. Στον διαβήτη κύησης (εφ' όσον δεν επαρκεί μόνο η δίαιτα).
3. Στον διαβήτη τύπου 2, επί δευτερογενούς αστοχίας.
4. Στην αντιμετώπιση των διαβητικών κωμάτων (διαβητική κετοξέωση και υπερωσμωτικό διαβητικό κώμα).
5. Στις οξείες καταστάσεις διαβητικών όπως λοιμώξεις, εγχειρήσεις κτλ.
6. Στην ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια.

Σχήματα ινσουλινοθεραπείας (24)

I. Συμβατικά ή κλασσικά σχήματα ινσουλινοθεραπείας.

Περιλαμβάνουν τη χορήγηση δύο ενέσεων ινσουλίνης το 24ωρο, πριν το πρωινό και πριν το βραδινό γεύμα. Χρησιμοποιούνται ινσουλίνες ενδιάμεσης δράσης (NPH) ή και μίγματα ταχείας και ενδιάμεσης δράσης.

II. Εντατικοποιημένα σχήματα (σχήματα πολλαπλών ενέσεων).

Έχουν σαν στόχο : α). την κάλυψη των γευμάτων με ινσουλίνη και β). την εξασφάλιση της βασικής ινσουλινοαιμίας.

3. ΧΡΟΝΙΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

3.1 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ

Ο οφθαλμός επηρεάζεται σημαντικά και πολύ νωρίς από τον σακχαρώδη διαβήτη, οι δε βλάβες αφορούν σχεδόν όλη τη δομή αυτού (25). Ο κίνδυνος τύφλωσης των διαβητικών ασθενών από τον διαβήτη είναι είκοσι φορές μεγαλύτερος απ' ότι όλες οι άλλες αιτίες μαζί οι οποίες προκαλούν τύφλωση. Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (Δ.Α) είναι η συχνότερη αιτία τύφλωσης στις ηλικίες από 30-60 ετών. Η εμφάνισή της είναι στενά συνυφασμένη με τη διάρκεια του διαβήτη και με την καλή ρύθμιση (26). Έτσι εάν η διάγνωση του διαβήτη γίνει σε ηλικία μικρότερη των 30 χρόνων, μετά από 10 χρόνια το 50% των ασθενών θα έχουν Δ.Α. και όταν η διάρκεια του διαβήτη είναι μεγαλύτερη των 30 ετών, τότε ένα ποσοστό 90% των ασθενών θα παρουσιάσει Δ.Α. Στον ΣΔ τύπου 1 επικρατεί κυρίως η παραγωγική μορφή Δ.Α. ενώ στον τύπου 2 επικρατεί η διαβητική ωχροπάθεια. Το όφελος από την μείωση του κινδύνου σοβαρής απώλειας της όρασης μετά από εφαρμογή LASER φωτοπηξίας είναι μεγαλύτερο του 50% (27).

3.1α. Παθοφυσιολογία διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας

Είναι μια μικροαγγειοπάθεια η οποία προσβάλλει τα προτριχοειδή αρτηρίδια, τα τριχοειδή και τα μετατριχοειδή φλεβίδια του αγγειακού δικτύου στον αμφιβληστροειδή. Παρουσιάζει τους χαρακτήρες τόσο της αυξημένης τοιχωματικής τριχοειδικής διαβατότητας όσο και της μικροαγγειακής απόφραξης. Τα κυτταρικά στοιχεία των τριχοειδών του αμφ/δούς, είναι δύο ειδών: τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα περικύτταρα ή τοιχωματικά κύτταρα. Τα περικύτταρα είναι υπεύθυνα για τη διατήρηση της ακεραιότητας των τριχοειδικών τοιχωμάτων και έχουν τη δυνατότητα

να συστέλλονται ρυθμίζοντας κατ' αυτόν τον τρόπο το εύρος και τον όγκο του αίματος που δέχονται τα τριχοειδή. Η εντοπισμένη διάταση του τοιχώματος των τριχοειδών δημιουργεί περιοχές μειωμένης τοιχωματικής αντίστασης και οδηγεί στον σχηματισμό μικροανευρυσμάτων.

Οι μικροαγγειακές αποφράξεις στον αμφιβληστροειδή οφείλονται :

1. Πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών.
2. Διαταραχές των ενδοθηλιακών κυττάρων, που εκδηλώνονται με τη μορφή του εντοπισμένου πολλαπλασιασμού τους.
3. Μεταβολές στα ερυθρά αιμοσφαίρια .
4. Μεταβολές της συγκολλητικής ικανότητας των αιμοπεταλίων.

Η αποφρακτικού τύπου μικροαγγειοπάθεια προκαλεί ισχαιμία στον αμφιβληστροειδή. Προχωρημένης μορφής ισχαιμία έχει ως αποτέλεσμα ανοξία του ιστού. Συνήθως όμως η ισχαιμία δεν είναι τόσο σοβαρή και προκαλεί αμφιβληστροειδική υποξία. Οι βλάβες οι οποίες σχηματίζονται λόγω της υποξίας είναι οι εξής :

- A). Βαμβακόμορφα εξιδρώματα - Μαλακά εξιδρώματα.
- B). Κομβολογιοειδής μορφή ή πορεία φλεβών.
- Γ). Σχηματισμός αρτηριοφλεβικών επικοινωνιών.
- Δ). Νεοαγγείωση.

3.1β. Διάγνωση

Για τον έλεγχο του βυθού του οφθαλμού χρησιμοποιούμε τρεις μεθόδους:

- A). Βυθοσκόπηση. Γίνεται κατόπιν μυδρίασης και η αξιοπιστία της ανέρχεται στο 90%.
- B). Φωτογράφηση. Απαιτεί ειδικό εξοπλισμό και προσωπικό.
- Γ). Φλουοροαγγειογραφία. Παρέχει λεπτομέρειες του αγγειακού δικτύου του οφθαλμού μετά από ενδοφλέβια έγχυση χρωστικής ουσίας.

Δ). Έλεγχος οπτικής οξύτητας. Σημαντική εξέταση για τον έλεγχο της λειτουργικότητας του οφθαλμού.

3.2. ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ

Διαβητική νεφροπάθεια ορίζεται η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας που οφείλεται άμεσα στο σακχαρώδη διαβήτη και εκδηλώνεται κλινικά ως πρωτεϊνουρία αρκετά χρόνια μετά την έναρξη της υπεργλυκαιμίας (28). Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι η πιο συχνή αιτία τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (ΧΝΑ). Στο ΣΔ τύπου 1 ποσοστό 20-40% των ασθενών με διάρκεια νόσου 20-30 χρόνια εμφανίζουν τελικό στάδιο ΧΝΑ. Στο ΣΔ 2 το 10-20% καταλήγει σε τελικό στάδιο ΧΝΑ περίπου 20 χρόνια μετά την έναρξη της υπεργλυκαιμίας. Οι διαβητικοί τύπου 1 με ΧΝΑ καταλήγουν από την ουραιμία (60-65%) ή από επιπλοκή του καρδιαγγειακού συστήματος (30%) ή άλλη αιτία (5-10%). Αντίθετα στο ΣΔ 2, ασθενείς στο στάδιο της αρχόμενης ή κλινικής ΔΝ, στη διάρκεια 10 χρόνων παρακολούθησης, κατέληξαν κυρίως από καρδιαγγειακά συμβάματα ή ΑΕΕ (56%), ενώ από ουραιμία μόνο 2% (29).

3.2α. Παθοφυσιολογία διαβητικής νεφροπάθειας

Οι ιστολογικές βλάβες της διαβητικής νεφροπάθειας είναι:

- α). διάχυτη και οζώδης σπειραματοσκλήρυνση που αφορά όλο το σπείραμα
- β). σκλήρυνση των νεφρικών αρτηριολίων και
- γ). σε προχωρημένα στάδια ατροφία των σωληναρίων και διάμεση ίνωση.

Από τις βλάβες αυτές η κυριότερη και πρωταρχική βλάβη είναι η βλάβη του σπειράματος, που αφορά στην πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών. Η ύπαρξη της υπεργλυκαιμίας είναι απαραίτητη για την εμφάνιση αυτών των διαταραχών. Πιθανά, δύο είναι οι μηχανισμοί υπεύθυνοι για τις διαταραχές αυτές. Υπάρχει αυξημένη συγκέντρωση σορβιτόλης ενδοκυττάρια και μη-ενζυμική γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών των

κυττάρων και της θεμελίου ουσίας, ο βαθμός της οποίας είναι ανάλογος της υπεργλυκαιμίας. Τα προϊόντα γλυκοζυλίωσης αλλάζουν τη δομή και τη λειτουργία πρωτεϊνών των κυττάρων και της θεμελίου ουσίας με αποτέλεσμα το κολλαγόνο να καθίσταται πιο ανθεκτικό σε καταβολισμό και να συμβάλλει στην πάχυνση της βασικής μεμβράνης.

3.2β. Μικρολευκωματινουρία (Microalbuminuria)

Φυσιολογικά, μικρά μόνο ποσά λευκωματίνης διηθούνται στο σπείραμα και το 95-97% επαναροφάται στο εγγύς σωληνάριο. Ως μικρολευκωματινουρία (ΜΛ) ορίζεται η αύξηση του ρυθμού αποβολής της λευκωματίνης στα ούρα. Η πλέον αξιόπιστη μέθοδος ποσοτικού προσδιορισμού της λευκωματίνης είναι η μέτρηση στα ούρα 24ωρου σε σταθερές συνθήκες με ραδιοανοσολογική μέθοδο. Έχουν χρησιμοποιηθεί όμως και η δωρη συλλογή και η πρώτη πρωϊνή ούρηση, όπου προσδιορίζεται η σχέση λευκωματίνη/κρεατινίνη. Τα ανώτατα φυσιολογικά όρια απέκκρισης λευκωματίνης θεωρούνται τα 30mg/24ωρο ή 20μg/min, ενώ ποσά από 30-300mg/24ωρο ή 20-200μg/min ορίζουν την μικρολευκωματινουρία.

3.2γ. Ταξινόμηση-Πορεία διαβητικής νεφροπάθειας

Η πορεία της διαβητικής νεφροπάθειας είναι μια συνεχής διαδικασία που αρχίζει από τη φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ακολουθεί αύξηση του ρυθμού αποβολής λευκωματίνης στα ούρα, πρωτεϊνουρία και εμφάνιση τελικού σταδίου ΧΝΑ. Τα στάδια της νεφροπάθειας είναι τα εξής:

Στάδιο 1. Χαρακτηρίζεται από υπερδιήθηση που διορθώνεται με τη ρύθμιση της νόσου, αλλά ο GFR δεν επιστρέφει σε απόλυτα φυσιολογικά επίπεδα.

Στάδιο 2. Είναι το «σιωπηλό» στάδιο με φυσιολογική απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα. Η πρώιμη δομική αλλοίωση είναι η πάχυνση της βασικής μεμβράνης.

Στάδιο 3. Είναι το στάδιο της μικρολευκωματινουρίας ή αρχόμενης (incipient) διαβητικής νεφροπάθειας με φυσιολογικές τις βιοχημικές παραμέτρους της νεφρικής λειτουργίας. Η μικρολευκωματινουρία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα. Άριστη ρύθμιση του διαβήτη και αντιυπερτασική αγωγή σε πρώιμη φάση έχει ως αποτέλεσμα σταθεροποίηση του GFR.

Στάδιο 4. Είναι το στάδιο με κλινική πρωτεϊνουρία. Χαρακτηρίζεται από μόνιμη πρωτεϊνουρία (>500mg/24ωρο), υπέρταση και ελάττωση του GFR. Η αυξημένη θνησιμότητα οφείλεται κυρίως σε καρδιαγγειακά νοσήματα.

Στάδιο 5. Είναι το στάδιο της ουραιμίας με καταστροφή των νεφρώνων και πολύ χαμηλή τιμή GFR.

3.3 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι η συχνότερη αιτία νευροπάθειας στον δυτικό κόσμο. Η διαβητική νευροπάθεια είναι μια ποικίλη ομάδα διαταραχών που παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων και ταξινομείται σε 3 κατηγορίες: περιφερική συμμετρική αισθητικοκινητική νευροπάθεια, φυτική ή αυτόνομη νευροπάθεια και εστιακές/πολυεστιακές νευροπάθειες (30-34).

Η περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια είναι η συχνότερη μορφή και προσβάλλονται κυρίως οι λεπτές ίνες. Κατά τον χρόνο της διάγνωσης του διαβήτη τύπου 2 είναι συχνή, ενώ στον τύπο 1 χρειάζεται κατά μέσο όρο 8 χρόνια για να εκδηλωθεί. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί που ενοχοποιούνται είναι κυρίως τρεις: α). ο μεταβολικός που συνδέεται με την υπεργλυκαιμία, β). ο αγγειακός που οδηγεί σε ισχαιμία των νεύρων και

γ). ο ανοσοβιολογικός μηχανισμός με την ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων εναντίον νευρωνικών στόχων.

Τα συμπτώματα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα των διαβητικών οφείλονται στην ιστική βλάβη των φυτικών ιών ή στην λειτουργική του ανεπάρκεια. Εκδηλώνεται με πολλαπλά ετερογενή σύνδρομα άλλοτε υποκλινικά και άλλοτε ποικίλης σοβαρότητας. Η παθογένεια δεν είναι γνωστή, θεωρείται όμως κοινή με της αισθητικοκινητικής με πιθανότερο τον ανοσοβιολογικό μηχανισμό.

4. ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ

4.1 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ

Είναι πλέον γνωστό ότι το ενδοθήλιο δεν αποτελεί απλά τον εσωτερικό χιτώνα των αγγείων, όπως θεωρούνταν τη δεκαετία του 1960 αλλά ένα άκρως ειδικό, μεταβολικά ενεργό φραγμό μεταξύ αίματος και του αγγειακού τοιχώματος με πολυποίκιλες και σημαντικές δραστηριότητες όπως η διατήρηση του αγγειακού τόνου, η συμμετοχή στην πήξη του αίματος και η παρεμπόδιση εισόδου βλαπτικών ουσιών στο αγγειακό τοίχωμα. Το υγιές ενδοθήλιο έχει αντιθρομβωτικές ιδιότητες που εμποδίζουν την προσκόλληση των κυττάρων του αίματος (αιμοπετάλια, ερυθροκύτταρα, λευκά αιμοσφαίρια) στο αγγειακό τοίχωμα. Έτσι, τα ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν κύριο ρόλο στη διατήρηση της αγγειακής αιματικής ροής. Επιπλέον, τα ενδοθηλιακά κύτταρα εμφανίζουν και εκκριτικές λειτουργίες, τα προϊόντα των οποίων απελευθερώνονται είτε στο αγγειακό τοίχωμα είτε στην κυκλοφορία (35,36).

Η αγγειοδιασταλτική λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι κρίσιμης σημασίας για τη φυσιολογική λειτουργία του αγγειακού τοιχώματος (37). Τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν νιτρικό οξύ (NO), που διαστέλλει τα λεία μυϊκά κύτταρα (38). Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, το NO συνεχώς απελευθερώνεται και διατηρεί την ακεραιότητα των αγγείων (39). Στα ενδοθηλιακά κύτταρα, το NO συντίθεται από το αμινοξύ L-αργινίνη μέσω της συνθετάσης του NO, η οποία είναι μονίμως ενεργή με σκοπό τη συνεχή απελευθέρωση του NO. Διαταραχές στην ενδοθηλιακή λειτουργία μειώνουν την απελευθέρωση του NO και έτσι ελαττώνουν την αγγειοδιαστολή (40,41). Επιπρόσθετα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, εκτός του NO, εκκρίνουν προσταγλανδίνες με αγγειοδιασταλτική δράση, όπως η προστακυκλίνη. Η προστακυκλίνη προκαλεί αγγειοδιαστολή

και εμποδίζει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων (42). Ενδοθηλιακά κύτταρα κάτω από συνθήκες διέγερσης μπορούν επίσης να εκκρίνουν αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες όπως η ενδοθηλίνη-1 (είναι η πιο γνωστή) (43,44) και η θρομβοξάνη (45).

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα επίσης απελευθερώνουν παράγοντες που επηρεάζουν τη διαφοροποίηση και πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων (46). Ο πολλαπλασιασμός των λείων μυϊκών κυττάρων είναι ένας σημαντικός πρώιμος μηχανισμός της παθογένειας της αγγειακής νόσου. Πολλοί παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν αυτή την μεταβολή. Η αυξημένη καταπόνηση (stress) του αγγειακού τοιχώματος με διάταση των λείων μυϊκών κυττάρων προκαλεί πρώιμα σήματα αύξησης στα κύτταρα αυτά. Επιπρόσθετα, η χρόνια έκθεση των λείων μυϊκών κυττάρων σε αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες, όπως η νοραδρεναλίνη και η αγγειοτασίνη II, οδηγούν στην αύξησή τους που μπορεί επίσης να προκληθεί και από αυξητικούς παράγοντες που απελευθερώνονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, όπως ο PDGF και ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF). Έτσι το ενδοθήλιο ενέχεται τόσο στη φυσιολογική ρύθμιση του αγγειακού τόνου και στις δομικές βλάβες των αγγείων κάτω από παθολογικές συνθήκες (36).

4.2 ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ

Κάτω από την επίδραση διαφόρων παθολογικών καταστάσεων, το ενδοθήλιο υπόκειται σε μια σειρά αλλαγών που του επιτρέπουν να συμμετέχει στη φλεγμονώδη αντίδραση. Αυτό είναι γνωστό ως ενεργοποίηση του ενδοθηλίου (ECA, endothelial cell activation) (35). Αυτός ο όρος χρησιμοποιήθηκε αρχικά στη δεκαετία του 1960 από τον Willms-Kretschmer (47). Ο ερευνητής παρατήρησε ότι το ενδοθήλιο στην αντίδραση υπερευαισθησίας εμφάνισε αυξημένες ποσότητες ενδοπλασματικών οργανυλλίων. Χρησιμοποίησε τον όρο "ενεργοποίηση

του ενδοθηλίου" υπονοώντας ότι υπήρξε αλλαγή στη λειτουργία και στη μορφολογία του. Στα 1980, οι κυτοκίνες, η ιντερλευκίνη-1 και ο TNF ευρέθησαν σε καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων να αλλάζουν τα επιφανειακά μόρια και έτσι τη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων. Θέλοντας να δώσει έμφαση στο γεγονός ότι οι ενδοθηλιακές αλλαγές δεν αντιπροσώπευαν βλάβη ή δυσλειτουργία, ο Rober επανέφερε τον όρο "ενεργοποίηση του ενδοθηλίου" (48).

Η ενεργοποίηση του ενδοθηλίου περιλαμβάνει μια σειρά από διαδικασίες που οδηγούν στην τοπική φλεγμονή. Αυτές είναι: απώλεια της ακεραιότητας του αγγειακού τοιχώματος, έκφραση των μορίων προσκόλλησης, αλλαγή στο φαινότυπο από αντιθρομβωτικό σε προθρομβωτικό, παραγωγή κυτοκινών και έκφραση HLA-μορίων.

Η απώλεια της ακεραιότητας του αγγειακού τοιχώματος μπορεί να αποκαλύψει τον υπενδοθηλιακό ιστό και να προκαλέσει εκροή υγρών από τον ενδαγγειακό χώρο.

Υπερέκφραση μορίων προσκόλλησης όπως η E-selectin, ICAM-1 και VCAM-1, επιτρέπει στα λευκοκύτταρα να προσκολληθούν στο ενδοθήλιο και μετά να μετακινηθούν στους ιστούς (49).

Η επαγόμενη θρομβωτική κατάσταση λόγω της ενδοθηλιακής ενεργοποίησης περιλαμβάνει: απώλεια των επιφανειακών αντιπηκτικών μορφών (θρομβομοδουλίνη και θειϊκή ηπαράνη), ελαττωμένη ινωδόλυση λόγω αυξημένης απελευθέρωσης του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και απώλεια δράσεων της προστακυκλίνης στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων (50).

Οι κυτοκίνες που παράγονται από την ενδοθηλιακή ενεργοποίηση περιλαμβάνουν την ιντερλευκίνη-6 που ρυθμίζει την αντίδραση οξειάς φάσεως και χημειοτακτικούς παράγοντες όπως η IL-8 και η MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) (51).

Η έκφραση των HLA μορίων επιτρέπει στα ενδοθηλιακά κύτταρα να συμπεριφέρονται ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (antigen presenting cells, APCs) (52).

Δύο είναι τα στάδια της ενεργοποίησης του ενδοθηλίου (35):

Το πρώτο είναι η "ενδοθηλιακή ενεργοποίηση τύπου I" ή "διέγερση των ενδοθηλιακών κυττάρων" (ECA I). Δεν απαιτεί de novo σύνθεση πρωτεϊνών ή υπερέκφραση γονιδίων και συμβαίνει τάχιστα. Τα αποτελέσματα περιλαμβάνουν έκφραση της P-selectin και απελευθέρωση του παράγοντα von Willebrand.

Το δεύτερο στάδιο ενδοθηλιακής ενεργοποίησης, "ενδοθηλιακή ενεργοποίηση τύπου II" (ECA II), απαιτεί χρόνο για να δράσει ο ερεθιστικός παράγοντας μέσω μεταγραφής γονιδίων και πρωτεϊνοσύνθεσης. Τα ενεχόμενα γονίδια είναι εκείνα των μορίων προσκόλλησης, κυτοκινών και ιστικού παράγοντα.

Τα διαφορετικά επακόλουθα της ενδοθηλιακής ενεργοποίησης έχουν ένα κοινό ενδοκυτταρικό μηχανισμό μέσω της ενεργοποίησης παραγόντων μεταγραφής όπως του παράγοντα NF-κB (Nuclear Factor κB) (53). Ο ερεθιστικός παράγοντας που δρα στα ενδοθηλιακά κύτταρα προκαλεί την ενεργοποίηση του κυτοπλασματικού NF-κB. Καθώς ενεργοποιείται, ο NF-κB μεταφέρεται στον πυρήνα και δεσμεύεται σε προαγωγικές περιοχές γονιδίων που εκφράζονται κατά την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου. Ο NF-κB ανιχνεύεται ελάχιστα σε φυσιολογικές καρωτίδες ή αορτικά παρασκευάσματα. Όμως ευρίσκεται σε αφθονία σε ενδοθηλιακά κύτταρα, μακροφάγα και λεία μυϊκά κύτταρα ανθρώπινων αθηροσκληρωτικών βλαβών (54). Η υπερέκφραση των προϊόντων των παραπάνω γονιδίων φυσιολογικά ελέγχεται από το NO, που σε φυσιολογικές συνθήκες μειώνει τη δραστηριότητα του NF-κB.

Μια ποικιλία διαφόρων παραγόντων μπορεί να προκαλέσει ενδοθηλιακή ενεργοποίηση όπως ιοί, βακτήρια, IL-1, TNF, οξειδωτικό

stress, οξειδωμένες LDL-λιποπρωτείνες (55). In vitro, τα τελικά προϊόντα προχωρημένης ενζυμικής γλυκοζυλίωσης (AGEs) μεσολαβούν στην παρατεταμένη ενεργοποίηση του NF-κB, υποδηλώνοντας έτσι ότι οι χρόνιες διαβητικές επιπλοκές οφείλονται σε χρόνια ενεργοποίηση του ενδοθηλίου (56).

Η ενδοθηλίνη-1 και άλλοι παράγοντες που παράγονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα απελευθερώνονται όχι μόνο στο αγγειακό τοίχωμα αλλά και στην αιματική κυκλοφορία, όπου η χημειοτακτική τους δράση προκαλεί τα λευκά αιμοσφαίρια να μεταναστεύσουν στο ενδοθηλιακό τοίχωμα (57,58). Κοντά στο τοίχωμα, επιβραδύνεται η μετακίνησή τους και προσκολλώνται στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Αυτή η διαδικασία της προσκόλλησης στο ενδοθήλιο είναι γνωστή από πολύ καιρό και οι υποκείμενοι μοριακοί μηχανισμοί ευρίσκονται υπό έρευνα τα τελευταία χρόνια.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα προκαλούν την προσκόλληση με την έκφραση συγκεκριμένων επιφανειακών μορίων προσκόλλησης που αντιδρούν με υποδοχείς στα λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια (59). Αυτά τα μόρια προσκόλλησης εκφράζονται από τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα από συγκεκριμένους παράγοντες όπως ο παράγων νέκρωσης όγκων (TNF- α). Είναι γνωστό ότι κάτω από παθολογικές συνθήκες, π.χ. υψηλά επίπεδα γλυκόζης και δυσλιπιδαιμία, όχι μόνο το ενδοθήλιο συνεισφέρει στην αυξημένη προσκόλληση των κυττάρων του αίματος αλλά και ότι τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια εκφράζουν αυξημένα επιφανειακά μόρια σύνδεσης, όπως οι ιντεγρίνες που είναι οι δεσμευτικές πρωτεΐνες για τα μόρια προσκόλλησης (60).

Η σύνδεση των κυττάρων του αίματος στο ενδοθήλιο επηρεάζει την παθογένεια της αγγειακής νόσου με διάφορους τρόπους. Αυξημένη σύνδεση λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων οδηγεί σε αλλαγές στην ενδοαυλική αιματική ροή που οδηγούν σε συνάθροιση αιμοπεταλίων και

θρόμβωση. Η σύνδεση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο επίσης επηρεάζει την παραγωγή και απελευθέρωση των ριζών οξυγόνου από τα κύτταρα αυτά (61). Η προσκόλληση στα ενδοθηλιακά κύτταρα επηρεάζει την απελευθέρωση και άλλων ουσιών από τα λευκοκύτταρα. Αυτό φαίνεται από την σύνδεση των μονοκυττάρων σε γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες υπό υπεργλυκαιμικές καταστάσεις (60). Τα μονοκύτταρα έχουν επιφανειακούς υποδοχείς για προϊόντα προχωρημένης ενζυμικής γλυκοζυλίωσης (AGEs) και ενεργοποιούνται με την σύνδεση των γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών στο αγγειακό τοίχωμα (62). Η ενεργοποίηση οδηγεί σε αυξημένη απελευθέρωση κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων όπως ιντερλευκίνες, TNF- α και TGF- β . Οι επιδράσεις των AGE πρωτεϊνών στα μακροφάγα έχει φανεί σε πολλές *in vitro* μελέτες (62).

Επιπρόσθετα, στην ενεργό έκφραση και έκκριση αυξητικών παραγόντων και στην υποβοηθούμενη μετακίνηση των μακροφάγων στο αγγειακό τοίχωμα, υπάρχει ένας τρίτος μηχανισμός με τον οποίο η διαταραγμένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία συμμετέχει στην αύξηση του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και/ή δυσλιπιδαιμία, η διαταραγμένη διαπερατότητα του ενδοθηλιακού ιστού οδηγεί σε αυξημένη εισροή ουσιών από την κυκλοφορία στο αγγειακό τοίχωμα (63,64,65). Αυτές οι ουσίες περιλαμβάνουν αυξητικούς παράγοντες, ανάμεσά τους και η ινσουλίνη, που αποτελεί αυξητικό παράγοντα για τα λεία μυϊκά κύτταρα (66,67,68). Η ινσουλίνη από μόνη της έχει μια ασθενή μιτωτική δράση και καμία επίδραση στη μετανάστευση των μονοκυττάρων, αλλά επαυξάνει τη μιτωτική και μεταναστευτική δράση παραγόντων όπως ο PDGF (69).

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα επίσης μπορούν να εκφράσουν και να εκκρίνουν δομικές πρωτεΐνες, και έτσι να συνεισφέρουν στις αλλαγές του αγγειακού τοιχώματος κατά την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης. Κάτω από συνθήκες υπεργλυκαιμίας, η έκφραση του κολλαγόνου τύπου IV και της

φιμπρονεκτίνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι αυξημένη, καθώς και η δραστηριότητα των ενζύμων που ενέχονται στη σύνθεση του κολλαγόνου.

Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι η αύξηση που επιφέρει η υπεργλυκαιμία στην έκφραση γονιδίων των δομικών πρωτεϊνών παραμένει για αρκετές εβδομάδες μετά την αποκατάσταση της νορμογλυκαιμίας. Η επιμονή των αλλαγών στην κυτταρική λειτουργία λόγω υπεργλυκαιμίας έχει παρατηρηθεί *in vitro*. Έτσι φαίνεται ότι δεν παρατηρείται μόνο μια βραχεία διέγερση των ενδοθηλιακών κυττάρων στην υπεργλυκαιμία αλλά επίσης επίμονες διαταραχές κυτταρικής λειτουργίας λόγω των υψηλών επιπέδων γλυκόζης (36).

Από τους παραπάνω αναφερόμενους μηχανισμούς, είναι φανερό ότι το ενδοθήλιο παίζει ένα κεντρικό ρόλο σε πολλές από τις παθοφυσιολογικές διαδικασίες που ενέχονται στην αγγειακή νόσο.

Συμπερασματικά, η βλάβη ή ενεργοποίηση του ενδοθηλίου αλλάζει τους ρυθμιστικούς μηχανισμούς του και επιφέρει ανώμαλη ενδοθηλιακή λειτουργία. Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου έχει ορισθεί ως μια ανισορροπία μεταξύ αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσπαστικών παραγόντων, προθρομβωτικών και αντιθρομβωτικών ιδιοτήτων. Το ενδοθήλιο υπόκειται φαινοτυπική διαμόρφωση ως απάντηση στον τραυματισμό ή διέγερση που πρέπει να είναι ανάλογη της αλλαγής των λείων μυϊκών κυττάρων που γίνονται αποδέκτες αυξητικών παραγόντων και ικανά να παράγουν συνδετικό ιστό (71).

5. ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ

5.1 ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ

Κατά τη διάρκεια των περασμένων 2 δεκαετιών, η κατανόηση της μοριακής βάσης για τις διακυτταρικές αντιδράσεις στα αιμοφόρα αγγεία έφτασε σε πολύ υψηλό επίπεδο. Τώρα είναι εμφανής ο ρόλος συγκεκριμένων γλυκοπρωτεϊνών που επιτρέπουν:

1. Τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων να διατηρούν την κοντινή παράθεσή τους, απαραίτητη για την επικοινωνία από κύτταρο σε κύτταρο (72).
2. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα να αποτελούν έναν περιοριστικό φραγμό που εμποδίζει την περίσσεια υγρού και την απώλεια πρωτεΐνης στο διάμεσο χώρο (73).
3. Τα κυκλοφορούντα κύτταρα του αίματος να συνδέονται στο αγγειακό τοίχωμα και να προωθούν σημαντικές διεργασίες όπως η θρομβογένεση (αιμοπετάλια) και η φλεγμονή (λευκοκύτταρα).

Το σύνολο των κυτταρικών υποδοχέων που χρησιμοποιούν τα ανοσοϊκανά κύτταρα στις αλληλεπιδράσεις προσκόλλησης μεταξύ τους και προς άλλους ιστούς ονομάζονται κυτταρικά μόρια προσκόλλησης (adhesion molecules). Αυτά τα κυτταρικά μόρια προσκόλλησης (cell adhesion molecules, CAM) έχουν τύχει πολλής προσοχής, όχι μόνο για τη συμμετοχή τους σε φυσιολογικές διαδικασίες αλλά επίσης για τον σημαντικό ρόλο τους ως μεσολαβητές της μη ελεγχόμενης διακυτταρικής επικοινωνίας που οδηγεί σε αγγειακή δυσλειτουργία και βλάβη ιστών που σχετίζεται με διάφορες αγγειακές νόσους. Πρόκειται για διαμεμβρανικούς υποδοχείς που συνδέουν άλλους κυτταρικούς υποδοχείς ή απλά μόρια, στην επιφάνεια κυττάρων ή θεμελίου ουσίας. Οι δομές αυτές με τις οποίες συνδέονται τα μόρια προσκόλλησης ονομάζονται αντι-υποδοχείς (anti-

receptors) και μόρια σύνδεσης (ligands) αντιστοίχως. Το αποτέλεσμα σύνδεσης μορίου προσκόλλησης αντι-υποδοχέα ή μορίου σύνδεσης είναι η προσκόλληση των κυττάρων μεταξύ τους ή με τη θεμέλιο ουσία και η μεταβίβαση πληροφοριών.

5.2 ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΜΟΡΙΩΝ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ

Πολλά μόρια προσκόλλησης έχουν ανακαλυφθεί πρόσφατα και διαχωρίζονται ανάλογα με τη δομή τους σε 3 ομάδες: σελεκτίνες (selectins), ιντεγκρίνες (integrins) και υπερουκογένεια ανοσοσφαιρινικών υποδοχέων (immunoglobulin gene family).

Οι σελεκτίνες είναι μόρια προσκόλλησης που οφείλουν την ονομασία τους στην παρουσία μιας περιοχής λεκτίνης στο μόριό τους καθώς και στον εκλεκτική έκφραση και λειτουργία τους ως μορίων προσκόλλησης που σχετίζεται κυρίως με την μετανάστευση των λευκών και τον εποικισμό τους. Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί τρεις σελεκτίνες, η E-σελεκτίνη (Endothelial), η L-σελεκτίνη (Lymphocyte) και η P-σελεκτίνη (Platelet) από το αρχικό γράμμα του ονόματος του κυττάρου στο οποίο για πρώτη φορά περιγράφηκαν. Είναι διαμεμβρανικοί υποδοχείς με βραχύ κυτταροπλασματικό άκρο και εξωκυττάριο τμήμα που χαρακτηρίζεται από μια περιοχή με δομή τύπου λεκτίνης, μια άλλη περιοχή ανάλογη του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (Epidermal Growth Factor, EGF-like) και μια τρίτη περιοχή με ποικίλο αριθμό δομών τύπου ρυθμιστικών πρωτεϊνών του συμπληρώματος.

Χαρακτηριστικό των σελεκτινών είναι ότι η λεκτίνη του μορίου τους αντιδρά με υδατάνθρακες σε αντίθεση με τα άλλα μόρια προσκόλλησης που αλληλεπιδρούν και συνδέονται με πρωτεΐνες. Κάθε σελεκτίνη αναγνωρίζει ποικιλία φυσικών και συνδετικών υδατανθράκων, η πολυμορφία των οποίων δημιουργεί τις προϋποθέσεις εμφάνισης ιδιαίτερα εξειδικευμένων τύπων προσκόλλησης. Φαίνεται ότι ο τρόπος που

«παρουσιάζονται» οι υδατάνθρακες από τις πρωτεΐνες φορείς τους είναι καθοριστικός για την αναγνώρισή τους από τους αντίστοιχους υποδοχείς (74). Κυκλοφορούντα μόρια σελεκτινών ανιχνεύονται στο πλάσμα. Η P-selectin είναι αποθηκευμένη σε ειδικά κοκκία στα αιμοπετάλια (α-κοκκία) και ενδοθηλιακά κύτταρα (σωμάτια Weibel-Palade) από όπου γρήγορα μπορούν να μετακινηθούν στην επιφάνεια των κυττάρων μετά διέγερση (75). Παρόλο που δεν υπάρχει δεξαμενή της E-selectin στα ενδοθηλιακά κύτταρα, αυξημένη επιφανειακή έκφραση μπορεί να συμβεί ως απάντηση σε μεταγραφο-εξαρτώμενη πρωτεϊνοσύνθεση (76). Κυτταροκίνες, βακτηριακές τοξίνες και οξειδωτικές ουσίες προωθούν την σύνθεση E-selectin και P-selectin στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι υποδοχείς για τις σελεκτίνες είναι επιφανειακές γλυκοπρωτεΐνες. Η L-selectin μπορεί να λειτουργεί ως σύνδεσμος για την P-selectin και την L-selectin (77).

Οι ιντεγκρίνες περιλαμβάνουν ετεροδιμερείς πρωτεΐνες που συντίθενται από α και β υποομάδες. Προς το παρόν, 15 α και 8 β υποομάδες είναι γνωστές. Εκφράζονται σε πολλούς κυτταρικούς πληθυσμούς, ενώ τα περισσότερα κύτταρα εκφράζουν περισσότερες της μιας ιντεγκρίνες. Ευθύνονται για ισχυρή προσκόλληση κυττάρων μεταξύ τους και προς τη θεμέλιο ουσία. Εκτός από υποδοχείς προσκόλλησης, λειτουργούν ως υποδοχείς μεταβίβασης πληροφοριών από τον εξωκυττάριο χώρο προς τον ενδοκυττάριο: ενεργοποιούν διάφορες οδούς μεταφοράς πληροφοριών, που οδηγούν στην εγγραφή γονιδίων για την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων. Η σύνδεση με τα ενδοθηλιακά κύτταρα γίνεται είτε μέσω της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινικών υποδοχέων (ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1) (78,79,80) είτε μιας ποικιλίας εξωκυττάρια δομικών πρωτεϊνών (φιμπρονεκτίνη, θρομβοσπονδίνη, βιτρονεκτίνη, ινωδογόνο και το συστατικό του συμπληρώματος iC3b) (81,82,83,84).

Η υπεροικογένεια ανοσοσφαιρινικών υποδοχέων είναι η μεγαλύτερη οικογένεια υποδοχέων με δομή ανάλογη των ανοσοσφαιρινών σε ότι αφορά

το εξωκυττάριο τμήμα τους. Εκφράζονται σε όλους τους τύπους των ανοσολογικά ικανά κυττάρων. Μερικά μόρια αυτής της ομάδας που σχετίζονται με αγγειακές νόσους περιλαμβάνουν: intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), intercellular adhesion molecule-2 (ICAM-2), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), platelet endothelial cell adhesion molecule (PECAM-1).

Το ICAM-1 εκκρίνεται από πολλούς τύπους κυττάρων, αλλά η έκφρασή του ρυθμίζεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα (85,86), όπου παρουσιάζει αξιόλογη ετερογένεια στα αγγειακά τοιχώματα (87,88). Όργανα με σχετικά υψηλή έκφραση ICAM-1 (π.χ. πνεύμονας) παρουσιάζουν χαμηλότερη αύξηση στην έκφραση ICAM-1 μετά διέγερση με κυτοκίνες από τα όργανα εκείνα με χαμηλή δομική έκφραση (π.χ. καρδιά) (87,88). Μια διαλυτή μορφή του ICAM-1 ανιχνεύεται σε φυσιολογικό ορό με σημαντικά υψηλά επίπεδα σε διάφορες νόσους (89,90). Το ICAM-2 είναι μια διεσπασμένη μορφή του ICAM-1 που βασικά εκφράζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα (91), αλλά σε αντίθεση με το ICAM-1, η έκφραση του ICAM-2 δεν αυξάνει σε ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα (92).

Το VCAM-1, που παρουσιάζει χαμηλή ως αμελητέα έκφραση σε μη διεγερμένα ενδοθηλιακά κύτταρα, μπορεί σημαντικά να αυξηθεί μετά διέγερση με κυτοκίνες. Αυτό το μόριο προσκόλλησης μεσολαβεί στην προσκόλληση των λεμφοκυττάρων και μονοκυττάρων σε φλεγμονώδη αγγειακά τοιχώματα.

Το PECAM-1 εκφράζεται στα αιμοπετάλια, λευκοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα (93). Καθώς η διέγερση από κυτοκίνες δεν αλλάζει την έκφραση του PECAM-1 στο αγγείο, η συγκέντρωσή του έχει χρησιμοποιηθεί ως δείκτης της επιφάνειας του αγγείου (88).

5.3 ΈΚΦΡΑΣΗ ΜΟΡΙΩΝ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ

Η έκφραση μερικών μορίων προσκόλλησης δεν επηρεάζεται από τις συνθήκες του περιβάλλοντος, ενώ άλλων, των περισσότερων, μεταβάλλεται ποσοτικά ή ποιοτικά, σε απάντηση προς ερεθίσματα από το περιβάλλον. Η μεταβολή αυτής της έκφρασης είναι αποτέλεσμα μηχανισμών όπως:

α) μεταγραφής του mRNA και πρωτεϊνικής επανασύνθεσης του υποδοχέα

β) μεταβολής της μεμβρανικής έκφρασης των υποδοχέων λόγω κινητοποίησής τους από το κυτταρόπλασμα προς την μεμβράνη ή απομάκρυνσή τους από αυτήν μέσω πρωτεόλυσης ή ενδοκύττωσης

γ) τροποποίησης της δεσμευτικής συγγένειας του υποδοχέα (ιντεγρίνες).

Οι δύο πρώτοι μηχανισμοί καταλήγουν σε ποσοτική μεταβολή της έκφρασης του υποδοχέα και χαρακτηρίζουν τον τρόπο ρύθμισης των υποδοχέων του ενδοθηλίου. Ο τρίτος μηχανισμός καταλήγει σε ποιοτική μεταβολή του υποδοχέα και είναι χαρακτηριστικός ρυθμιστικός μηχανισμός έκφρασης των υποδοχέων των λευκοκυττάρων. Η ρύθμιση της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης είναι καθοριστική στην φυσιολογία της άμυνας στα παρακάτω επίπεδα:

A. Στο επίπεδο του ενδοθηλίου. Ενεργοποίηση του ενδοθηλίου από κυτταροκίνες ή άλλους παράγοντες της φλεγμονής έχει σαν αποτέλεσμα τη de novo σύνθεση mRNAs των υποδοχέων ICAM-1, VCAM-1, E-selectin. Ο TNF, η IL-1, η LPS προκαλούν την σύνθεση και των τριών ενδοθηλιακών μορίων προσκόλλησης. Άλλοι αγωνιστές είναι ειδικοί μόνο για ένα μόριο προσκόλλησης, όπως η IFN- γ η οποία προάγει τη σύνθεση μόνο του ICAM-1, η IL-4 μόνο του VCAM-1. Η συνεργική δράση ορισμένων κυτταροκινών, π.χ. η IFN- γ μαζί με τον TNF, αυξάνουν προσθετικά την έκφραση της E-selectin, ενώ ο ανταγωνιστικός συνδυασμός

άλλων κυτταροκινών, όπως της IL-4 και του TNF, καταστέλλει ή αναστέλλει την έκφραση της E-selectin.

Η επιφανειακή έκφραση της E-selectin μεγιστοποιείται 4 ώρες μετά τη διέγερση του ενδοθηλίου και επανέρχεται στο βασικό επίπεδο σε 24 ώρες. Η έκφραση των VCAM-1 και ICAM-1 μορίων κορυφώνεται σε 6 και 12 ώρες αντίστοιχα και παραμένει σταθερή τουλάχιστον 72 ώρες. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα διαφορετικών αγγειακών πλεγμάτων, διαφέρουν στην ικανότητα έκφρασης μορίων προσκόλλησης. Οι διαφορές στην ευαισθησία των μορίων προσκόλλησης στις ελκυσόμενες κατά τη διάρκεια της φλεγμονής κυτταροκίνες, οδηγεί τον αρχικό μηχανισμό επιλογής των υποπληθυσμών των λευκοκυττάρων που θα κινηθεί προς την πάσχουσα περιοχή και τη μετέπειτα στρατολόγηση των ανοσοϊκανών για ανοσιακή απόκριση κυττάρων στη θέση της φλεγμονής.

B. Στο επίπεδο του λευκοκυττάρου. Από τα μόρια προσκόλλησης που εκφράζονται στα λευκοκύτταρα, τα σημαντικότερα για τη διεκπεραίωση των φυσιολογικών τους λειτουργιών είναι οι ιντεγκρίνες και η L-σελεκτίνη. Βασικά οι ιντεγκρίνες που εκφράζονται δομικά στην επιφάνεια των λευκοκυττάρων δεν προάγουν την προσκόλλησή τους. Ο κύριος μηχανισμός ρύθμισης της προσκολλητικής ικανότητας ενεργοποιημένων λευκοκυττάρων είναι η λειτουργική τροποποίηση του υποδοχέα.

Παρόλο που τα ενδοθηλιακά κύτταρα σε όλα τα τμήματα του αγγειακού δένδρου (αρτηρίες, φλέβες και τριχοειδή) μπορούν να εκφράσουν μόρια προσκόλλησης, η πρωταρχική εστία της φλεγμονώδους διαδικασίας είναι τα μετατριχοειδικά φλεβίδια, πιθανόν επειδή η έκφραση είναι μεγαλύτερη σε αυτό το αγγειακό τμήμα. Πρόσφατες έρευνες, που αναφέρουν την μέσω E- και P-selectin προσκόλληση λευκοκυττάρων στην αορτή ποντικών, δηλώνουν ότι αυτό το μοντέλο εμφανίζεται επίσης και σε μεγαλύτερα αγγεία εκτός των μετατριχοειδικών φλεβιδίων (94).

5.4 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ ΣΤΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΝΟΣΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.

Οι *in vivo* παρατηρήσεις της συμπεριφοράς των λευκοκυττάρων στα φλεβίδια οδήγησε σε ένα μοντέλο αλληλεπίδρασης λευκοκυττάρων-ενδοθηλιακών κυττάρων που περιλαμβάνει 3 διαδοχικά και συντονισμένα βήματα της στρατολόγησης των λευκοκυττάρων: χημειοταξία, σταθερή προσκόλληση και μετανάστευση των λευκοκυττάρων (74). Τα μόρια προσκόλλησης παίζουν κεντρικό ρόλο στην μετανάστευση, στον εποικισμό των λευκοκυττάρων και στην ρύθμιση της ανοσιακής απάντησης. Σε κατάσταση ηρεμίας η προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο είναι πολύ περιορισμένη με αποτέλεσμα να γίνεται ανεμπόδιστα η κυκλοφορία του αίματος μέσα στα αγγεία. Αυτό οφείλεται αφενός στην μειωμένη έκφραση μορίων προσκόλλησης από πλευράς ενδοθηλίου και αφετέρου στην έκφραση μορίων προσκόλλησης σε ανενεργό μορφή από πλευράς λευκοκυττάρων. Η κατάσταση αυτή αντιστρέφεται σε συνθήκες φλεγμονής, οπότε αναπτύσσονται συνθήκες αλληλοεπίδρασης λευκοκυττάρων-ενδοθηλίου με τελικό στόχο την μετανάστευση και συσσώρευση των λευκοκυττάρων στους ιστούς μέσω συγκεκριμένων διαδικασιών (74):

1. Ενεργοποίηση του ενδοθηλίου. Η βλάβη των ιστών από εξωγενή ή ενδογενή αίτια καταλήγει στην απελευθέρωση κυτταροκινών και άλλων παραγόντων της φλεγμονής που μεταβάλλουν την έκφραση των μορίων προσκόλλησης στο ενδοθήλιο. Η μετανάστευση των λευκοκυττάρων γίνεται κυρίως μέσω του ενδοθηλίου των μετατριχοειδών φλεβιδίων, επειδή το ενδοθήλιο των αρτηριολίων έχει μειωμένη ικανότητα έκφρασης μορίων προσκόλλησης, άρα μικρότερη προσκολλητικότητα για τα λευκοκύτταρα. Με την έναρξη της φλεγμονώδους διαδικασίας έως και τις πρώτες 6 ώρες από αυτή, το ενδοθήλιο εκφράζει seleκτίνες που αλληλεπιδρούν με τα

ουδετερόφιλα κυρίως, ενώ αργότερα κινητοποιούνται τα λεμφοκύτταρα και τα μονοπύρρηνα μέσω της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινικών υποδοχέων.

2. Αρχική προσκόλληση ή «κύλισμα» (rolling). Μετά την εμφάνισή τους στην επιφάνεια του ενδοθηλίου αρχικά οι P και αργότερα οι E- σελεκτίνες συνδέονται με τα μόρια σύνδεσής τους στην μεμβράνη των λευκοκυττάρων. Για να επιτύχει η προσκόλληση των κυλιόμενων πάνω στο ενδοθήλιο λευκοκυττάρων πρέπει η προσκολλητική δύναμη των δεσμών που σχηματίζονται να υπερνικήσει τις πλευρικές δυνάμεις που τα βοηθά να μην συγκολλώνται κατά τη ροή τους. Αυτό συμβαίνει κυρίως στα φλεβικά τριχοειδή, όπου οι δεσμοί που αναπτύσσονται είναι χαλαροί, αναστρέψιμοι και επιβραδύνουν απλώς την κίνηση των λευκοκυττάρων, ώστε να δίνουν την εντύπωση κυλίσματος πάνω στο διεγερμένο ενδοθήλιο.

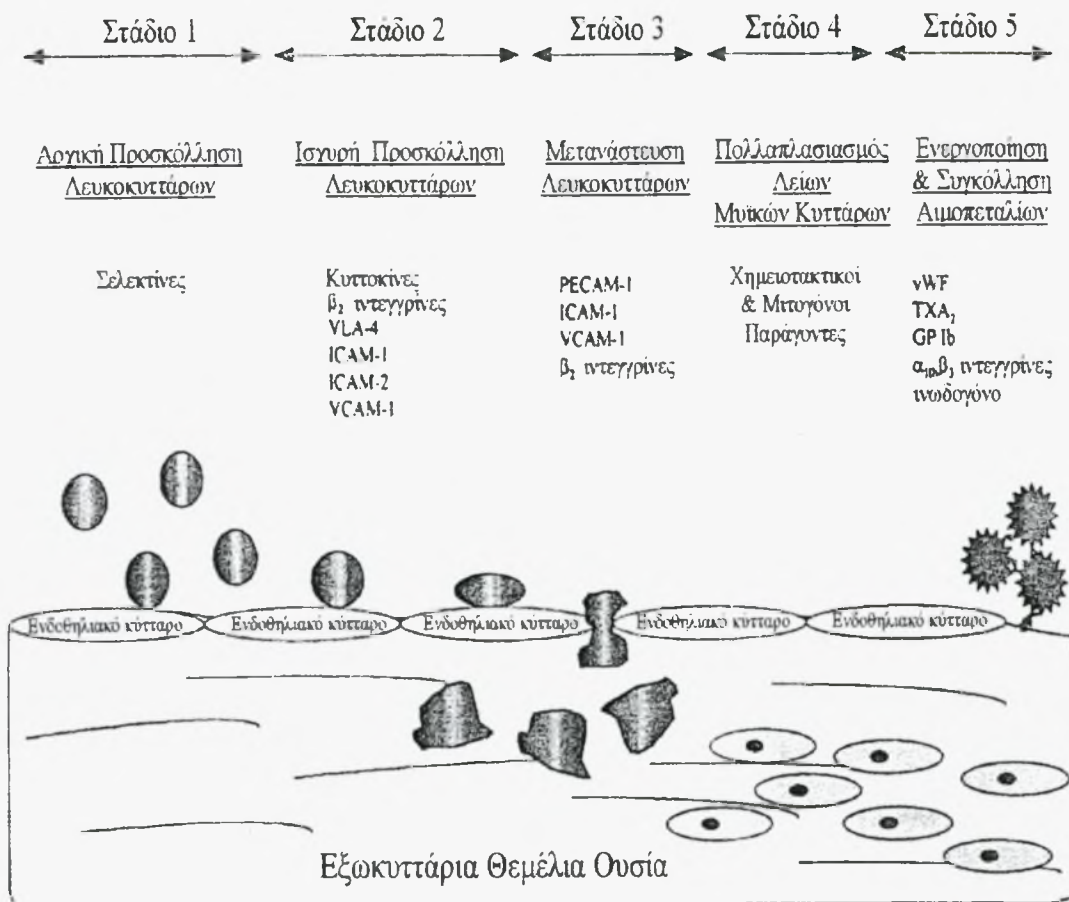
3. Ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων. Κατά τη διάρκεια του κυλίσματος τα λευκοκύτταρα διεγείρονται είτε εξαιτίας αυτής καθαυτής της σύνδεσής τους με το ενδοθήλιο είτε λόγω των χημειοτακτικών παραγόντων που απελευθερώνονται από αυτό, τους γύρω ιστούς ή από μικροοργανισμούς. Οι δεσμοί των σελεκτινών με τα αντίστοιχα μόρια σύνδεσής τους ενεργοποιούν τις ιντεγκρίνες.

4. Ισχυρή προσκόλληση στο ενδοθήλιο. Το στάδιο αυτό καθορίζεται από τις αλληλεπιδράσεις των ενεργοποιημένων ιντεγκρινών με τα μόρια σύνδεσής τους. Τα πολυμορφοπύρρηνα και τα μονοπύρρηνα συνδέονται με ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1 στην κυτταρική μεμβράνη του ενδοθηλίου.

5. Διαπίδυση. Η εξαγγείωση των λευκοκυττάρων στη θεμέλιο ουσία επιτελείται με την μετακίνησή τους διαμέσου των συνδέσμων των ενδοθηλιακών κυττάρων. Αρχικά προσκολλούνται στην ελεύθερη επιφάνεια της μεμβράνης των ενδοθηλιακών κυττάρων και μετά στις πλευρικές τους επιφάνειες με τη βοήθεια των ιντεγκρινών που συμμετείχαν

και στο προηγούμενο στάδιο. Οι υποδοχείς που εμπλέκονται στην προσκόλληση εκφράζονται στην αυλική επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων, ενώ εκείνοι που συμμετέχουν στην διαπίδυση εκφράζονται περιμετρικά σε ολόκληρη την επιφάνεια των κυττάρων. Η ιστική προσκολλητικότητα καθορίζεται από τη δράση των χημειοτακτικών ουσιών που απελευθερώνονται κατά τη διάρκεια της φλεγμονής και διεγείρουν την έκφραση μορίων προσκόλλησης στην επιφάνεια των κυττάρων των ιστών και στη θεμέλιο ουσία (74).

Δύο μεταγραφικοί παράγοντες έχουν περιγραφεί στη ρύθμιση της ενδοθηλιακής έκφρασης των μορίων προσκόλλησης, οι NF-κB και AP-1 (95,96). Περιοχές σύνδεσης για τον NF-κB έχουν βρεθεί στις προαγωγικές περιοχές των γονιδίων για την E-selectin, VCAM-1 και ICAM-1, ενώ η περιοχή σύνδεσης για το AP-1 έχει βρεθεί στην προαγωγική περιοχή του γονιδίου για το ICAM-1 και την E-selectin (97). Αναστολείς της ενεργοποίησης του NF-κB και AP-1 φαίνεται ότι εξασθενούν την έκφραση των μορίων προσκόλλησης *in vivo* και *in vitro* (96).



Σχήμα 1. Σχηματική παρουσίαση του ρόλου των ενδοθηλιακών κυττάρων, λευκοκυττάρων, αιμοπεταλίων και μορίων προσκόλλησης στη δημιουργία αγγειακής νόσου. (Πηγή: Carter AM, Grant PJ. Vascular homeostasis, adhesion molecules, and macrovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. In Diabetic Medicine 1997;14:423-432).

6. ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

6.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΟ ΔΙΑΒΗΤΗ

Οι ασθενείς με διαβήτη παρουσιάζουν εντυπωσιακές μεταβολές στην ενδοθηλιακή λειτουργία που έχουν αποδειχθεί σε *in vitro* μελέτες και σε *in vivo* πειράματα (98-101). Μεγεθυσμένα ενδοθηλιακά κύτταρα με πυκνές εναποθέσεις στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, ως δείγμα εκφυλιστικών αλλαγών, παρατηρούνται στα τριχοειδή αγγεία ασθενών με διαβήτη (102,103). Επιπρόσθετα, υπάρχει αυξημένος πολλαπλασιασμός των ενδοθηλιακών κυττάρων, που θεωρείται ως επανορθωτικός μηχανισμός για την επούλωση των ενδοθηλιακών βλαβών στο κυτταρικό τοίχωμα (104).

Σε ασθενείς με διαβήτη, η αναλογία αγγειοδιασταλτικών προς αγγειοσυσπαστικών παραγόντων στο αγγειακό τοίχωμα είναι σημαντικά μετατοπισμένη προς εκείνους με αγγειοσυσπαστική δράση (105). Επιπλέον, υπάρχουν ουσιώδεις παρατηρήσεις ότι η αγγειοχάλαση (εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο) είναι διαταραγμένη σε πειραματόζωα με διαβήτη (106-112). Σε *in vitro* μελέτες φάνηκε ότι οι υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης διεγείρουν την παραγωγή της ενδοθηλίνης-1 από τα αορτικά ενδοθηλιακά κύτταρα (101). Αυξημένα επίπεδα ενδοθηλίνης-1 έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με διαβήτη, καταδεικνύοντας ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν υποστεί βλάβες (100). Αυξητικοί παράγοντες όπως ο PDGF, που εκκρίνεται από διεγερμένα ενδοθηλιακά κύτταρα, επίσης έχουν αγγειοσυσπαστική δράση (113). Μελέτες σε πειραματόζωα και ανθρώπους με σακχαρώδη διαβήτη ανέφεραν μειωμένη σύνθεση προστακυκλίνης (114). Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, η αγγειοδιασταλτική απάντηση στην ακετυλοχολίνη και νιτρογλυκερίνη είναι μειωμένη (115). Σε αυτά τα άτομα η ικανότητα των

λείων μυϊκών κυττάρων να απαντούν στο αγγειοδιασταλτικό ερέθισμα είναι διαταραγμένη καθώς αυτοί οι ασθενείς είναι μεγαλύτεροι σε ηλικία από τους τύπου 1 και πάσχουν συχνά από υπέρταση και δυσλιπιδαιμία (116). Όμως αυτά τα ευρήματα δεν υποστηρίζονται από όλους τους ερευνητές (117,118). Οι λόγοι για αυτές τις διαφορές μπορεί να σχετίζονται με τη διάρκεια του διαβήτη, το φύλο ή άλλους παράγοντες (116).

Ενδείξεις για ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στο σακχαρώδη διαβήτη προέρχονται από μελέτες που μέτρησαν ενδοθηλιακές ουσίες που μεσολαβούν στην πήξη και στην ινωδόλυση. Στον τύπο 1 και τύπο 2 διαβήτη, η ινωδολυτική δραστηριότητα είναι ελαττωμένη και η δραστηριότητα του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου αυξημένη (119). Επιπλέον, ο παράγοντας von Willebrand, που συντίθεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα και μπορεί να είναι δείκτης ενδοθηλιακής βλάβης, κυκλοφορεί σε αυξημένες συγκεντρώσεις στους διαβητικούς (120).

Πιθανοί μηχανισμοί για τη δημιουργία ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στο διαβήτη είναι:

1. Μειωμένη σύνθεση ή απελευθέρωση NO (116).
2. Αυξημένη αδρανοποίηση του NO προκληθείσα από υψηλά επίπεδα ελεύθερων ριζών οξυγόνου, προϊόντα προχωρημένης ενζυμικής γλυκοζυλίωσης και φραγμοί μεταφοράς όπως παχυσμένη βασική μεμβράνη (121-124).
3. Δημιουργία και απελευθέρωση αγγειοσυσπαστικών προστακυκλινών που αλληλεπιδρούν με το NO (107-109).
4. Ανωμαλίες στη μετατροπή σήματος προκαλούμενη από μειωμένη έκφραση ανασταλτών G-πρωτεϊνών, μειωμένο μεταβολισμό φωσφοινοσιτόλης και αυξημένη δράση πρωτεϊνικής κινάσης C (125-127).

6.2 ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

Η υπεργλυκαιμία στο διαβήτη προκαλεί μια σειρά αλλαγών σε κυτταρικό επίπεδο που οδηγεί στη δημιουργία αγγειακής νόσου. Μελέτες σε πειραματόζωα και ανθρώπους έχουν καταδείξει 3 μείζονες μηχανισμούς παθολογικών αλλαγών στη διαβητική κυκλοφορία:

1) μη ενζυμική γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών και λιπών. Η σύνδεση των παραπάνω με τους υποδοχείς τους οδηγεί σε φλεγμονώδεις αντιδράσεις και οξειδωτικό stress

2) οξειδωτικό stress

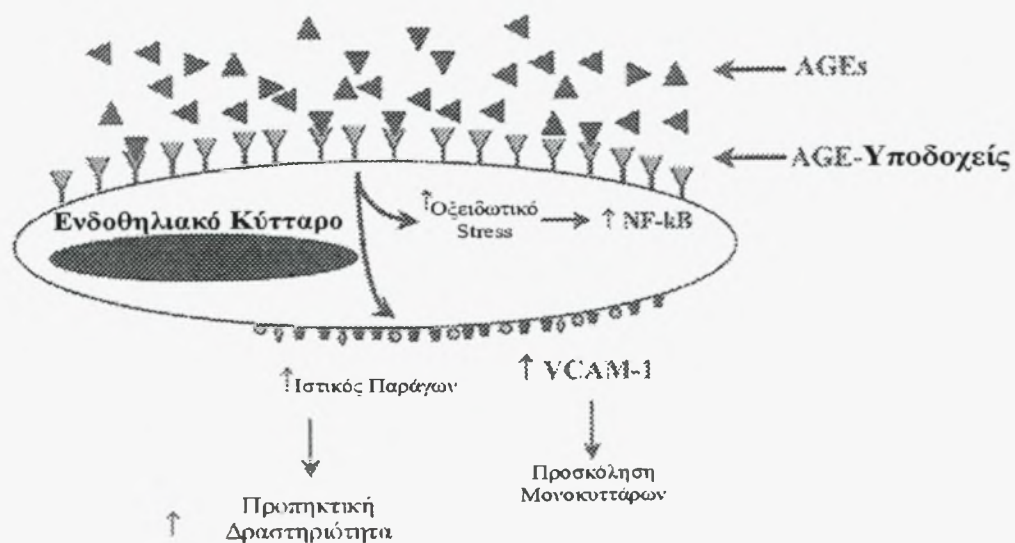
3) ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) με επακόλουθη αλλαγή στην έκφραση αυξητικού παράγοντα

Αυτοί οι μηχανισμοί δεν είναι ανεξάρτητοι. Για παράδειγμα το, οφειλούμενο στην υπεργλυκαιμία, οξειδωτικό stress προωθεί τον σχηματισμό προϊόντων προχωρημένης ενζυμικής γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycation End Products, AGEs) και την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC). Τα AGEs ενέχονται στη δημιουργία αγγειακής βλάβης με 2 μηχανισμούς: α). εξαρτώμενα από την σύνδεσή τους με τους υποδοχείς τους στα κύτταρα και β). ανεξάρτητα από αυτή την σύνδεση (128).

Με τον πρώτο μηχανισμό λοιπόν παρατηρούνται:

1. φλεγμονώδεις διαδικασίες με έκκριση κυτοκινών όπως TNF- α , IL-1 και χημειοτακτική δράση για τα μονοκύτταρα-μακροφάγα.
2. ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με αυξημένη προπηκτική δραστηριότητα, ενδοκυττάριο οξειδωτικό stress και έκφραση μορίων προσκόλλησης.

Υπάρχουν διάφοροι υποδοχείς για τα AGEs σε διάφορα κύτταρα (128). Ο περισσότερο χαρακτηριζόμενος είναι ο RAGE (Receptor for Advanced Glycation End products) που ταυτοποιήθηκε ως μέλος της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών των μορίων προσκόλλησης και υπάρχει σε ποικιλία κυττάρων, όπως ενδοθηλιακά κύτταρα, μακροφάγα και λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων. Ο RAGE των μακροφάγων θεωρείται ότι ενέχεται στη διαδικασία απομάκρυνσης των τροποποιημένων γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών από την κυκλοφορία (129, 130). Η σύνδεση των AGEs με τους ενδοθηλιακούς RAGE υποδοχείς οδηγεί στην μετανάστευση τους στον υπενδοθηλιακό χώρο όπου προάγουν την έκκριση χημειοτακτικών και μιτογόνων παραγόντων, την ανάπτυξη οξειδωτικού stress και έκφραση των NF- κ B (131, 132) και VCAM-1 (133) (Σχήμα 2).

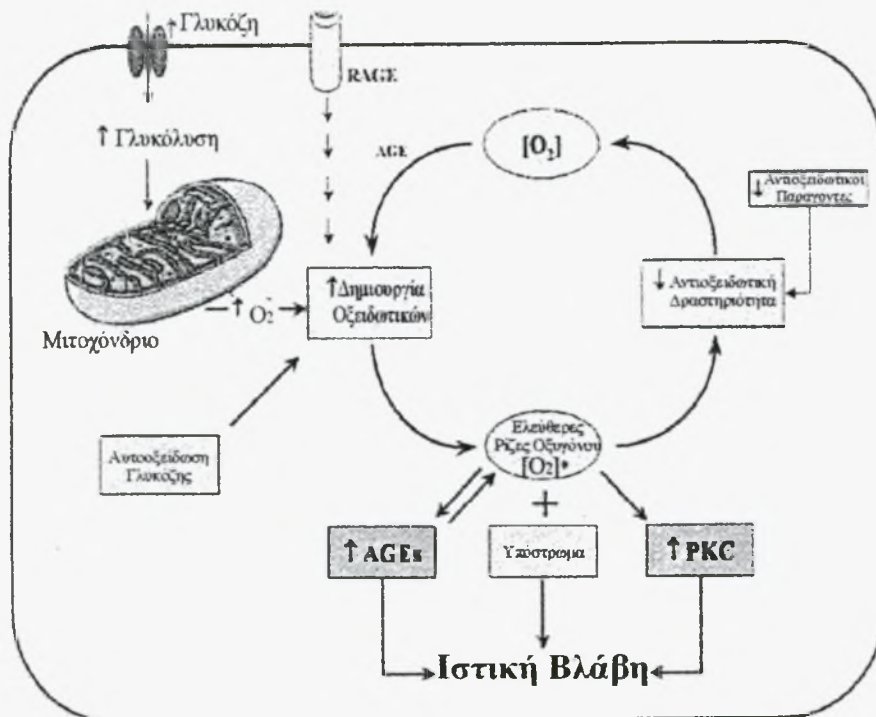


Σχήμα 2. Επακόλουθα της σύνδεσης των AGEs με τον υποδοχέα AGE στα ενδοθηλιακά κύτταρα (Πηγή: Aronson D, Rayfield EJ. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. In Cardiovascular Diabetology 2001;1:1-10).

Η ενεργοποίηση της PKC μέσω της ενδοκυττάριας υπεργλυκαιμίας έχει ενοχοποιηθεί στην παθογένεια των διαβητικών επιπλοκών (134-136). Η ενεργοποίηση της PKC αυξάνει την έκφραση του TGF- β , που είναι ένας από τους πιο σπουδαίους αυξητικούς παράγοντες που ρυθμίζουν την παραγωγή εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας μέσω ενεργοποίησης της έκφρασης γονιδίων των πρωτεογλυκανών και του κολλαγόνου και μείωσης της σύνθεσης πρωτεολυτικών ενζύμων (137). Η αυξημένη έκφραση του TGF- β θεωρείται ότι οδηγεί στην πάχυνση της τριχοειδικής βασικής μεμβράνης-μια πρώιμη δομική ανωμαλία που παρατηρείται σε όλους τους ιστούς στο διαβήτη (128).

Η υπεργλυκαιμία μπορεί να αυξήσει το οξειδωτικό stress μέσω αρκετών μηχανισμών. Ένας μηχανισμός φαίνεται ότι είναι η παρουσία ενδοκυττάριας ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS). Οι δύο άλλοι μηχανισμοί είναι η αυτοοξείδωση της ελεύθερης γλυκόζης, η αυξημένη μιτοχονδριακή παραγωγή υπεροξειδίων, η ενεργοποίηση του υποδοχέα των AGEs και η απενεργοποίηση των φυσικών αντιοξειδωτικών μηχανισμών (128).

Φαίνεται ότι υπάρχει ένας στενός παθογενετικός σύνδεσμος μεταξύ του προκαλούμενου από την υπεργλυκαιμία οξειδωτικού stress και των 2 εξαρτώμενων από την υπεργλυκαιμία μηχανισμών αγγειακής βλάβης που περιγράφηκαν παραπάνω, δηλαδή του σχηματισμού AGEs και της ενεργοποίησης της PKC (Σχήμα 3).



Σχήμα 3. Σχέση μεταξύ οξειδωτικού stress, αντιοξειδωτικής ικανότητας και οξειδωτικής βλάβης στο διαβήτη (Πηγή: Aronson D, Rayfield EJ. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. In Cardiovascular Diabetology 2001;1:1-10).

Συμπερασματικά, η σύνδεση των AGEs με τους υποδοχείς τους στην κυτταρική επιφάνεια επιφέρει οξειδωτικό stress και απελευθέρωση ριζών οξυγόνου. Έτσι η υπεργλυκαιμία επιτείνει ταυτόχρονα και το οξειδωτικό stress και το σχηματισμό AGEs.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

7. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

7.1 ΜΕΡΟΣ Α

Συλλογή υλικού-Προσδιορισμός κλινικοεργαστηριακών χαρακτηριστικών

Η μελέτη περιέλαβε 51 διαβητικούς ασθενείς ηλικίας 51.80 ± 13.35 έτη με διάρκεια διαβήτη 13.52 ± 7.87 έτη. Στο σύνολο των 51 διαβητικών ασθενών, οι 16 ήταν τύπου 1 διαβητικοί ηλικίας 37.31 ± 12.78 έτη με διάρκεια διαβήτη 16.62 ± 8.89 έτη και οι 35 ήταν τύπου 2 διαβητικοί ασθενείς ηλικίας 58.42 ± 6.78 έτη και με διάρκεια νόσου 12.11 ± 7.05 έτη.

Στους διαβητικούς ασθενείς έγινε προσδιορισμός της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) με την συσκευή DCA® 2000 System (Bayer). Με την ίδια συσκευή έγινε επίσης προσδιορισμός του πηλίκου αλβουμίνη / κρεατινίνη (A/C) σε τυχαίο πρωινό δείγμα ούρων. Η μικροαλβουμιουρία ορίζεται ως η αποβολή λευκωματίνης μεταξύ 30-300mg / 24 h σε 24ωρη συλλογή ούρων ή 30-300 μgr / mgr κρεατινίνης σε τυχαίο δείγμα (φυσιολογικές τιμές σε τυχαίο πρωινό δείγμα ούρων: αλβουμίνη / κρεατινίνη <30 mgr / gr). Οι τύπου 1 διαβητικοί ασθενείς είχαν επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης $8.96 \pm 1.27\%$ και πηλίκο A/C 27.50 ± 25.81 mgr/gr ενώ οι τύπου 2 διαβητικοί ασθενείς είχαν γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη $8.45 \pm 1.07\%$ και πηλίκο A/C 27.28 ± 24.86 mgr/gr. Σε όλους τους διαβητικούς ασθενείς έγινε βυθοσκόπηση μετά μυδρίαση για τον έλεγχο διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας από εξειδικευμένο οφθαλμίατρο. Η αμφιβληστροειδοπάθεια προσδιορίσθηκε σε 4 στάδια : στάδιο 0, χωρίς βλάβες, στάδιο 1, μη παραγωγική, στάδιο 2, προπαραγωγική, στάδιο 3, παραγωγική. 14 διαβητικοί ασθενείς (27.4% του συνόλου) εμφάνιζαν μικρολευκωματουρία και 36 ασθενείς (70.5% του συνόλου) αμφιβληστροειδοπάθεια. Την ομάδα ελέγχου αποτέλεσαν 26 υγιείς εθελοντές ηλικίας 48.65 ± 10.08 έτη.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ (n=51)
ΚΑΙ ΟΜΑΔΑΣ ΕΛΕΓΧΟΥ (n=26).

| | | |
|-----------------------|--------------------|--------------------|
| Ηλικία | 51.80 \pm 13.35 | 48.65 \pm 10.08 |
| BMI | 27.36 \pm 4.94 | 26.74 \pm 3.90 |
| Διάρκεια ΣΔ, έτη | 13.52 \pm 7.87 | - |
| HbA1c, % | 8.61 \pm 1.15 | - |
| Χοληστερίνη (mg/dl) | 243.63 \pm 37 | 224.9 \pm 46.97 |
| Τριγλυκερίδια (mg/dl) | 152.36 \pm 54.52 | 127.68 \pm 45.04 |
| Κάπνισμα (n, %) | 18/51(35%) | 9/26 (34%) |
| Υπέρταση (n, %) | 17/51(33%) | 8/26(31%) |

p>0.05.

Σε όλα τα υπό μελέτη άτομα ελήφθη πλήρες ιστορικό και έγινε κλινική εξέταση καθώς και πλήρης αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος με προσδιορισμό αιμοσφαιρίνης, σακχάρου νηστείας, νεφρικής-ηπατικής λειτουργίας, ηλεκτρολυτών, λιπιδίων ορού και C-αντιδρώσας πρωτεΐνης. Μετά ολονύκτια νηστεία, έγινε αιμοληψία για τον προσδιορισμό των μορίων προσκόλλησης. Η φυγοκέντρηση των δειγμάτων έγινε μέσα σε μισή ώρα από την λήψη του αίματος. Ο ορός και το πλάσμα φυλάχθηκαν σε κατάψυξη -20°C ως την ώρα της μέτρησης.

Τα μόρια προσκόλλησης μετρήθηκαν με ανοσοενζυμική μέθοδο (ELISA) (Bender Medsystems, Vienna). Οι οροί επώασθηκαν με μονοκλωνικό anti-soluble E-selectin αντίσωμα που υπήρχε πάνω στην πλάκα ELISA. Η sE-selectin που υπήρχε στα δείγματα ορών συνδέθηκε στα αντισώματα που βρίσκονταν στην πλάκα ELISA. Στη συνέχεια, προστέθηκε ένα μονοκλωνικό anti-sE-selectin αντίσωμα σεσημασμένο με το ένζυμο υπεροξειδάση που συνδέθηκε στην sE-selectin που δεσμεύτηκε στα προηγούμενα αντισώματα στην πλάκα. Μετά την επώαση, ακολούθησε πλύσιμο για να διωχθεί το μη συνδεδεμένο με sE-selectin αντίσωμα και προστέθηκε υπόστρωμα που αντιδρούσε με την υπεροξειδάση. Ένα χρωματιστό προϊόν σχηματίζονταν σε αναλογία με την ποσότητα E-selectin στο δείγμα του ορού. Η αντίδραση τερματίζονταν με την προσθήκη θειικού οξέος και η απορρόφηση μετρούνταν σε φωτόμετρο και σε μήκος κύματος 450nm. Μια καμπύλη αναφοράς ετοιμάζονταν με 7 διαδοχικές αραιώσεις προτυπομένων από 7 E-selectin δείγματα ελέγχου και έτσι προσδιορίζονταν η ποσότητα της E-selectin στον κάθε ορό. Η ίδια ακριβώς διαδικασία χρησιμοποιήθηκε για την μέτρηση των ICAM-1 και VCAM-1.

7.2 ΜΕΡΟΣ Β

Λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής-Δοκιμασία διάχυσης

Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής και δοκιμασία διάχυσης στην Μονάδα Μελέτης Αναπνευστικής Λειτουργίας στο Εργαστήριο Φυσιολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Πριν την εξέταση μετρήθηκαν το ύψος, βάρος, ηλικία του ασθενούς και οι καπνιστικές συνήθειες. Οι παράγοντες που επηρεάζουν τα όρια των φυσιολογικών τιμών της σπιρομέτρησης είναι τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά, το φύλο, η φυλή και το υψόμετρο, στο οποίο έγιναν οι δοκιμασίες. Το ύψος συσχετίζεται σημαντικά περισσότερο από τα άλλα σωματομετρικά χαρακτηριστικά με τις τιμές της ζωτικής χωρητικότητας, της FVC και του FEV₁.

Σε όλα τα εξεταζόμενα άτομα δίδονταν αναλυτικές πληροφορίες για τον τρόπο εξέτασης και η επίδειξη της δοκιμασίας από τον χειριστή του μηχανήματος με σκοπό την καλύτερη συνεργασία των υπό εξέταση ατόμων στην εκτέλεση της δοκιμασίας. Στη συνέχεια, οι εξεταζόμενοι στέκονταν καθιστοί μπροστά στο σπιρόμετρο που ήταν συνδεδεμένο με ηλεκτρονικό υπολογιστή. Τοποθετούσαν το επιστόμιο στο στόμα, κρατώντας με τα χείλη και αποφράσσονταν οι ρινικές χοάνες με τη βοήθεια ενός ρινοπιέστρου. Οι εξεταζόμενοι με την επίβλεψη του χειριστή ελάμβαναν μια μέγιστη εισπνοή που ακολουθούνταν από γρήγορη και δυνατή εκπνοή. Η ίδια δοκιμασία επαναλαμβάνονταν ως 3 φορές. Τα κριτήρια της αποδεκτούς σπιρομέτρησης ήταν η μη ύπαρξη βήχα, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου δευτερολέπτου της εξέτασης και η μη πρόωγη διακοπή της εκπνοής σε χρόνο μικρότερο των 3 sec από την αρχή της εκπνοής. Το σημαντικότερο κριτήριο, που καθιστούσε αποδεκτή τη σπιρομέτρηση, ήταν η επαναληπτικότητα της εξέτασης. Έτσι, οι δύο μεγαλύτερες τιμές τιμές ταχέως εκπνεόμενης ζωτικής χωρητικότητας (FVC) και ταχέως εκπνεόμενου όγκου στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV₁) έπρεπε να έχουν

απόκλιση μόνο 5 % ή περίπου 100 ml. Μετά την ολοκλήρωση τριών αποδεκτών δοκιμασιών σπιρομέτρησης, υπολογίσθηκαν οι: FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, PEF_R (αιχμή εκπνευστικής ροής), FEF 25-75% (μέση δυναμική εκπνευστική ροή κατά τη διάρκεια του μεσαίου μισού της FVC) και συγκρίθηκαν με τις προβλεπόμενες τιμές (138).

Για την μέτρηση της διαχυτικής ικανότητας των πνευμόνων με την κλασική τεχνική (μονήρους εισπνοής) (7), χρησιμοποιήθηκε κλειστό κύκλωμα, που αποτελούνταν από ένα σάκο που βρίσκονταν μέσα σε ένα δοχείο και όλο το σύστημα ήταν συνδεδεμένο με σπιρόμετρο. Ο ασθενής συνδέονταν με μια βαλβίδα, που του επέτρεπε να αναπνέει μέσα από 4 διαφορετικά κυκλώματα (βαλβίδα 4 δρόμων), ανάλογα με την επιλογή του παρασκευαστή που εκτελούσε την εξέταση. Δύο αέρια χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή την κλασική τεχνική : ένα αδρανές αέριο, το ήλιο και το CO. Οι συγκεντρώσεις τους μετρούνταν από ειδικούς αναλυτές, που ήταν συνδεδεμένοι στο σύστημα.

Υπάρχουν αρκετοί τύποι αναλυτών μονοξειδίου του άνθρακα, αλλά ο συχνότερα χρησιμοποιούμενος τύπος κατά τη μέτρηση της διαχυτικής ικανότητας με CO είναι αυτός που λειτουργεί με τη μέθοδο της απορρόφησης των υπερύθρων ακτίνων. Ανάλογα με την πυκνότητα του CO, απορροφάται το ανάλογο ποσό των υπερύθρων ακτίνων, οι οποίες κατόπιν αναλύονται και μετατρέπονται σε ηλεκτρικό σήμα. Το σήμα που εξέρχεται από τον αναλυτή μετατρέπεται σε γραμμικό, μέσω κατάλληλου προγράμματος ηλεκτρονικού υπολογιστή. Οι αναλυτές He είναι οι ίδιοι που χρησιμοποιούνται και για τη μέτρηση της FRC με την τεχνική του He. Η λειτουργία τους βασίζεται στο γεγονός ότι τα αέρια είναι δυνατό να μεταφέρουν θερμότητα. Διαφορετικά αέρια μεταφέρουν διαφορετικά ποσά θερμότητας.

Το σπιρόμετρο που χρησιμοποιήθηκε ήταν ξηρό σπιρόμετρο. Συνδέονταν με ένα σάκο, που βρίσκονταν μέσα σ' ένα αεροστεγώς κλειστό

δοχείο, για να μετράται ο όγκος. Η ρύθμιση των μηχανημάτων, όπως αναφέρθηκε, είναι πάρα πολύ μεγάλης σημασίας για το όλο σύστημα. Επειδή ο υπολογισμός της διαχυτικής ικανότητας στηρίζεται στις αλλαγές των συγκεντρώσεων των δύο αερίων, τα αποτελέσματα των αναλυτών πρέπει να είναι γραμμικά. Έτσι, οι αναλυτές του CO πρέπει να υποστηρίζονται με το κατάλληλο πρόγραμμα, ώστε τα μη γραμμικά αποτελέσματά τους να μετατρέπονται σε γραμμικά. Οι αναλυτές He δεν απαιτούν τέτοια υποστήριξη, επειδή τα αποτελέσματά τους έχουν γραμμική σχέση μεταξύ τους.

Το μίγμα του εισπνεομένου αέρα, κατά τη δοκιμασία, περιείχε συγκεντρώσεις : CO 0.3% ($\pm 0.05\%$), He 10% ($\pm 1\%$) και O₂ 21% ($\pm 2\%$) σε επίπεδο θάλασσας.

Προ της δοκιμασίας διάχυσης έγινε σύσταση στους καπνιστές να σταματήσουν το κάπνισμα τουλάχιστον 24 ώρες πριν από τη δοκιμασία, επειδή το κάπνισμα αυξάνει τα επίπεδα του μονοξειδίου του άνθρακα στο αίμα με τη μορφή της καρβοξυαιμοσφαιρίνης, δίνοντας έτσι εσφαλμένα αποτελέσματα από τις μετρήσεις της διάχυσης.

Το πρωτόκολλο διάχυσης είχε ως εξής:

Ο ασθενής έβαζε στο στόμα του το επιστόμιο, έκλεινε τη μύτη του με το ρινοπίεστρο, κάθονταν άνετα και ανέπνεε ήρεμα στο επίπεδο του αναπνεόμενου όγκου αέρα. Κατόπιν, ο ασθενής έπρεπε να ακολουθήσει και να εκτελέσει σύμφωνα με τις οδηγίες του χειριστή του μηχανήματος, τα ακόλουθα :

- Ήρεμη εκπνοή μέχρι το μέγιστο εκπνευστικό επίπεδο (επίπεδο του υπολειπομένου όγκου αέρα).
- Βίαη εισπνοή μέχρι το μέγιστο εισπνευστικό επίπεδο (TLC), από το αέριο που χρησιμοποιείται για τη δοκιμασία και που ήδη είναι γνωστός ο όγκος του και η περιεκτικότητά του.

- Να συγκρατήσει την αναπνοή του στο επίπεδο της TLC περίπου για 10 sec.
- Να εκτελέσει μία εκπνευστική προσπάθεια.
- Να εξακολουθήσει να εκπνέει, ενώ συλλέγεται δείγμα εκπνεομένου αέρα, που καλείται κυψελιδικό δείγμα αέρα.
- Να βγάλει το επιστόμιο από το στόμα του.
- Να επαναλάβει την εξέταση μέχρι να προκύψουν δύο τουλάχιστον μετρήσεις, των οποίων τα αποτελέσματα δεν θα διαφέρουν μεταξύ τους πάνω από 10% ή 3 mL/min/mmHg. Οι δοκιμασίες πρέπει να επαναλαμβάνονται με μεσοδιάστημα 2 και 4 min.

Το παραπάνω πρωτόκολλο διάχυσης έγινε σε καθιστή θέση. Επαναλήφθηκε με την ίδια διαδικασία σε υπτία θέση, στην οποία ο ασθενής βρισκόταν για τουλάχιστον 20 λεπτά πριν την επανάληψη της μεθόδου.

Από την μελέτη αποκλείστηκαν όσοι ασθενείς εμφάνιζαν από το ιστορικό και την κλινική εξέταση νόσο αναπνευστικού (άσθμα ή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια), καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα μυοκαρδίου, κρεατινίνη ορού >1.5 mgr/dl, ιστορικό αυτοανόσου νοσήματος ή πρόσφατης φλεγμονώδους νόσου ή λοίμωξης ή πρόσφατης λήψης αντιφλεγμονωδών φαρμάκων ή β-αποκλειστών.

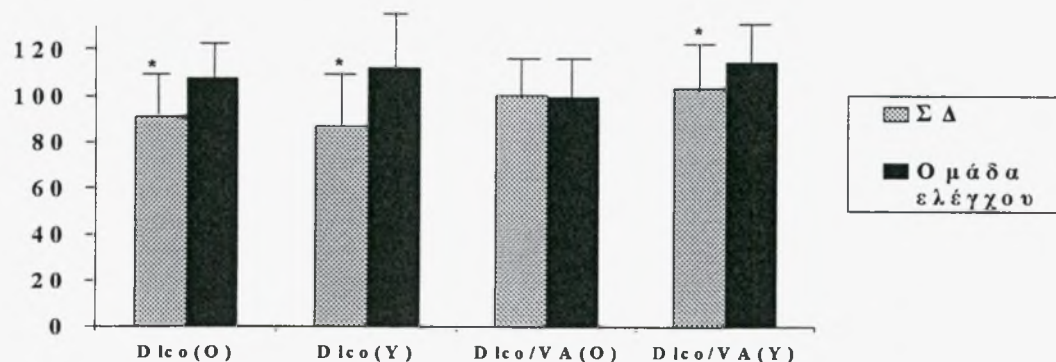
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε στο πρόγραμμα SPSS for Windows (έκδοση 10.0). Τα αποτελέσματα αναφέρονται ως μέσοι όροι \pm σταθερή απόκλιση (mean \pm SD). Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε (p) μικρότερο του 0.05. Για την σύγκριση ποσοτικών κανονικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες t-test, paired t-test και ANOVA ενώ για τις μη κανονικές οι δοκιμασίες Mann-Whitney και Kruskal-Wallis. Για τη διερεύνηση σχέσεων μεταξύ των μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν η απλή γραμμική παλινδρόμηση (Linear Regression) και ο συντελεστής συσχέτισης κατά Spearman.

8. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

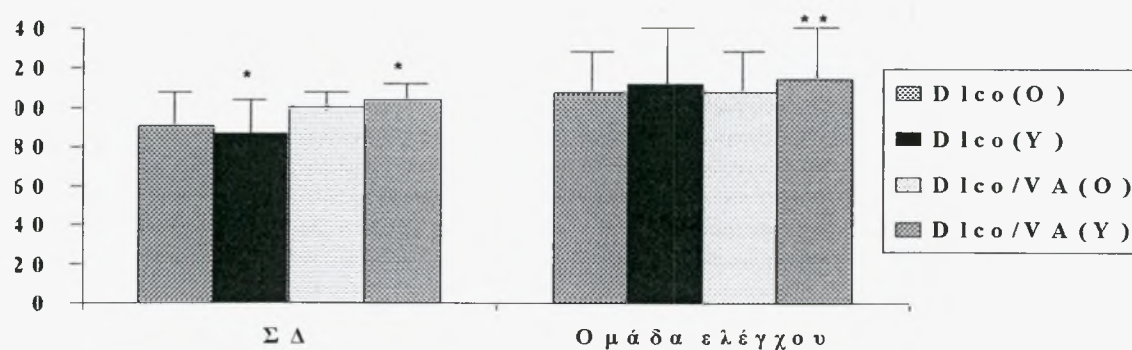
8.1 ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ.

Οι μετρήσεις της διαχυτικής ικανότητας των πνευμόνων για το μονοξείδιο του άνθρακα (Dlco % προβλεπόμενων τιμών) σε ορθία και υπτία θέση στους διαβητικούς ασθενείς (n=51) και στην ομάδα ελέγχου (n=26) έδειξαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές διάχυσης στους διαβητικούς όσον αφορά τη Dlco σε ορθία και υπτία θέση (90.83 ± 21.28 με 107.69 ± 15.61 , $p=0.001$ και 86.74 ± 19.49 με 111.97 ± 19.93 , $p<0.001$, αντίστοιχα) και τη διορθωμένη Dlco ως προς τον κυψελιδικό αερισμό (DLco/VA) σε υπτία θέση (103.80 ± 13.54 με 114.36 ± 13.09 , $p=0.002$) (Διάγραμμα 1).



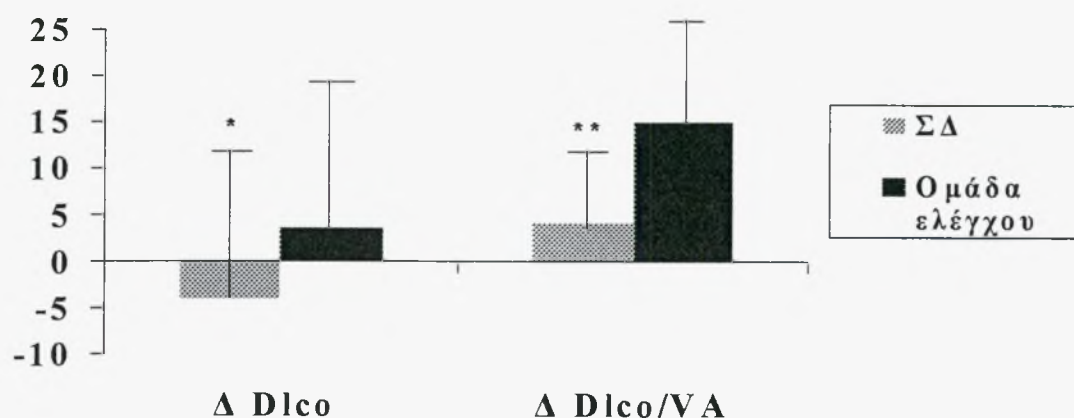
Διάγραμμα 1. Διαχυτική ικανότητα του πνεύμονα (Dlco) σε διαβητικούς ασθενείς (n=51) και ομάδα ελέγχου (n=26). * $p<0.01$.

Η μεταβολή της διαχυτικής ικανότητας (Dlco και Dlco/VA) με την μεταβολή θέσης σώματος από την ορθία στην υπτία θέση στις 2 ομάδες καταγράφεται στο Διάγραμμα 2. Η ομάδα ελέγχου (n=26) αύξησε στην υπτία θέση τη διάχυση με τιμές για τη Dlco 107.69 ± 15.61 με 111.97 ± 19.93 , $p > 0.05$ και για τη Dlco/VA 99.47 ± 13.40 με 114.36 ± 13.09 , $p < 0.001$. Οι διαβητικοί ασθενείς (n=51) μείωσαν τη Dlco στην υπτία θέση (90.83 ± 21.28 με 86.74 ± 19.49 , $p = 0.017$) ενώ αύξησαν τη Dlco/VA (100.27 ± 13.71 με 103.80 ± 13.54 , $p = 0.016$).



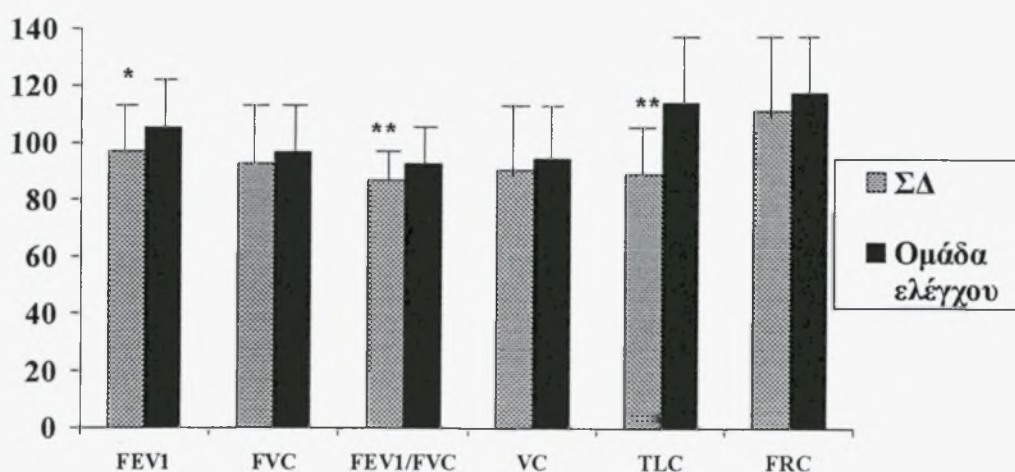
Διάγραμμα 2. Μεταβολή διάχυσης (Dlco και Dlco/VA) με την αλλαγή θέσης σώματος σε διαβητικούς ασθενείς (n=51) και ομάδα ελέγχου (n=26). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Η διαφορά της διαχυτικής ικανότητας από την υπτία στην ορθία θέση (Δ DLco) στις 2 ομάδες φαίνεται στο Διάγραμμα 3. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές διάχυσης με την αλλαγή θέσης σώματος μεταξύ διαβητικών ασθενών και ομάδας ελέγχου τόσο στη DLco όσο και στη DLco/VA με αντίστοιχες τιμές για τη DLco -4.09 ± 11.81 με 4.28 ± 19.23 , $p=0.021$ και για τη DLco/VA 3.53 ± 10.10 με 14.89 ± 11.45 , $p<0.001$.



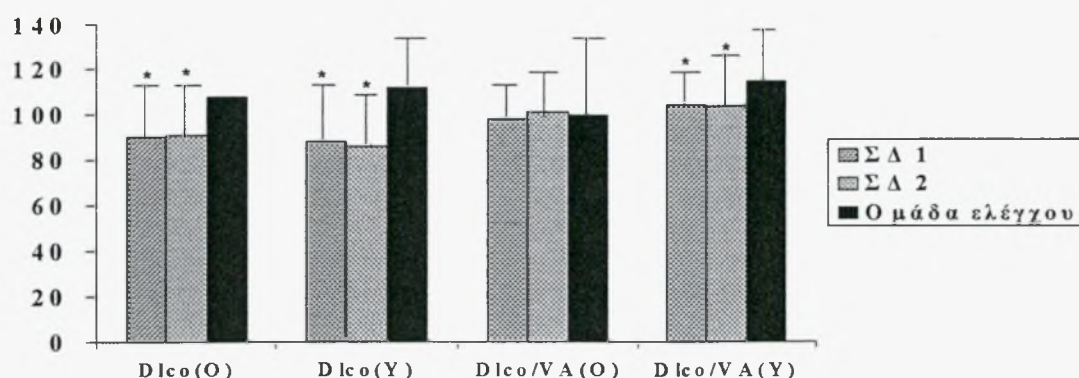
Διάγραμμα 3. Διαφορά της διαχυτικής ικανότητας από την υπτία στην ορθία θέση (Δ DLco) σε διαβητικούς ασθενείς ($n=51$) και ομάδα ελέγχου ($n=26$). * $p<0.05$, ** $p<0.01$.

Οι πνευμονικοί όγκοι των διαβητικών ασθενών και της ομάδας ελέγχου καταγράφονται στο Διάγραμμα 4. Οι διαβητικοί ασθενείς σε σχέση με την ομάδα ελέγχου εμφάνισαν μικρότερους πνευμονικούς όγκους με στατιστικά σημαντικές διαφορές στους παρακάτω όγκους: FEV₁, 96.91±12.64 με 105.24±14.08, p=0.010, FEV₁/FVC, 86.74±8.30 με 92.50±6.29, p=0.003 και TLC 89.17±11.34 με 113.93±17.50, p<0.001.



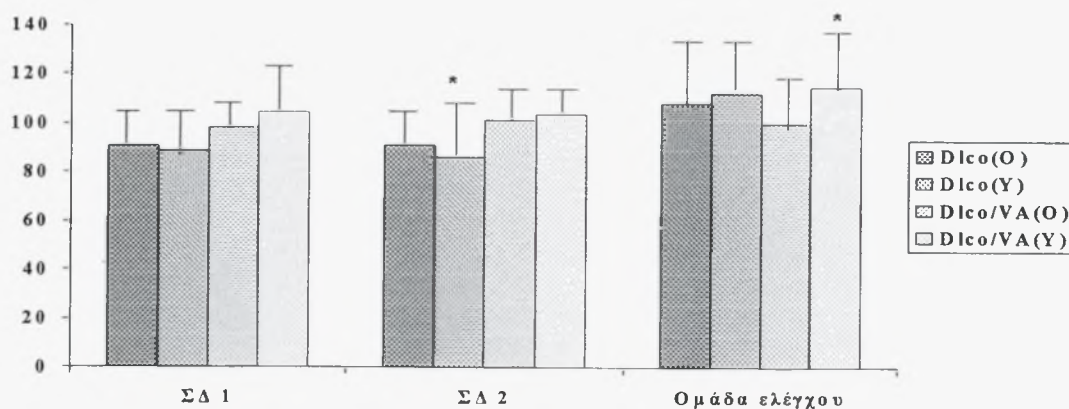
Διάγραμμα 4. Πνευμονικοί όγκοι σε διαβητικούς ασθενείς (n=51) και ομάδα ελέγχου (n=26). *p=0.01, **p<0.01.

Οι διαβητικοί ασθενείς (n=51) διαχωρίστηκαν σε τύπου 1 και τύπου 2 και μελετήθηκαν η διάχυση και οι πνευμονικοί όγκοι στις 2 παραπάνω ομάδες διαβητικών ασθενών με την ομάδα ελέγχου (n=26). Τα αποτελέσματα της διάχυσης φαίνονται στο Διάγραμμα 5. Οι τύπου 1 και οι τύπου 2 διαβητικοί ασθενείς εμφάνισαν χαμηλότερες τιμές διάχυσης Dlco σε ορθία θέση: 90.35 ± 21.10 με 91.05 ± 21.67 και 107.69 ± 15.61 , $p=0.003$, Dlco σε υπτία θέση: 88.26 ± 19.31 με 86.04 ± 19.81 και 111.97 ± 19.93 , $p<0.001$ και Dlco/VA σε υπτία θέση: 103.91 ± 13.56 με 103.75 ± 13.73 και 114.36 ± 13.09 , $p=0.007$.



Διάγραμμα 5. Διαχυτική ικανότητα του πνεύμονα (Dlco και Dlco/VA) σε ορθία και υπτία θέση σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 (n=16), τύπου 2 (n=35) και ομάδα ελέγχου (n=26). * $p<0.01$ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

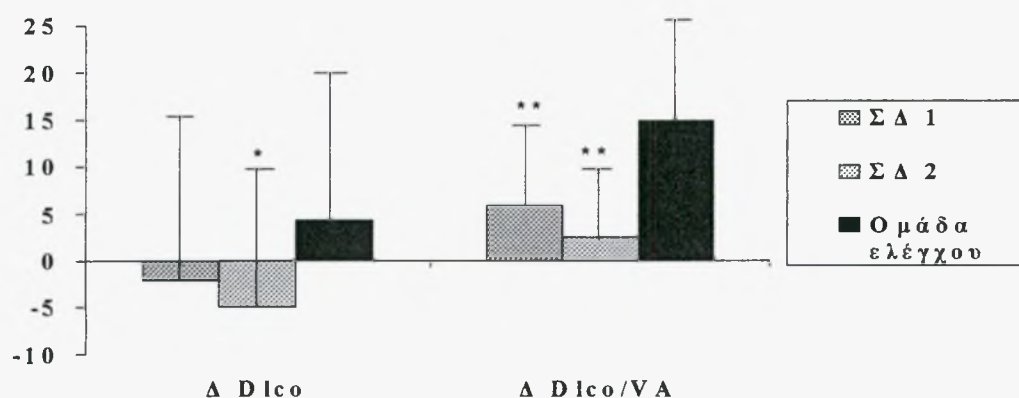
Η μεταβολή της διάχυσης με την αλλαγή θέσης σώματος από την ορθία στην υπτία θέση στους διαβητικούς τύπου 1 και τύπου 2 και στην ομάδα ελέγχου φαίνονται στο Διάγραμμα 6. Οι διαβητικοί τύπου 1 μείωσαν τη Dlco στην υπτία θέση και αύξησαν τη Dlco/VA ($p>0.05$). Οι διαβητικοί ασθενείς τύπου 2 επίσης μείωσαν τη Dlco στην υπτία θέση ($p=0.005$) και αύξησαν τη Dlco/VA ($p>0.05$). Η ομάδα ελέγχου αύξησε στην υπτία θέση και τη Dlco ($p>0.05$) και τη Dlco/VA (99.47 ± 13.40 με 114.36 ± 13.09 , $p<0.001$).



Διάγραμμα 6. Μεταβολή διάχυσης (Dlco και Dlco/VA) με την αλλαγή θέσης σώματος σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 ($n=16$), τύπου 2 ($n=35$) και ομάδα ελέγχου ($n=26$).

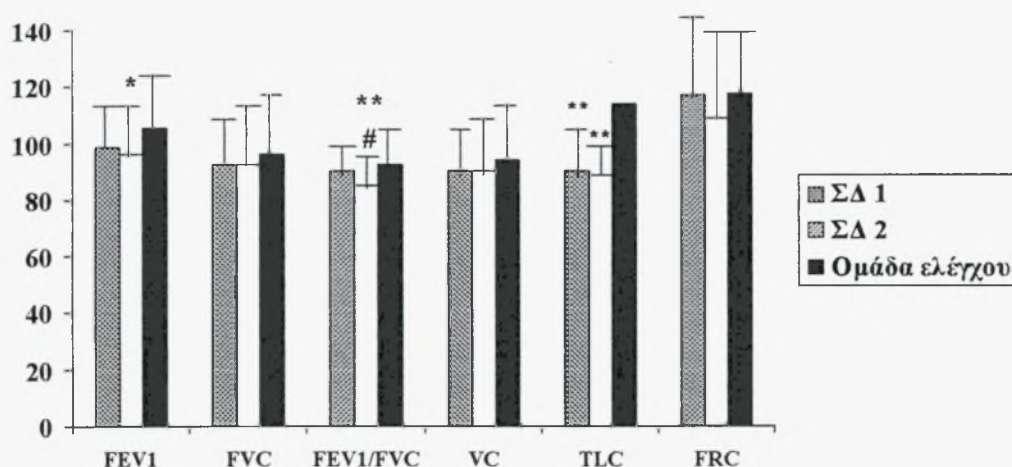
* $p<0.01$.

Η διαφορά της διάχυσης από την υπτία στην ορθία θέση (ΔD_{lco}) στις 2 ομάδες διαβητικών ασθενών τύπου 1 και τύπου 2 και στην ομάδα ελέγχου φαίνονται στο Διάγραμμα 7. Οι τύπου 1 και οι τύπου 2 διαβητικοί ασθενείς εμφάνισαν μικρότερες τιμές διαφοράς διάχυσης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Όσον αφορά τη D_{lco} παρατηρήθηκαν οι εξής μεταβολές: D_{lco} , -2.09 ± 15.41 με -5.0 ± 9.88 και 4.28 ± 19.23 , $p=0.05$, με σημαντική τη διαφορά μεταξύ του τύπου 2 διαβήτη και της ομάδας ελέγχου ($p=0.018$). Όσον αφορά τη D_{lco}/VA τόσο οι τύπου 1 όσο και οι τύπου 2 διαβητικοί ασθενείς παρουσίασαν σημαντικά μικρότερες διαφορές σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (5.90 ± 13.19 με 2.44 ± 8.32 και 14.89 ± 11.45 , $p<0.001$).



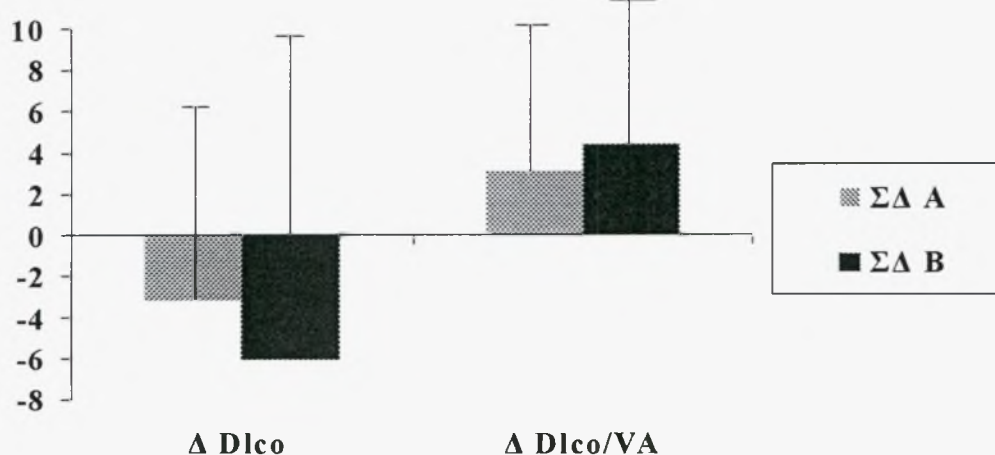
Διάγραμμα 7. Διαφορά της διαχυτικής ικανότητας από την υπτία στην ορθία θέση (ΔD_{lco}) σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 ($n=16$), τύπου 2 ($n=35$) και ομάδα ελέγχου ($n=26$). * $p<0.05$, ** $p<0.01$ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Η καταγραφή των πνευμονικών όγκων στους τύπου 1 και τύπου 2 διαβητικούς ασθενείς και στην ομάδα ελέγχου φαίνεται στο Διάγραμμα 8. Και οι δύο τύποι διαβητικών ασθενών εμφάνισαν μικρότερους πνευμονικούς όγκους σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Οι τύπου 2 διαβητικοί ασθενείς εμφάνισαν στατιστικά σημαντικές διαφορές με την ομάδα ελέγχου όσον αφορά τους εξής όγκους: FEV₁ (96.18±12.52 με 105.24±14.08, p=0.010), FEV₁/FVC (85.16±7.28 με 92.50±6.29, p=0.001) και TLC (88.66±11.40 με 113.93±17.50, p<0.001). Επιπλέον οι τύποι 2 διαβητικοί ασθενείς εμφάνισαν μικρότερο πηλίκο FEV₁/FVC από τους τύπου 1 διαβητικούς ασθενείς : 85.16±7.28 με 90.20±9.55, p=0.029. Οι τύπου 1 διαβητικοί ασθενείς εμφάνισαν μικρότερη TLC σε σχέση με την ομάδα ελέγχου : 90.28±11.52 με 113.93±17.50, p<0.001.



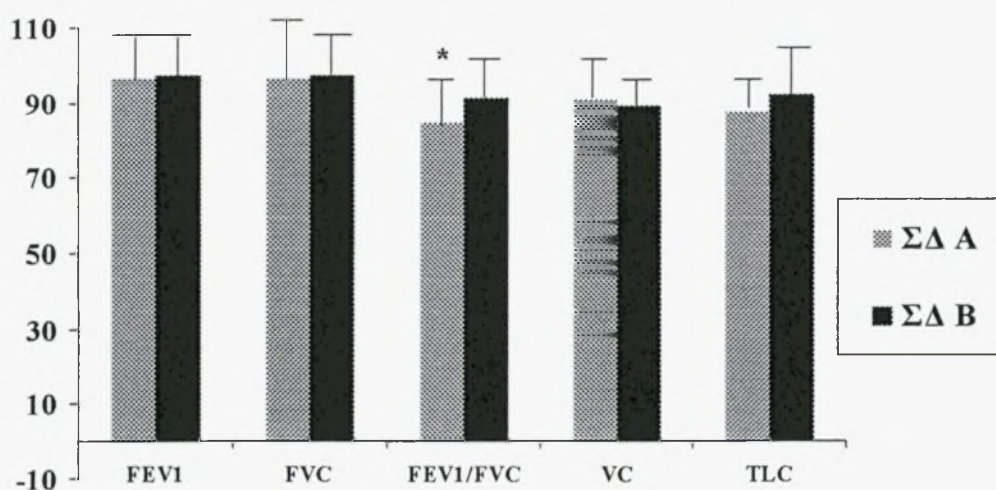
Διάγραμμα 8. Πνευμονικοί όγκοι σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 (n=16), τύπου 2 (n=35) και ομάδα ελέγχου (n=26). *p=0.01, **p<0.01 σε σχέση με ομάδα ελέγχου, #p<0.01 σε σχέση με ΣΔ 1.

Διαχωρίσαμε περαιτέρω τους διαβητικούς ασθενείς (n=51) αρχικά σε 2 ομάδες με βάση την ύπαρξη ή όχι αμφιβληστροειδοπάθειας (n=36 και n=15 αντίστοιχα) με σκοπό τη σύγκριση της πνευμονικής λειτουργίας. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μεταξύ των 2 ομάδων διαβητικών ασθενών δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη μεταβολή της διάχυσης (Dlco και Dlco/VA) από την ορθία στην υπτία θέση (Διάγραμμα 9).



Διάγραμμα 9. Διαφορά της διαχυτικής ικανότητας από την υπτία στην ορθία θέση (ΔDlco) σε διαβητικούς ασθενείς με αμφιβληστροειδοπάθεια (ΣΔ A, n=36) και χωρίς αμφιβληστροειδοπάθεια (ΣΔ B, n=15). $p>0.05$.

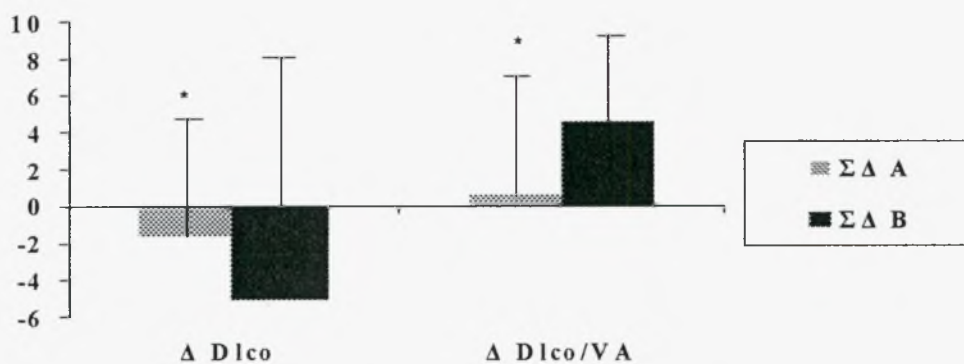
Στις παραπάνω ομάδες διαβητικών ασθενών έγινε επιπλέον σύγκριση των πνευμονικών όγκων. Η ομάδα με αμφιβληστροειδοπάθεια εμφάνισε σημαντικά μικρότερες τιμές FEV₁/FVC από την ομάδα χωρίς αμφιβληστροειδοπάθεια (84.80±6.81 με 91.40±9.88, p=0.008) (Διάγραμμα 11).



Διάγραμμα 11. Σύγκριση πνευμονικών όγκων σε διαβητικούς ασθενείς με αμφιβληστροειδοπάθεια (ΣΔ A, n=36) και χωρίς αμφιβληστροειδοπάθεια (ΣΔ B, n=15).

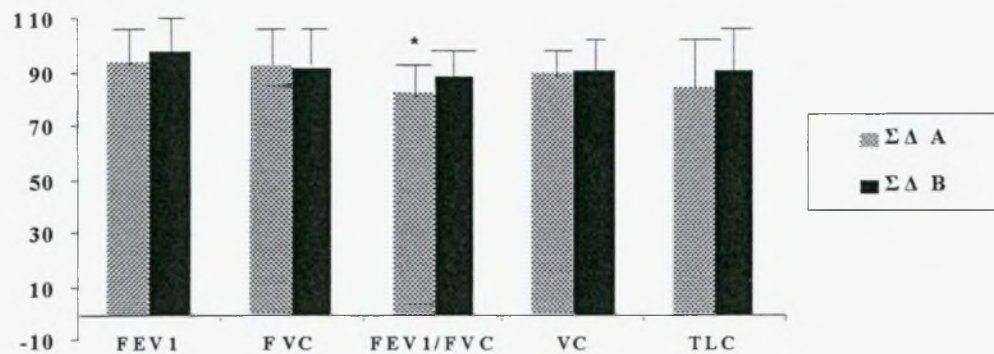
*p<0.01.

Στη συνέχεια οι διαβητικοί ασθενείς (n=51) διαχωρίστηκαν σε 2 ομάδες με βάση ή όχι την ύπαρξη μικρολευκωματινουρίας (n=14 και n=37, αντίστοιχα). Όσον αφορά τη μεταβολή της διάχυσης με την αλλαγή θέσης σώματος δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά (Διάγραμμα 10).



Διάγραμμα 10. Διαφορά της διαχυτικής ικανότητας από την υπτία στην ορθία θέση ($\Delta Dlco$) σε διαβητικούς ασθενείς με μικρολευκωματινουρία ($\Sigma\Delta A$, n=14) και χωρίς μικρολευκωματινουρία ($\Sigma\Delta B$, n=37). * $p < 0.05$.

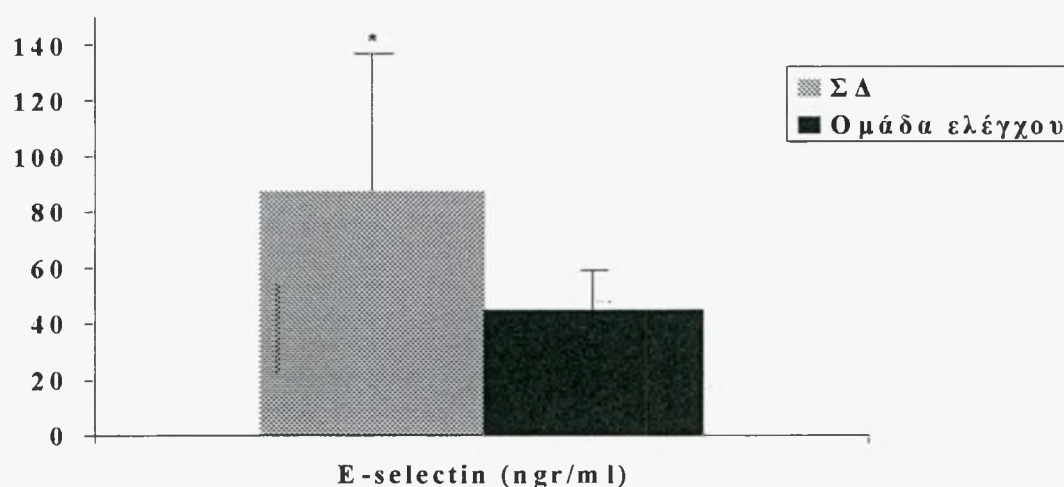
Οι διαβητικοί με μικρολευκωματινουρία εμφάνισαν χαμηλότερες τιμές FEV₁/FVC σε σχέση με την ομάδα χωρίς μικρολευκωματινουρία (82.03±4.07 με 88.52±8.83, p=0.011) (Διάγραμμα 12).



Διάγραμμα 12. Σύγκριση πνευμονικών όγκων σε διαβητικούς ασθενείς με μικρολευκωματινουρία (ΣΔ Α, n=14) και χωρίς μικρολευκωματινουρία (ΣΔ Β, n=37). *p<0.05.

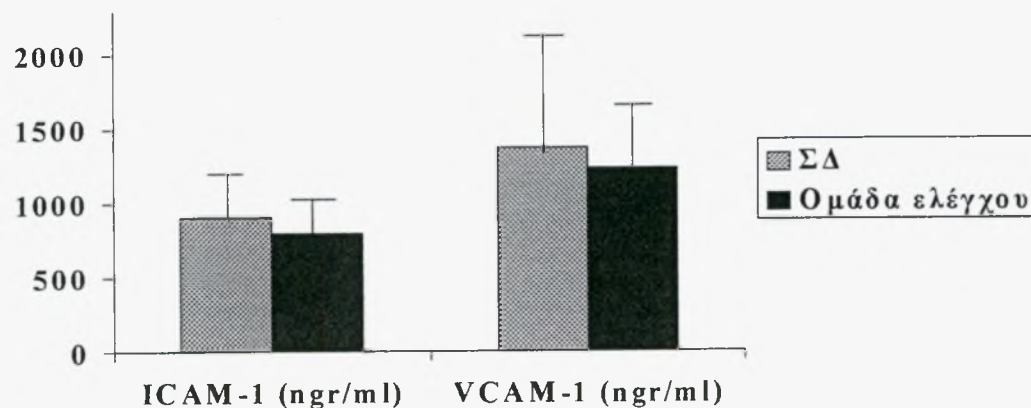
8.2 ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ.

Τα επίπεδα στον ορό των μορίων προσκόλλησης E-selectin, ICAM-1 και VCAM-1 ήταν υψηλότερα στο σύνολο των διαβητικών ασθενών (n=47) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (n=22). Συγκεκριμένα, τα επίπεδα της E-selectin διέφεραν σημαντικά μεταξύ των 2 ομάδων (89.91 ± 56.88 με 35.97 ± 17.09 , $p < 0.001$) (Διάγραμμα 13).



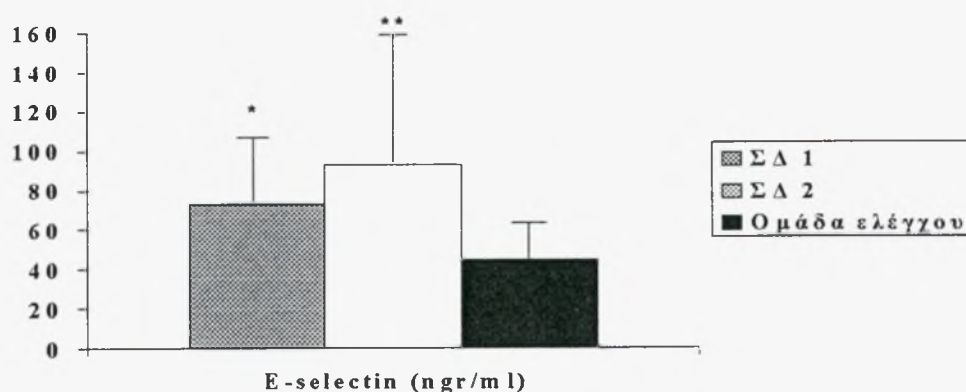
Διάγραμμα 13. Σύγκριση επιπέδων E-selectin σε διαβητικούς ασθενείς (n=47) και ομάδα ελέγχου (n=22). * $p < 0.01$.

Τα επίπεδα των ICAM-1 και VCAM-1 ήταν υψηλότερα στους διαβητικούς (904.36 ± 265.84 με 795.04 ± 204.28 και 1370.71 ± 880.28 με 1233.09 ± 411.31) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά (Διάγραμμα 14).



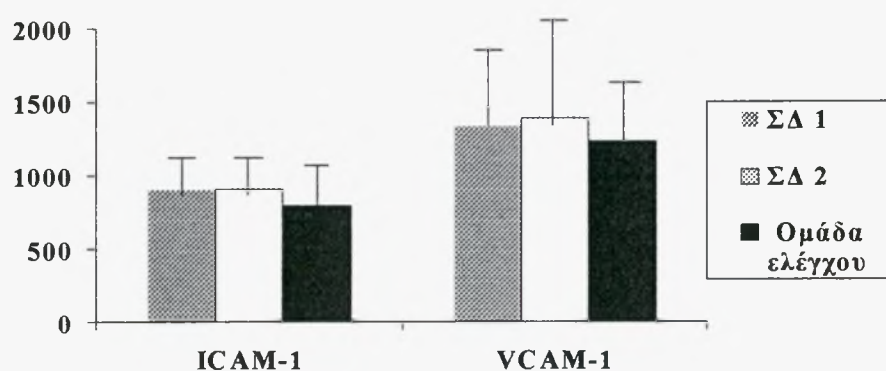
Διάγραμμα 14. Σύγκριση επιπέδων ICAM-1 και VCAM-1 σε διαβητικούς ασθενείς (n=47) και ομάδα ελέγχου (n=22).

Ο διαχωρισμός των διαβητικών ασθενών σε τύπου 1 (n=14), τύπου 2 (n=33) και η σύγκριση τους με την ομάδα ελέγχου (n=22) έδειξαν ότι τα μόρια E-selectin ήταν αυξημένα τόσο στο διαβήτη τύπου 1 όσο και στο διαβήτη τύπου 2 σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (79.07 ± 26.81 , 94.51 ± 65.46 με 35.97 ± 17.09 , $p=0.001$) (Διάγραμμα 15).



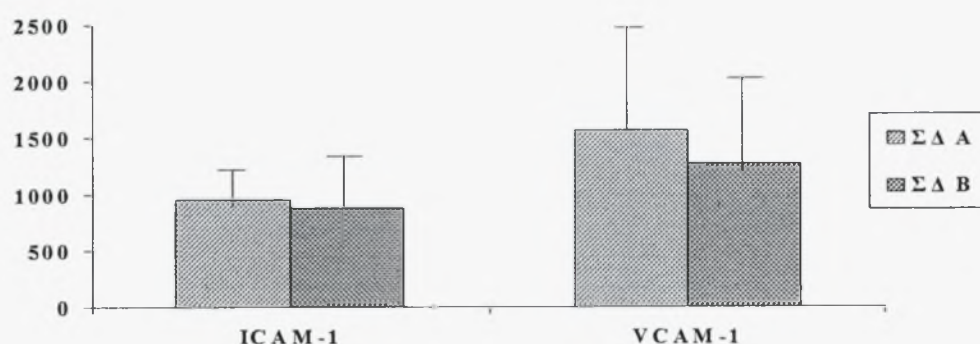
Διάγραμμα 15. Σύγκριση επιπέδων E-selectin σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 (n=14), τύπου 2 (n=33) και ομάδα ελέγχου (n=22). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Η σύγκριση των επιπέδων ICAM-1 και VCAM-1 (ng/ml) στους διαβητικούς τύπου 1 και τύπου 2 και στην ομάδα ελέγχου έδειξε ότι τα επίπεδα ήταν υψηλότερα και στις 2 ομάδες διαβητικών ασθενών χωρίς να σημειωθεί στατιστικά σημαντική διαφορά (Διάγραμμα 16).



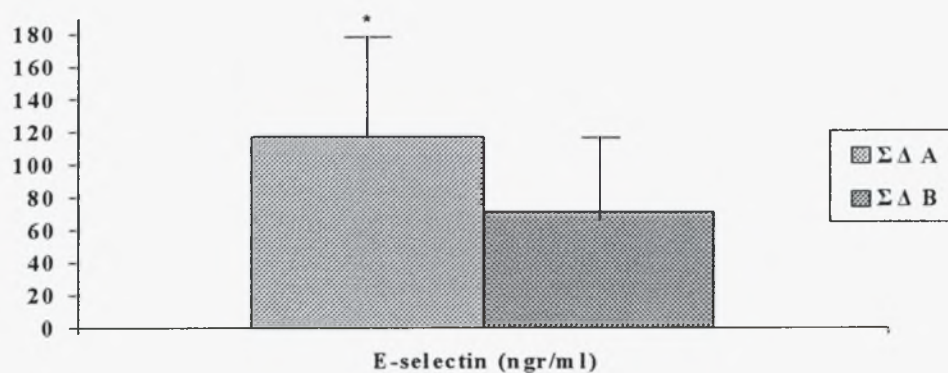
Διάγραμμα 16. Σύγκριση επιπέδων ICAM-1 και VCAM-1 σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 (n=14), τύπου 2 (n=33) και ομάδα ελέγχου (n=22).

Ο διαχωρισμός των διαβητικών έγινε περαιτέρω σε 2 ομάδες: ομάδα A (n=16), με μείωση της διάχυσης (Dlco/VA) από την ορθία στην υπτία θέση και ομάδα B (n=31), με αύξηση της διάχυσης από την ορθία στην υπτία θέση. Στις 2 ομάδες έγινε σύγκριση των επιπέδων των μορίων προσκόλλησης E-selectin, ICAM-1 και VCAM-1. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι τιμές των ICAM-1 και VCAM-1 δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων (Διάγραμμα 18).



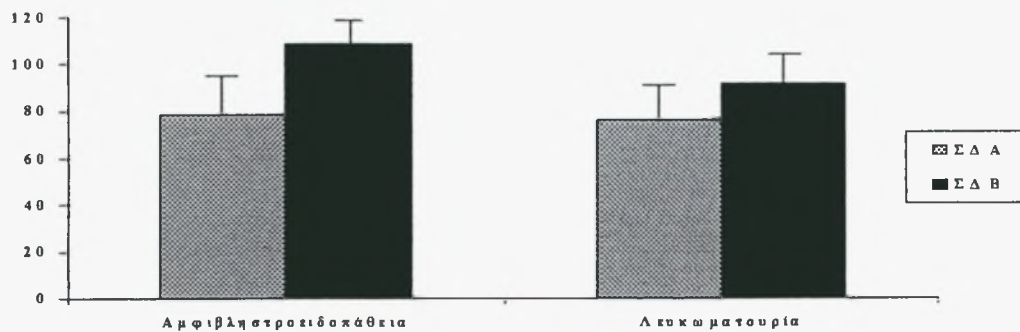
Διάγραμμα 18. Σύγκριση επιπέδων ICAM-1 και VCAM-1 σε διαβητικούς ασθενείς που μείωσαν τη διάχυση (Dlco/VA) στην υπτία θέση (ΣΔ Α, n=16) και διαβητικούς που αύξησαν τη διάχυση (ΣΔ Β, n=31).

Οι τιμές της E-selectin ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα των διαβητικών που μείωσαν τη διάχυση σε σχέση με τους διαβητικούς που αύξησαν τη διάχυση (116.96 ± 67.67 με 71.59 ± 48.28 , $p=0.011$) (Διάγραμμα 17).

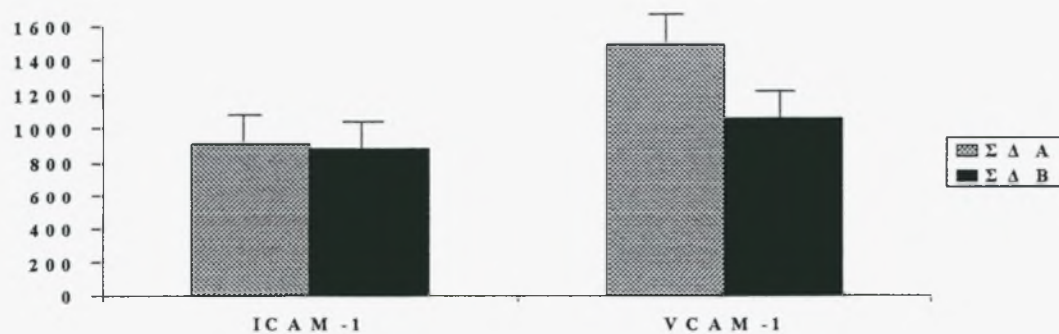


Διάγραμμα 17. Σύγκριση επιπέδων E-selectin σε διαβητικούς ασθενείς που μείωσαν τη διάχυση (Dlco/VA) στην υπτία θέση (ΣΔ Α, n=16) και διαβητικούς που αύξησαν τη διάχυση (ΣΔ Β, n=31). * $p<0.01$.

Τα μόρια προσκόλλησης E-selectin, ICAM-1 και VCAM-1 (ngr/ml) δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαβητικών ασθενών με και χωρίς αμφιβληστροειδοπάθεια ή λευκωματουρία (n=34 και n=13 αντίστοιχα) (Διάγραμμα 19 – Διάγραμμα 20).



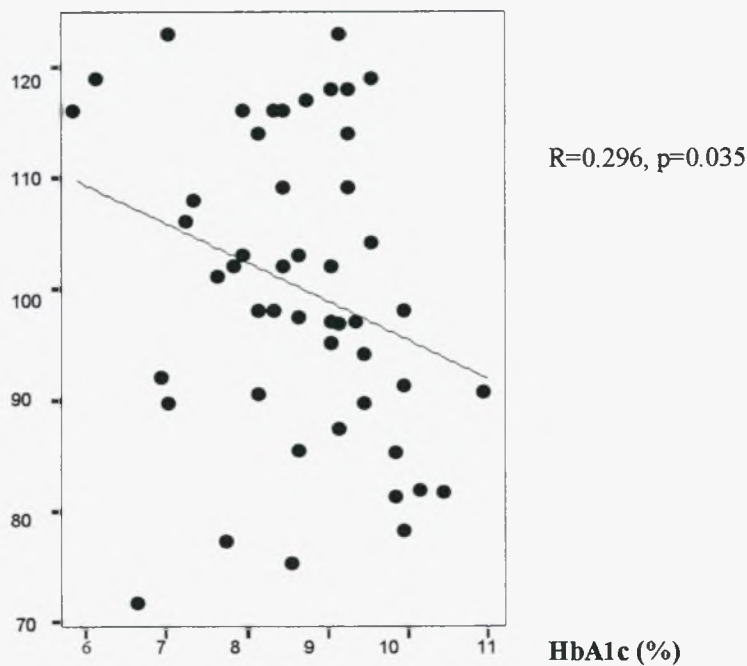
Διάγραμμα 19. Σύγκριση επιπέδων E-selectin σε διαβητικούς ασθενείς με αμφιβληστροειδοπάθεια και λευκωματουρία (ΣΔ Α, n=34) και χωρίς αμφιβληστροειδοπάθεια ή λευκωματουρία (ΣΔ Β, n=13). $p > 0.05$.



Διάγραμμα 20. Σύγκριση επιπέδων ICAM-1 και VCAM-1 σε διαβητικούς ασθενείς με αμφιβληστροειδοπάθεια και λευκωματουρία (ΣΔ Α, n=34) και χωρίς αμφιβληστροειδοπάθεια ή λευκωματουρία (ΣΔ Β, n=13). $p > 0.05$

Στους διαβητικούς ασθενείς (n=51) η διαχυτική ικανότητα στην ορθία θέση (DLco/VA) σχετίσθηκε αρνητικά με τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) ($R=-0.296$, $p=0.035$) όπως φαίνεται στο Διάγραμμα 21. Η αύξηση των τιμών της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης σχετίζονταν με χαμηλότερες τιμές DLco/VA.

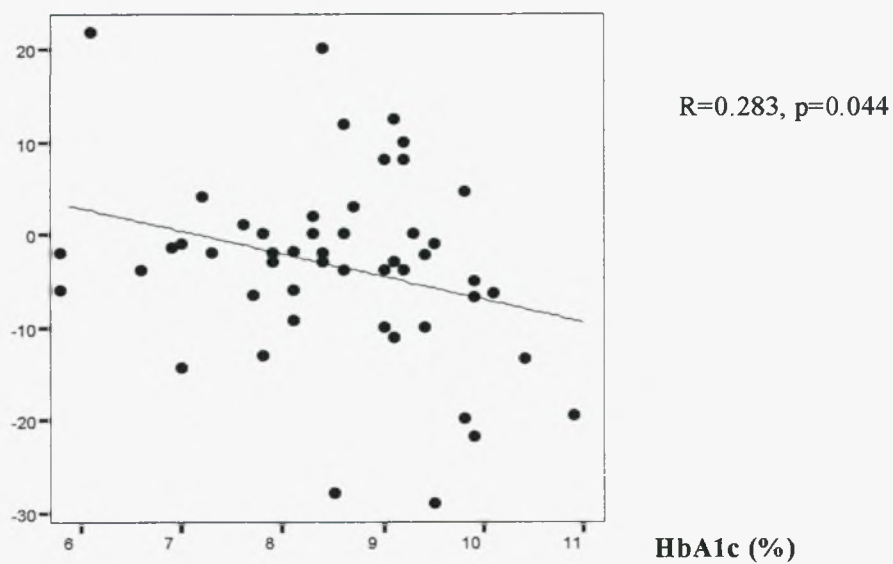
DLco/VA (%) προβλ.
τιμών



Διάγραμμα 21. Συσχέτιση της DLco/VA με τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c).

Η μεταβολή της διάχυσης από την ορθία στην υπτία θέση σχετίσθηκε με τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) ($R=0.283$, $p=0.044$) (Διάγραμμα 22).

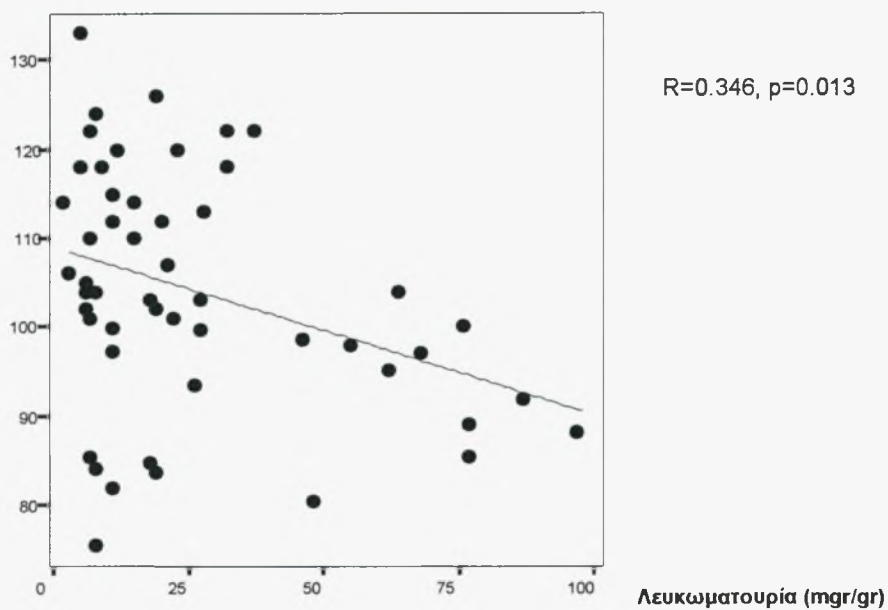
Δ DLco/VA (%προβλ.τιμών)



Διάγραμμα 22. Συσχέτιση της Δ DLco/VA με τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

Η διαχυτική ικανότητα στην υπτία θέση σχετίσθηκε αρνητικά με την λευκωματουρία ($R=-0.346$, $p=0.013$) όπως φαίνεται στο Διάγραμμα 23. Η διάχυση ελαττώνεται καθώς η λευκωματουρία αυξάνεται.

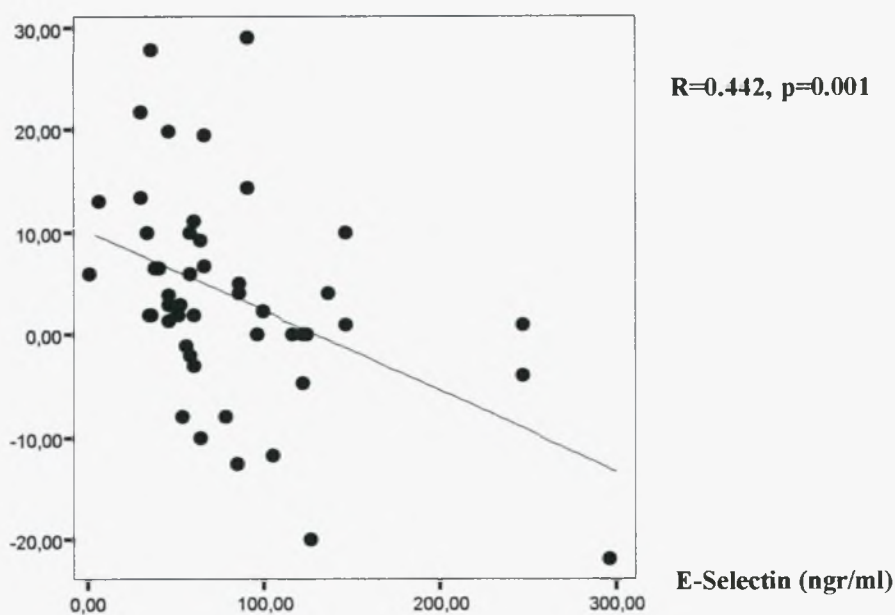
DLco/VA (υπτία) (%)
προβλεπ. τιμών



Διάγραμμα 23. Συσχέτιση της DLco/VA (υπτία θέση) με τη λευκωματουρία.

Η μεταβολή της διάχυσης από την ορθία στην υπτία θέση σχετίσθηκε αρνητικά με τα επίπεδα της E-selectin ($R=0.442$, $p=0.001$) (Διάγραμμα 24). Η διαφορά διάχυσης από την υπτία στην ορθία θέση ελαττώνονταν με την αύξηση των επιπέδων της E-selectin.

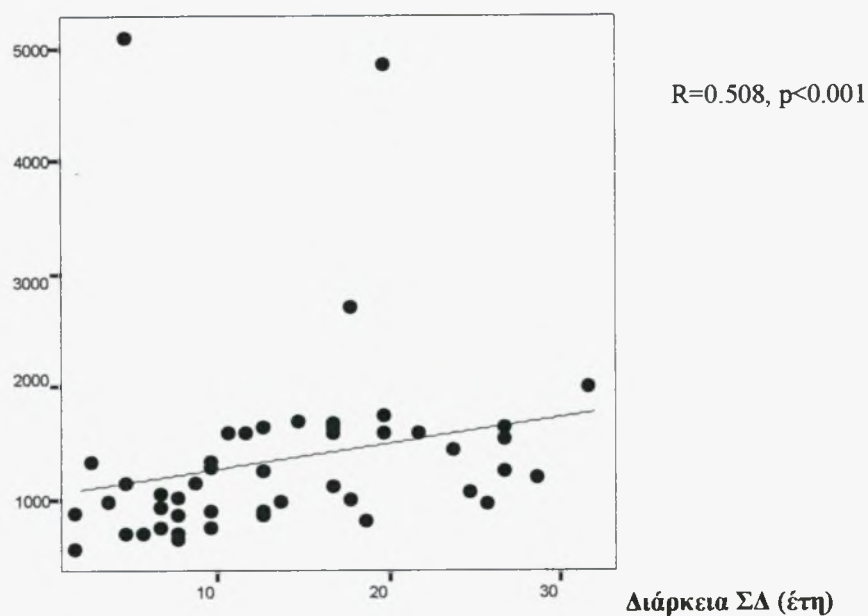
$\Delta DL_{co}/VA$ (%) προβλ. τιμών



Διάγραμμα 24. Συσχέτιση της $\Delta DL_{co}/VA$ με τα επίπεδα E-selectin.

Στο διάγραμμα 25 απεικονίζεται η συσχέτιση των επιπέδων VCAM-1 με τη διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη. Καθώς αυξάνονταν η διάρκεια της νόσου παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων VCAM-1.

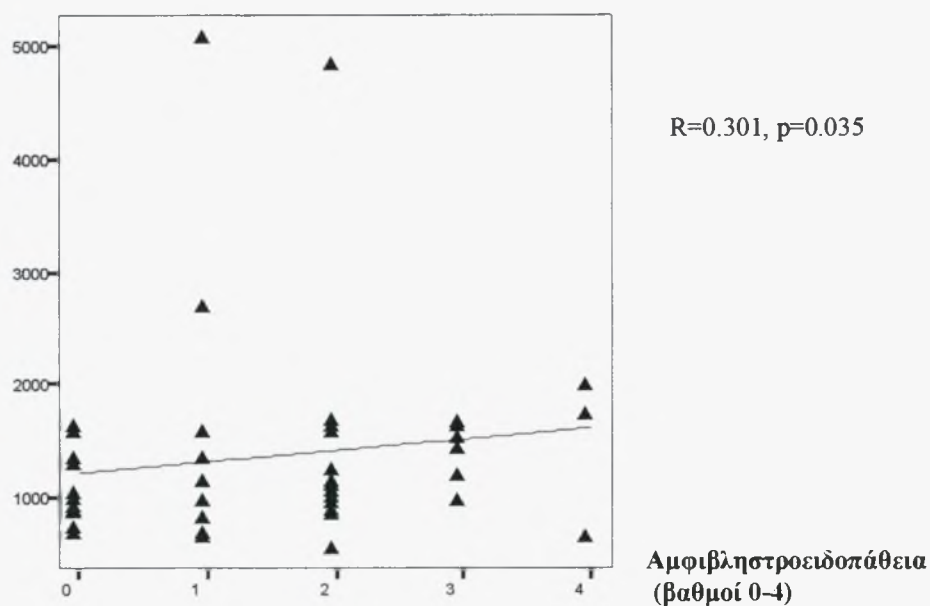
VCAM-1 (ngr/ml)



Διάγραμμα 25. Συσχέτιση επιπέδων VCAM-1 με τη διάρκεια διαβήτη.

Τα επίπεδα του VCAM-1 επίσης εμφάνισαν σημαντική συσχέτιση με το βαθμό αμφιβληστροειδοπάθειας. Με την επιδείνωση της αμφιβληστροειδοπάθειας παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων VCAM-1 (Διάγραμμα 26).

VCAM-1 (ngr/ml)



Διάγραμμα 26. Συσχέτιση επιπέδων VCAM-1 με την αμφιβληστροειδοπάθεια.

9. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη, η διερεύνηση της πνευμονικής λειτουργίας των διαβητικών ασθενών έδειξε περιοριστική διαταραχή με ελάττωση της TLC και της διαχυτικής ικανότητας. Η διαχυτική ικανότητα στο σύνολο των διαβητικών ασθενών σχετίστηκε με τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (δείκτη μεταβολικού ελέγχου) και την μικρολευκωματουρία (δείκτη μικροαγγειοπάθειας). Οι τιμές της E-selectin βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερες στους διαβητικούς ασθενείς που μείωσαν τη διάχυση σε σύγκριση με εκείνους που αύξησαν τη διάχυση. Η μεταβολή της διάχυσης από την ορθία στην υπτία θέση σχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα της E-selectin και τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.

Το εύρημα της περιοριστικής διαταραχής της πνευμονικής λειτουργίας είναι σύμφωνο με τα αποτελέσματα των περισσότερων ερευνητών που αποδίδουν την μειωμένη TLC στην επίδραση της γλυκοζυλίωσης στην ελαστίνη και το κολλαγόνο του πνευμονικού ιστού που έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση της ελαστικότητας και διατασιμότητας του πνεύμονα (compliance) (139-144). Στην παρούσα μελέτη, οι διαβητικοί ασθενείς τύπου 2 εμφάνισαν επιπλέον ελαττωμένο λόγο FEV₁/FVC σε σχέση τόσο με τους διαβητικούς τύπου 1 όσο και με την ομάδα ελέγχου. Προηγούμενες μελέτες αναφέρουν ότι το FEV₁ και το FVC κυμαίνονται σε φυσιολογικά όρια (142,144-147). Όμως στη μελέτη των Asanuma και συν. (148), οι τύπου 1 διαβητικοί είχαν σημαντικά χαμηλότερο FEV₁ και FVC σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Στη μελέτη των Schnarf και συν. (143) οι μειωμένοι πνευμονικοί όγκοι σε διαβητικούς τύπου 1 παρατηρήθηκαν μόνο σε εκείνους με συνυπάρχουσα μειωμένη κινητικότητα αρθρώσεων (λόγω της αυξημένης δυσκαμψίας του συνδετικού ιστού του δέρματος). Υπάρχει επομένως η πιθανότητα οι

ασθενείς των Schnapf και συν. να εμφάνισαν και μειωμένη TLC ως αποτέλεσμα αυξημένης δυσκαμψίας του θωρακικού τοιχώματος. Θεωρήθηκε λοιπόν ότι η γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών του συνδετικού ιστού, ως ένας κοινός παθογενετικός μηχανισμός, θα μπορούσε να ήταν υπεύθυνος και για τις πνευμονικές και για τις αρθρικές διαταραχές (139).

Στο διαβήτη τύπου 2, όπου στη μελέτη μας παρατηρήθηκαν οι διαταραχές του FEV₁ και FVC, πιθανή εξήγηση μπορεί επίσης να αποτελεί η συνυπάρχουσα παχυσαρκία και η καρδιακή ανεπάρκεια που παρατηρούνται με μεγαλύτερη συχνότητα σε αυτούς τους ασθενείς (149) ή η μεγαλύτερη ηλικία τους. Αν, στο διαβήτη, η ελαστική επαναφορά του πνεύμονα συνεχίζει να μειώνεται με την πρόοδο της ηλικίας σε βαθμό μεγαλύτερο από το κανονικό, θα πρέπει να αναμένονται διαταραχές στην κατανομή του αερισμού, στην μεταφορά αερίων και στις εκπνευστικές ροές. Ο σακχαρώδης διαβήτης μπορεί, υπό αυτή την έννοια, να αποτελεί έναν επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη χρόνιας απόφραξης των αεραγωγών (142).

Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται ο πνεύμονας ως ένα όργανο-στόχος στο διαβήτη. Ιστοπαθολογικές ενδείξεις της συμμετοχής του πνεύμονα σε διαβητικούς ασθενείς έδειξαν πάχυνση της κυψελιδικής επιθηλιακής και τριχοειδικής βασικής μεμβράνης (150), κεντρολοβιώδες εμφύσημα (151) και πνευμονική μικροαγγειοπάθεια (151). Σε ποντίκια με διαβήτη προκαλούμενο από στρεπτοζοτοκίνη, έχουν περιγραφεί δομικές αλλαγές σε πνευμονοκύτταρα (152), σε πρωτεΐνες του συνδετικού ιστού (153) και μη κροσσωτό βρογχικό επιθήλιο (154). Τα κυριότερα ευρήματα των κλινικών ερευνών που έγιναν κατέδειξαν ελαττωμένους πνευμονικούς όγκους, ελαττωμένη πνευμονική ελαστική επαναφορά και διαταραχές διάχυσης λόγω της μειωμένης πνευμονικής τριχοειδικής ροής.

Ο πιο πιθανός παθογενετικός μηχανισμός για την μηχανική δυσλειτουργία του πνεύμονα σε διαβητικούς ασθενείς θεωρείται η αλλαγή

που επέρχεται στον πνευμονικό συνδετικό ιστό λόγω της μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης των πρωτεϊνών ενώ για τις διαταραχές της διάχυσης συμμετέχει επιπλέον και η πνευμονική μικροαγγειοπάθεια. Η πνευμονική δυσλειτουργία στο σακχαρώδη διαβήτη μειώνει τις πνευμονικές εφεδρείες και μπορεί να συμβάλλει στο πνευμονικό οίδημα και υποξαιμία που σχετίζεται με άλλες τελικού σταδίου επιπλοκές του διαβήτη, όπως ισχαιμία μυοκαρδίου ή νεφρική ανεπάρκεια. Τα τελευταία χρόνια από εντατικές έρευνες έχει αποδειχθεί ότι η υπεργλυκαιμία είναι η μόνη μεταβολική επιπλοκή περισσότερο υπεύθυνη για τις χρόνιες διαβητικές επιπλοκές. Εντατικός έλεγχος του σακχάρου αίματος σχετίζεται με μικρότερη επίπτωση συστηματικών επιπλοκών, περιλαμβανομένων της νεφροπάθειας, αμφιβληστροειδοπάθειας και νευροπάθειας (155).

Φαίνεται ότι υπάρχουν δύο γενικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων η υπεργλυκαιμία οδηγεί σε μη αναστρέψιμη βλάβη ιστών, η ενδοκυττάριος υπεργλυκαιμία και η μη ενζυμική γλυκοζυλίωση (Non Enzymatic Glycosylation, NEG) πρωτεϊνών (156).

Η ενδοκυττάριος υπεργλυκαιμία οδηγεί σε ποσοτικές και ποιοτικές αλλαγές στη βασική μεμβράνη, βιοχημικές αλλαγές στη σύνθεση της μυελίνης των περιφερικών νεύρων, διαταραχές στην παραγωγή προστανοειδών από τα αιμοπετάλια και ανωμαλίες στη σωματομεδίνη και στην αυξητική ορμόνη.

Με τον άλλο παθοφυσιολογικό μηχανισμό που είναι η μη ενζυμική γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών, η γλυκόζη χημικά προσκολλάται σε πρωτεΐνες χωρίς τη συμμετοχή ενζύμων. Τα σταθερά παράγωγα που σχηματίζονται (παράγωγα Amadori) συσσωρεύονται μέσα σε ινσουλινοεξαρτώμενα κύτταρα, σε πρωτεΐνες κυτταρικής μεμβράνης, κυκλοφορούσες πρωτεΐνες και δομικές πρωτεΐνες. Το ευρύτερα γνωστό παράδειγμα της μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης *in vivo* είναι η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (157). Τα προϊόντα της περαιτέρω μη

ενζυμικής γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycation End Products, AGEs) που προέρχονται από τα παράγωγα Amadori, όταν σχηματίζονται είναι μη αναστρέψιμα και συνεχίζουν να συσσωρεύονται επ'αόριστον σε πρωτεΐνες με μεγάλο χρόνο ζωής (156).

Η κεντρική ιδέα είναι ότι η υπερβολική μη ενζυμική γλυκοζυλίωση φαίνεται ότι είναι ο κοινός βιοχημικός σύνδεσμος μεταξύ χρόνιας υπεργλυκαιμίας και μιας σειράς παθοφυσιολογικών διαδικασιών που ενέχονται στη δημιουργία των διαβητικών επιπλοκών.

Στον πνεύμονα, οι πιο πιθανοί υπεύθυνοι παράγοντες για την ανάπτυξη μηχανικής δυσλειτουργίας είναι οι αλλαγές στον πνευμονικό συνδετικό ιστό σε βιοχημικό επίπεδο. Το κολλαγόνο είναι το μείζον συστατικό του πνευμονικού συνδετικού ιστού και οι ποιοτικές και ποσοτικές διαταραχές του μπορεί να προκαλέσουν περιοριστική πνευμονική νόσο (158). Αλλαγές είτε στο κολλαγόνο είτε στην ελαστίνη μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τη βιολογική συμπεριφορά του εκάστοτε στοιχείου, καθώς οι φυσιολογικές ελαστικές ιδιότητες του πνεύμονα απαιτούν όλα τα συστατικά του συνδετικού ιστού να ευρίσκονται σε αρμονία και σε κατάλληλο χωροταξικό προσανατολισμό το ένα με το άλλο. Η δύναμη και η σταθερότητα του συνδετικού ιστού παρέχεται από την κατάλληλη σύνδεση ινών του κολλαγόνου και της ελαστίνης (159). Σε ποντίκια με προκαλούμενο από στρεπτοζοτοκίνη διαβήτη, έχουν περιγραφεί ανωμαλίες σε πνευμονοκύτταρα και πρωτεΐνες συνδετικού ιστού, το τελευταίο οδηγώντας σε πάχυνση του κυψελιδικού τοιχώματος ως αποτέλεσμα αύξησης των ποσοτήτων κολλαγόνου και ελαστίνης της βασικής μεμβράνης.

Στο σακχαρώδη διαβήτη είναι γνωστό ότι επισυμβαίνει αυξημένη μη ενζυμική γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένου και του κολλαγόνου (156). Στο διαβήτη τύπου 2, η αυξημένη μη ενζυμική γλυκοζυλίωση θεωρείται ότι ενέχεται στη διαταραγμένη σύνδεση (cross-

link) των στοιχείων του συνδετικού ιστού. Η διαδικασία της NEG αφορά τα βιοχημικά υπολείμματα τόσο της λυσίνης όσο και της υδροξυλυσίνης. Είναι λοιπόν πιθανό ότι στο διαβήτη η παρατεινόμενη έκθεση των πρωτεϊνών του συνδετικού ιστού (κολλαγόνου-ελαστίνης) στην υπεργλυκαιμία να οδηγεί σε αύξηση της NEG των υπολειμμάτων της λυσίνης ή υδροξυλυσίνης και στη δημιουργία διαταραγμένων συνδέσεων (159, 160). Καθώς η σύνδεση κολλαγόνου-ελαστίνης είναι σημαντική για τη δύναμη και τη σταθερότητα του πνευμονικού συνδετικού ιστού, εκσεσημασμένη NEG μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή των μηχανικών ιδιοτήτων του πνεύμονα καθώς το κολλαγόνο που δημιουργείται, λόγω της μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης, είναι πολύ πιο ανθεκτικό στη διάσπαση από την πεψίνη και την κολλαγενάση απ' ό,τι το μη διαβητικό κολλαγόνο (161, 162) με αποτέλεσμα να επηρεάζονται οι μηχανικές ιδιότητες του πνευμονικού συνδετικού ιστού (163). Οι ενδείξεις ύπαρξης αυξημένης NEG στον πνευμονικό συνδετικό ιστό προέρχονται από μια νεκροτομική μελέτη. Ο Vogt και συν. βρήκαν ότι το επίπεδο της λυσίνης που συνδέονταν μη ενζυμικά με τη γλυκόζη σε μακρά χρονολογούμενο διαβήτη ήταν σημαντικά αυξημένο συγκρινόμενο με πνευμονικό ιστό από μη διαβητικά άτομα (140).

Έτσι λοιπόν, στους πνεύμονες η χρόνια υπεργλυκαιμία προκαλεί μια αύξηση στη γλυκοζυλίωση του κολλαγόνου και μείωση στο ρυθμό αποδόμησής του, καταλήγοντας έτσι σε ένα λιγότερο διατάσιμο πνευμονικό παρέγχυμα με επακόλουθη περιοριστική λειτουργική διαταραχή.

Στην μελέτη μας, οι διαβητικοί τύπου 1 και τύπου 2 παρουσίασαν επιπλέον σημαντικά μικρότερη μεταβολή της πνευμονικής ικανότητας διαχυτικής ικανότητας από την ορθία στην υπτία θέση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η μέτρηση της διάχυσης με την μεταβολή θέσης του σώματος έγινε με σκοπό την ανίχνευση πνευμονικής αγγειακής βλάβης, καθώς είναι γνωστό ότι φυσιολογικά στην υπτία θέση η διάχυση αυξάνει

λόγω της αύξησης της αιματικής ροής στα άνω πνευμονικά πεδία (164). Στους διαβητικούς ασθενείς δεν παρατηρήθηκε η αναμενόμενη αύξηση της διάχυσης στην υπτία θέση και φαίνεται ότι αυτό, κατά το μεγαλύτερο μέρος, οφείλεται στην μικροαγγειοπάθεια των πνευμονικών τριχοειδών.

Η διαβητική μικροαγγειοπάθεια είναι μια γενικευμένη διαταραχή των μικρών αγγείων που χαρακτηρίζεται από την πάχυνση της τριχοειδικής βασικής μεμβράνης. Η μικροαγγειοπάθεια των πνευμονικών τριχοειδών έχει αναφερθεί σε ιστοπαθολογικές (150, 151) και κλινικές μελέτες (145). Νεκροτομικές μελέτες έχουν αναφέρει ότι παρατηρούνται παρόμοιες βλάβες και στους πνεύμονες διαβητικών ασθενών και η παρουσία των πνευμονικών βλαβών σχετίζεται με την ύπαρξη μικροαγγειοπάθειας και σε άλλα όργανα (150). Ο Sandler και συν. (146) σε μια μελέτη διαβητικών τύπου I ανέφεραν ότι η διαχυτική ικανότητα του πνεύμονα ήταν χαμηλότερη στους διαβητικούς ασθενείς και αυτό οφείλονταν στη χαμηλότερη τριχοειδική ροή ως αποτέλεσμα πνευμονικής μικροαγγειοπάθειας. Η πάχυνση της βασικής μεμβράνης θεωρείται ως η αρχική βλάβη στην ανάπτυξη της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας (165).

Ενδεικτικό της μικροαγγειοπάθειας των πνευμονικών τριχοειδών είναι το ιστοπαθολογικό εύρημα της παχυσμένης κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης, παρόμοιο των βλαβών που παρατηρούνται σε άλλους διαβητικούς ιστούς (150). Υπάρχουν ενδείξεις από μελέτες σε διαβητικά ποντίκια της σπειραματικής βασικής μεμβράνης όπου θεωρείται ότι η υπερβολική παραγωγή κολλαγόνου οδηγεί στην πάχυνση της βασικής μεμβράνης είτε λόγω αυξημένης σύνθεσης είτε μειωμένης αποδόμησης (166, 167).

Στο διαβήτη, ένας μηχανισμός με τον οποίο η πρωτεολυτική αποδόμηση της βασικής μεμβράνης μπορεί να διαταραχθεί είναι οι αλλαγές στο κολλαγόνο και την ελαστίνη λόγω μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης (158). Παρόμοιες αλλαγές παρατηρούνται και στη βασική μεμβράνη του

συνδετικού ιστού του πνευμονικού παρεγχύματος, καθώς η NEG επισυμβαίνει και στον πνευμονικό συνδετικό ιστό (140).

Μια άλλη πιθανή εξήγηση για τη μειωμένη πνευμονική τριχοειδική ροή μπορεί να σχετίζεται με το εύρημα του αυξημένου κυψελιδικού διάμεσου χώρου που ευρέθη σε ποντίκια με διαβήτη προκαλούμενο από στρεπτοζοτοκίνη (153). Θεωρήθηκε ότι οι μορφολογικές αλλαγές που παρατηρήθηκαν οφείλονται στην ύπαρξη του διαβήτη *per se* και ότι η πάχυνση του κυψελιδικού διάμεσου χώρου μπορεί να αντανακλά αυξημένη δραστηριότητα της οξειδάσης της λυσίνης, ενός ενζύμου του οποίου η δραστηριότητα έχει καταδειχθεί αυξημένη στο συνδετικό ιστό των πνευμόνων σε ποντίκια με πειραματικό διαβήτη (160).

Έτσι, οι πιθανότεροι αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί υπεύθυνοι για την εμφάνιση διαταραχών της πνευμονικής διάχυσης στους διαβητικούς ασθενείς είναι η παρουσία μικροαγγειοπάθειας των πνευμονικών διαταραχών και η αύξηση του κυψελιδικού διάμεσου χώρου με την επακόλουθη μείωση της κυψελιδικής επιφάνειας και του τριχοειδικού δικτύου.

Στην μελέτη μας, η διαχυτική ικανότητα στο σύνολο των διαβητικών ασθενών σχετίστηκε με τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και την μικρολευκωματουρία. Στη βιβλιογραφία, τα αποτελέσματα συσχέτισης της διαχυτικής ικανότητας και διαβητικής μικροαγγειοπάθειας είναι αντικρουόμενα. Επιπλέον, οι περισσότερες μελέτες έχουν γίνει σε διαβητικούς τύπου 1 και ελάχιστες σε διαβητικούς τύπου 2 (168, 169). Σε αρκετές μελέτες δε βρέθηκε συσχέτιση της διάχυσης με άλλες διαβητικές επιπλοκές ενώ σε άλλες η ελαττωμένη διάχυση σχετίστηκε με την ύπαρξη μικροαγγειακών επιπλοκών, όπως αμφιβληστροειδοπάθεια ή μικρολευκωματινουρία (168-172).

Το εύρημα συσχέτισης της διάχυσης με μικροαγγειακή επιπλοκή όπως η μικρολευκωματινουρία και με τον μεταβολικό έλεγχο μπορεί να

εξηγηθεί ως αποτέλεσμα της χρόνιας υπεργλυκαιμίας του διαβήτη που οδηγεί στους ίδιους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς δημιουργίας μικροαγγειοπάθειας τόσο στον πνεύμονα όσο και στα κλασικά όργανα-στόχους του διαβήτη. Ο ρόλος της χρόνιας υπεργλυκαιμίας στη δημιουργία μικροαγγειακών επιπλοκών έχει καταστεί εμφανής από μελέτες όπως η DCCT (155). Παρόλα αυτά, οι έρευνες συνεχίζονται για την κατανόηση των βιοχημικών και κυτταρικών αλλαγών μέσω των οποίων η υπεργλυκαιμία οδηγεί σε αγγειακές διαταραχές.

Ένας μηχανισμός φαίνεται ότι είναι μέσω των προϊόντων προχωρημένης ενζυμικής γλυκοζυλίωσης (AGEs). Η σύνδεση αυτών με συγκεκριμένους υποδοχείς τους (RAGE) στα κύτταρα προκαλεί λειτουργικές και ανατομικές διαταραχές στο αγγειακό τοίχωμα. Στο διαβήτη, τα AGEs προκαλούν αυξημένο οξειδωτικό stress και λειτουργικές διαταραχές στον αγγειακό τόνο, κατά ένα μέρος σχετιζόμενο με μείωση του NO (173). Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η σύνδεση των AGEs στους RAGE υποδοχείς ενεργοποιεί κύτταρα, ειδικά μονοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα. Τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν κυτταροκίνες και εκφράζουν μόρια προσκόλλησης. Οι μικροαγγειοπαθητικές επιπλοκές του διαβήτη (νεφρικές, οφθαλμικές και νευροπαθητικές) σε πειραματόζωα με διαβήτη δεν παρατηρούνται μετά χορήγηση αμινογουανιδίνης, ενός αναστολέα του σχηματισμού AGEs (173). Τα AGEs, μέσω ενεργοποίησης του ενδοθηλίου, αυξάνουν την έκφραση μορίων προσκόλλησης, συγκεκριμένα της E-selectin και του VCAM-1 (174). Αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης έχει θεωρηθεί ότι εξηγεί την μικροαγγειακή δυσλειτουργία του διαβήτη.

Στην μελέτη μας, οι τιμές της E-selectin βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερες στους διαβητικούς ασθενείς που μείωσαν τη διάχυση σε σύγκριση με εκείνους που αύξησαν τη διάχυση. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί με τους μηχανισμούς υπεργλυκαιμίας και προϊόντων AGEs και την

συμμετοχή τους στις αγγειακές επιπλοκές του διαβήτη. Στο διαβήτη, η αύξηση των μορίων προσκόλλησης, όπως αναφέρθηκε, αντανακλά ενεργοποίηση και βλάβη του ενδοθηλίου μέσω της υπεργλυκαιμίας. Η έκφραση της E-selectin και του VCAM-1 σχεδόν αποκλειστικά περιορίζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι υψηλές συγκεντρώσεις τους στον ορό φαίνεται ότι αντικατοπτρίζουν με μεγαλύτερη ακρίβεια την ενεργοποίηση και βλάβη του ενδοθηλίου από ότι το ICAM-1.

Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, οι συγκεντρώσεις της E-selectin, που εκφράζεται αποκλειστικά στα ενδοθηλιακά κύτταρα, έχουν βρεθεί αυξημένες στις περισσότερες μελέτες (175-181) και σχετίζονται με τα επίπεδα της γλυκόζης σε αρκετές μελέτες (176-180). Το ίδιο αναφέρεται και για τις συγκεντρώσεις του ICAM-1 (178, 179, 181-184), χωρίς να παρατηρείται στον ίδιο βαθμό συσχέτιση με τα επίπεδα γλυκόζης (182, 184). Όσον αφορά τις συγκεντρώσεις του VCAM-1, ευρίσκονται αυξημένες (176, 179, 180, 182, 184-186) ή αμετάβλητες (175, 177, 178, 182, 183, 187) στις μελέτες στο ίδιο ποσοστό.

Έτσι, η E-selectin θεωρείται πιο ευαίσθητος δείκτης ενδοθηλιακής ενεργοποίησης (προκαλούμενης από την υπεργλυκαιμία) από ότι το ICAM-1 και το VCAM-1, παρόλο που η έκφραση και των τριών μορίων ρυθμίζεται από τη γλυκόζη *in vitro* (188). Ενισχυτικό της παρατήρησης είναι ότι η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σχετίζεται με σημαντική πτώση των επιπέδων της E-selectin (177, 188).

Όσον αφορά τους μηχανισμούς που συνδέουν την υπεργλυκαιμία με τις συγκεντρώσεις της E-selectin, φαίνεται πιθανό ότι συμμετέχει κυρίως το οξειδωτικό stress που επιφέρει η υπεργλυκαιμία (189, 190). Ο Morigi και συν. έδειξαν ότι η υπεργλυκαιμία οδήγησε στην προσκόλληση των λευκών αιμοσφαιρίων στο ενδοθήλιο μέσω έκφρασης των επιφανειακών μορίων προσκόλλησης, πιθανόν με μηχανισμούς εξαρτώμενους από την έκφραση του NF-κB και την ενεργοποίηση της PKC (189). Μια οριστική ένδειξη ότι

και η υπεργλυκαιμία και τα AGEs προκαλούν άμεσα την σύνδεση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο προέρχεται από την παρατήρηση της ίδιας μελέτης ότι ο ορός των διαβητικών ασθενών με υπεργλυκαιμία και αυξημένες τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης αύξησε σημαντικά τον αριθμό των προσκολλούμενων λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο σε σχέση με φυσιολογικά άτομα, με το επιπλέον εύρημα των φυσιολογικών συγκεντρώσεων των κυτοκινών IL-1 β και TNF- α στους ορούς των διαβητικών που αποκλείει την επίδραση αυτών στο παραπάνω αποτέλεσμα (189). Έχει βρεθεί ότι οι συγκεντρώσεις της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης σχετίζονται με μειωμένη αντιοξειδωτική ικανότητα πλάσματος σε ασθενείς με τύπου 2 διαβήτη, ένα εύρημα συμβατό με την αντίληψη ότι η υπεργλυκαιμία αυξάνει το οξειδωτικό stress (191).

Επιπλέον η διαβητική αγγειοπάθεια, ειδικά η μικροαγγειοπάθεια, εξαρτάται από τη νεοαγγείωση. Έχει πρόσφατα αναφερθεί ότι αυξημένες συγκεντρώσεις E-selectin και VCAM-1 προωθούν την αγγειογένεση (192, 193). Έτσι, οι διαλυτές μορφές E-selectin και VCAM-1 μπορούν να θεωρηθούν ότι μεσολαβούν στην ανάπτυξη διαβητικών επιπλοκών μαζί με άλλους μεσολαβητές (192). Η υπόθεση ότι η E-selectin μπορεί να ενέχεται στην διαδικασία της αγγειογένεσης προέρχεται από παρατηρήσεις *in vitro* ότι αντισώματα έναντι είτε της E-selectin είτε των σιαλωμένων-φουκοσυλιωμένων ολιγοσακχαριτών που αυτή συνδέεται, αναστέλλουν την διαμόρφωση των σωληναρίων ομοιάζοντα με τριχοειδή (*capillary-like*) (194). Επίσης έχει βρεθεί ότι η E-selectin εκφράζεται σε πολλαπλασιαζόμενα ενδοθηλιακά κύτταρα σε αιμαγγείωματα και σε μη φλεγμονώδεις αγγειογενετικούς ιστούς όπως ο ανθρώπινος πλακούντας (195). Φαίνεται ότι η E-selectin σχετίζεται με σημαντικές διαδικασίες αγγειογένεσης, πολλαπλασιασμό ενδοθηλιακών κυττάρων, μετανάστευση, σχηματισμό τριχοειδών και νεοαγγείωση (193).

Στους διαβητικούς ασθενείς η μείωση της διάχυσης, όπως αναφέρθηκε, οφείλεται στην μικροαγγειοπάθεια των πνευμονικών διαταραχών. Το εύρημα λοιπόν της μελέτης μας ότι οι τιμές της E-selectin ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα των διαβητικών που μείωσαν τη διάχυση σε σχέση με τους διαβητικούς που αύξησαν τη διάχυση και επιπλέον σχετίστηκαν με την μικρολευκωματινουρία είναι συμβατό με τη θεωρία ότι η E-selectin αντικατοπτρίζει την ενδοθηλιακή ενεργοποίηση ή/και βλάβη, στην προκειμένη περίπτωση την μικροαγγειοπάθεια των πνευμονικών τριχοειδών.

Η κλινική σημασία της ύπαρξης υποκλινικής πνευμονικής βλάβης στους διαβητικούς ασθενείς είναι δύσκολο να εκτιμηθεί με τα υπάρχοντα ευρήματα και θα πρέπει σαφώς να τεθεί μια διαχωριστική γραμμή μεταξύ της υποκλινικής βλάβης και της κλινικά εκδηλούμενης πνευμονικής νόσου. Σε μια ιστοπαθολογική μελέτη 3151 διαβητικών ασθενών, η επίπτωση του θανάτου από πνευμονική νόσο αναφέρθηκε σε ποσοστό 14% (196). Σε μια άλλη μελέτη των αιτίων θανάτου 448 διαβητικών ασθενών ηλικίας μικρότερης των 50 ετών, η πνευμονική νόσος ήταν υπεύθυνη για το θάνατο 24 ασθενών (5%), από τους οποίους οι 13 ασθενείς κατέληξαν από χρόνια βρογχίτιδα/εμφύσημα και οι 7 ασθενείς από πνευμονία (197). Μια σημαντική κλινική εκδήλωση του διαβήτη στην πνευμονική λειτουργία εμφανίζεται με την μορφή συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας στα νεογνά διαβητικών μητέρων που προκαλείται από τη διαταραχή στην σύνθεση και έκφραση του επιφανειοδραστικού παράγοντα. Θεωρείται λοιπόν ότι η υπερινσουλιναμία του εμβρύου αναστέλλει τον σχηματισμό συγκεκριμένων φωσφολιποειδών και πρωτεϊνών του επιφανειοδραστικού παράγοντα (198,199). Η παρουσία της πνευμονικής μικροαγγειοπάθειας μπορεί να ενοχοποιείται επίσης για την εμφάνιση του μη καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος που έχει αναφερθεί σε αρκετές περιπτώσεις διαβητικής κετοξέωσης (200). Καθώς η καρδιακή και η πνευμονική

λειτουργία είναι στενά συνδεδεμένες, οι αλλαγές στην μία επηρεάζουν τη φυσιολογία της άλλης. Οι διαβητικοί ασθενείς έχουν τετραπλάσιο ως πενταπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας (ανεξαρτήτου αιτίας) με αυξημένη την πιθανότητα εμφάνισης και πνευμονικής δυσλειτουργίας (201). Πρόσφατα, μια μελέτη ανέφερε την επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας και την ελάττωση αντοχής στην άσκηση σε τύπου 2 διαβητικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με μη διαβητικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (202).

Τα ευρήματα στις περισσότερες μελέτες της διαταραχής της πνευμονικής λειτουργίας σε διαβητικούς ασθενείς παρέχουν σαφείς ενδείξεις για την υπόθεση ότι και ο πνεύμονας είναι "όργανο-στόχος" στο διαβήτη. Η κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών δεν έχει πλήρως αποσαφηνισθεί και ανακύπτουν ποικίλα ερωτήματα σχετικά με την επίδραση του μεταβολικού ελέγχου ή της διάρκειας διαβήτη στην πνευμονική δυσλειτουργία καθώς και την σχέση της με άλλες διαβητικές επιπλοκές και την ανάπτυξη πνευμονικής νόσου. Σε αυτά τα ερωτήματα καλούνται να απαντήσουν μελλοντικές μελέτες.

10. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από την παρούσα μελέτη προκύπτουν τα ακόλουθα συμπεράσματα:

1. Οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν σε σχέση με την ομάδα ελέγχου περιοριστική λειτουργική διαταραχή με ελαττωμένους πνευμονικούς όγκους.
2. Η διαταραχή της πνευμονικής λειτουργίας συνοδεύεται από ελάττωση της διαχυτικής ικανότητας για το μονοξείδιο του άνθρακα. Η μεταβολή της διάχυσης από την ορθία στην υπτία θέση ήταν σημαντικά μικρότερη στους διαβητικούς σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.
3. Οι διαταραχές της πνευμονικής λειτουργίας παρατηρήθηκαν τόσο στους διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 όσο και στους διαβητικούς τύπου 2.
4. Στους διαβητικούς ασθενείς η διαχυτική ικανότητα σχετίστηκε αρνητικά με τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ως δείκτη μεταβολικού ελέγχου και την μικρολευκωματινουρία.
5. Τα επίπεδα στον ορό των μορίων προσκόλλησης E-selectin, ICAM-1 και VCAM-1 ήταν υψηλότερα στο σύνολο των διαβητικών ασθενών σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα της E-selectin διέφεραν σημαντικά μεταξύ των 2 ομάδων και ήταν αυξημένα τόσο στο διαβήτη τύπου 1 όσο και στο διαβήτη τύπου 2 σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.
6. Οι τιμές της E-selectin ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα των διαβητικών που μείωσαν τη διάχυση σε σχέση με τους διαβητικούς που αύξησαν τη διάχυση.

7. Η μεταβολή της διάχυσης από την ορθία στην υπτία θέση σχετίσθηκε αρνητικά με τα επίπεδα της E-selectin και τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ως δείκτη μεταβολικού ελέγχου.

Η χρόνια υπεργλυκαιμία του διαβήτη επιφέρει ενεργοποίηση του ενδοθηλίου των αγγείων με αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης (μικροαγγειοπάθεια) και αλλαγές στον συνδετικό ιστό. Ο πιο πιθανός παθογενετικός μηχανισμός για την μηχανική δυσλειτουργία του πνεύμονα σε διαβητικούς ασθενείς θεωρείται η αλλαγή που επέρχεται στον πνευμονικό συνδετικό ιστό λόγω της μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης των πρωτεϊνών ενώ για τις διαταραχές της διάχυσης συμμετέχει επιπλέον και η πνευμονική μικροαγγειοπάθεια.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπεργλυκαιμία στο διαβήτη προκαλεί μια σειρά αλλαγών σε κυτταρικό επίπεδο που οδηγεί στη δημιουργία αγγειακής νόσου. Το, οφειλούμενο στην υπεργλυκαιμία, οξειδωτικό stress προωθεί τον σχηματισμό προϊόντων προχωρημένης ενζυμικής γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycation End Products, AGEs). Τα AGEs ενέχονται στη δημιουργία αγγειακής βλάβης με φλεγμονώδεις διαδικασίες με έκκριση κυτοκινών και χημειοτακτική δράση για τα μονοκύτταρα-μακροφάγα και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης. Αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης έχει θεωρηθεί ότι εξηγεί την μικροαγγειακή δυσλειτουργία του διαβήτη. Οι μικροαγγειοπαθητικές επιπλοκές του διαβήτη (νεφρικές, οφθαλμικές και νευροπαθητικές) σε πειραματόζωα με διαβήτη δεν παρατηρούνται μετά χορήγηση αμινογουανιδίνης, ενός αναστολέα του σχηματισμού AGEs.

Η παθογένεια των επιπλοκών του διαβήτη εμπεριέχει τόσο την μικροαγγειοπάθεια όσο και την μη ενζυμική γλυκοζυλίωση των ιστικών πρωτεϊνών λόγω της χρόνιας υπεργλυκαιμίας. Στον πνεύμονα, η παρουσία εκτεταμένου μικροαγγειακού δικτύου και άφθονου συνδετικού ιστού δημιουργεί τις προϋποθέσεις ο πνευμονικός ιστός να επηρεάζεται από τα παθοφυσιολογικά επακόλουθα της υπεργλυκαιμίας με αποτέλεσμα να θεωρείται ως "όργανο-στόχος" στο διαβήτη. Τα δεδομένα στην υπάρχουσα βιβλιογραφία σχετικά με την πνευμονική δυσλειτουργία στο διαβήτη και την κλινική σημασία αυτής είναι αντιφατικά.

Σκοπός της παρούσης έρευνας ήταν η μελέτη της πνευμονικής λειτουργίας σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 και τύπου 2 και ομάδα ελέγχου και η συσχέτιση των ευρημάτων με τα επίπεδα στον ορό μορίων προσκόλλησης ως δεικτών ενδοθηλιακής βλάβης στο διαβήτη. Για τον

σκοπό αυτό υπεβλήθησαν σε λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής (μέθοδο ηλίου) και δοκιμασία διάχυσης (μέθοδο απλής εισπνοής) 51 διαβητικοί ασθενείς (οι 16 ήταν τύπου 1 διαβητικοί και οι 35 ήταν τύπου 2 διαβητικοί) ηλικίας 51.80 ± 13.35 έτη με διάρκεια διαβήτη 13.52 ± 7.87 έτη και 26 υγείς εθελοντές που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Στους διαβητικούς ασθενείς έγινε διερεύνηση της ύπαρξης μικροαγγειακών επιπλοκών με βυθοσκόπηση μετά μυδρίαση για τον έλεγχο διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και προσδιορισμό του πηλίκου αλβουμίνη/κρεατινίνη (A/C) σε τυχαίο πρωινό δείγμα ούρων για τον έλεγχο νεφροπάθειας. Παράλληλα προσδιορίστηκε ο μεταβολικός έλεγχος με την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) και ελήφθη αιμοληψία για τον προσδιορισμό των μορίων προσκόλλησης. Τα μόρια προσκόλλησης μετρήθηκαν με ανοσοενζυμική μέθοδο (ELISA).

Οι διαβητικοί ασθενείς παρουσίασαν σε σχέση με την ομάδα ελέγχου περιοριστική λειτουργική διαταραχή με ελαττωμένους πνευμονικούς όγκους. Η μεταβολή της διάχυσης από την ορθία στην υπτία θέση ήταν σημαντικά μικρότερη στους διαβητικούς σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (3.53 ± 10.10 με 14.89 ± 11.45 , $p < 0.001$). Οι διαταραχές της πνευμονικής λειτουργίας παρατηρήθηκαν τόσο στους διαβητικούς τύπου 1 όσο και στους διαβητικούς τύπου 2. Η διαχυτική ικανότητα σχετίστηκε αρνητικά με τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ως δείκτη μεταβολικού ελέγχου και την μικρολευκωματινουρία ($R = -0.296$, $p = 0.035$ και $R = -0.346$, $p = 0.013$, αντίστοιχα).

Τα επίπεδα της E-selectin διέφεραν σημαντικά μεταξύ των 2 ομάδων και ήταν αυξημένα τόσο στο διαβήτη τύπου 1 όσο και στο διαβήτη τύπου 2 σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (79.07 ± 26.81 , 94.51 ± 65.46 με 35.97 ± 17.09 , $p = 0.001$). Οι τιμές της E-selectin ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα των διαβητικών που μείωσαν τη διάχυση σε σχέση με τους διαβητικούς που αύξησαν τη διάχυση (116.96 ± 67.67 με 71.59 ± 48.28 , $p = 0.011$).

Η μεταβολή της διάχυσης από την ορθία στην υπτία θέση σχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα της E-selectin και τον μεταβολικό έλεγχο ($R=0.442$, $p=0.001$ και $R=0.283$, $p=0.044$, αντίστοιχα).

Συμπερασματικά οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν περιοριστικό πρότυπο πνευμονικής λειτουργίας με ελαττωμένους πνευμονικούς όγκους και διαταραχή διάχυσης. Η μεταβολή θέσης σώματος από την ορθία στην υπτία θέση δεν επιφέρει την αναμενόμενη αύξηση της διάχυσης και η διαφορά διάχυσης από την μεταβολή αυτή σχετίζεται με τον μεταβολικό έλεγχο της νόσου και με τα επίπεδα στον ορό της E-selectin, ενός δείκτη ενδοθηλιακής βλάβης και μικροαγγειακής δυσλειτουργίας στο διαβήτη. Στη διαταραχή λοιπόν της πνευμονικής λειτουργίας φαίνεται ότι συμμετέχει η χρόνια υπεργλυκαιμία του διαβήτη μέσω της ενδοθηλιακής βλάβης-μικροαγγειοπάθειας όσο και της μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης των ιστικών πρωτεϊνών του πνευμονικού συνδετικού ιστού με αποτέλεσμα λιγότερο διατάσιμο πνευμονικό παρέγχυμα.

SUMMARY

In diabetes, hyperglycemia induces a large number of alterations at the cellular level of vascular tissue that potentially accelerate vascular damage. Hyperglycemia-induced oxidative stress promotes the formation of advanced glycosylation end products (AGEs). AGEs are implicated in the development of vascular disease with inflammatory processes by production of cytokines and monocytes-induced chemotaxis and by endothelial dysfunction with increased expression of adhesion molecules. The increased expression of adhesion molecules is thought to provide part of the explanation of endothelial dysfunction in diabetes. It has been shown in animal studies that diabetic microangiopathy complications could be inhibited by the administration of aminoguanidine which acts to inhibit the cross-linking ability of AGEs.

The pathogenesis of the major long-term complications of diabetes mellitus is currently thought to involve both a microangiopathic process and nonenzymatic glycosylation of tissue proteins. The presence in the lung of an extensive microvascular circulation and abundant connective tissue raises the possibility that lung tissue may be affected by these pathological processes induced by chronic hyperglycemia, thereby rendering the lung as a "target-organ" in diabetic patients. The available evidence in the literature regarding lung dysfunction and its clinical relevance appears contradictory.

The aim of the present study was to investigate pulmonary function in diabetic patients (type 1 and type 2) and control group and the relationship with serum levels of adhesion molecules as markers of endothelial damage. Fifty-one diabetic patients (16 type 1 and 35 type 2) aged 51.80 ± 13.35 years with diabetes duration 13.52 ± 7.87 years and 26 healthy subjects matched for age and sex were studied. We performed

spirometry measurements (Helium breath method) and measured pulmonary diffusing capacity (DLco) in sitting and supine position by the single breath method corrected by alveolar volume (VA). Glycosylated hemoglobin (HbA1c), retinopathy (as determined by ophthalmoscopy) and nephropathy (albumin/creatinine ratio in a random urine specimen) were included as parameters of metabolic control and diabetic complications. Blood samples of soluble E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 were collected after a 12h overnight fast. Circulating levels of soluble E-selectin, intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) were performed in duplicate by commercially available enzyme-linked immunosorbent assay kits.

Diabetic patients showed restrictive pattern of lung function with reduced lung volumes. The diffusion capacity variation from the sitting to supine position was significantly lower in diabetics compared to control group ($3.53 \pm 10.10 \mu\text{ε}$ 14.89 ± 11.45 , $p < 0.001$). These results were observed both in type 1 and type 2 diabetic patients. Lung diffusion capacity was negatively associated with glycosylated haemoglobin as marker of metabolic control and with microalbuminuria ($R = -0.296$, $p = 0.035$ και $R = -0.346$, $p = 0.013$, respectively).

E-selectin levels were increased both in type 1 and type 2 diabetic patients compared to control group (79.07 ± 26.81 , $94.51 \pm 65.46 \mu\text{ε}$ 35.97 ± 17.09 , $p = 0.001$). E-selectin levels were significantly increased in diabetics that reduced diffusion capacity in supine position compared with diabetics that increased diffusion capacity in supine position ($116.96 \pm 67.67 \mu\text{ε}$ 71.59 ± 48.28 , $p = 0.011$).

The variation of diffusion capacity from sitting to supine position was negatively associated with E-selectin levels and metabolic control ($R = 0.442$, $p = 0.001$ και $R = 0.283$, $p = 0.044$, respectively).

Consequently, diabetic patients exhibit restrictive pattern of lung function with reduced lung volumes and diffusion capacity abnormality. The change of posture from sitting to supine position is not accompanied by the expected increase in diffusion capacity and this variation of diffusion is associated with the metabolic control and serum levels of E-selectin, a marker of endothelial damage and microvascular dysfunction in diabetes mellitus. It seems that chronic hyperglycemia contributes to the observed lung dysfunction in diabetic patients through the mechanisms of endothelial damage-microvascular dysfunction and nonenzymatic glycosylation of pulmonary connective tissue proteins resulting in less compliant lung parenchyma.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Κ. Ι. Γουργουλιάνης. Δυναμική σπιρομέτρηση, Στο «Λειτουργικός Έλεγχος της Αναπνοής», υπό Κ. Ι. Γουργουλιάνη, Εκδόσεις Βήτα, Αθήνα 1998, σελ. 1-16.
2. Ε. Κοσμάς, Χ. Ρούσσος. Λειτουργικός έλεγχος του αναπνευστικού συστήματος, Στο «Εσωτερική Παθολογία» υπό Σ. Ράπτη, Εκδόσεις Γ. Παρισιάνος, Αθήνα 1996, σελ. 340-350.
3. West JB. Pulmonary Pathophysiology. Williams and Wilkins, Baltimore 1984.
4. Σ. Γουγουλάκης. Μέτρηση των στατικών όγκων των πνευμόνων, Στο «Λειτουργικός Έλεγχος της Αναπνοής», υπό Κ. Ι. Γουργουλιάνη, Εκδόσεις Βήτα, Αθήνα 1998, σελ. 17-31.
5. Σ. Γουγουλάκης. Μέτρηση της διαχυτικής ικανότητας, Στο «Λειτουργικός Έλεγχος της Αναπνοής», υπό Κ. Ι. Γουργουλιάνη, Εκδόσεις Βήτα, Αθήνα 1998, σελ. 33-41.
6. Guyton A. Η διάχυση αερίων μέσα από την αναπνευστική μεμβράνη, Στο «Ιατρική Φυσιολογία», Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα 1992, σελ. 556-560.
7. American Thoracic Society. Single breath carbon monoxide diffusing capacity. Am Rev Respir Dis 1987;136:1299-1307.
8. Τσατσούλης Α. Διάγνωση και νέα κατάταξη του σακχαρώδη διαβήτη. Ενότητα, Στο «Εντατική Εκπαίδευση στην Ενδοκρινολογία-Σακχαρώδης Διαβήτης και Διαταραχές Λιπιδίων», Αθήνα 2002, σελ. 83-92.
9. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second Report. Geneva: WHO: 1980. Technical Report Series 646.

10. World Health Organization. Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva: WHO: 1985. Technical Report Series 727.
11. Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine* 1998;15:539-553.
12. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-1197.
13. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-1057.
14. Shaw JE, Zimmet PZ, de Courten M, Dowse GK, Chitson P, Gareeboo H, Hemraj F, Fareed D, Tuomilehto J, Alberti KGMM. Impaired Fasting Glucose or Impaired Glucose Tolerance: what best predicts future diabetes in Mauritius? *Diabetes Care* 1999;22:399-402.
15. Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of IDDM-the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999;42:1395-1401.
16. Zimmet P. Epidemiology and natural history of type 2 diabetes and the prediabetes. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes* 1999;6 (Suppl 1).
17. Atkinson MA, MacLaren NK. The Pathogenesis of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1994;331:1428-1436.
18. Atkinson MA. Molecular Mimicry and the Pathogenesis of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: Still Just an Attractive Hypothesis. *Ann Med* 1997;29:393-399.

19. Almawi WY, Tamin H, Azar ST. T-Helper Type 1 and 2 Cytokines mediate the onset and progression of Type 1 (Insulin-Dependent) Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1497-1502.
20. Dahlquist G. The Aetiology of Type 1 Diabetes: An Epidemiological Perspective. *Acta Paediatr* 1998;425:5-10.
21. Gerish JE. The genetic basis of type 2 DM: Impaired Insulin Secretion V impaired Insulin Sensitivity. *Endocrine Reviews* 1988;19:491-503.
22. Chance RE, Kraff EP, Hoffmann JA, Frank BH. Chemical, physical and biologic properties of biosynthetic human insulin. *Diabetes Care* 1981;4:147-154.
23. Galloway JA, De Shazo R. The clinical use of insulin and the complications of insulin therapy in Diabetes Mellitus: Theory and Practice. Ellen-berg M and Rifkin H (eds), 3rd ed., Medical Examination Publ. Co. Inc. New Hyde Park, New York, 1983.
24. Alberti KG, Gries FA. Management of non insulin-dependent diabetes mellitus in Europe: a consensus view. *Diabet Med* 1988;5:275-281.
25. Davis MD. Diabetic Retinopathy: A clinical review. *Diabetes and Metabolism Reviews* 1988;4:291-322.
26. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1993;329:977-986.
27. Diabetic Retinopathy Study Research Group: Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy, DRS Report No. 14. *Int Ophthalmol Clin* 1987;27:239-253.
28. American Diabetes Association. Position Statement-Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1999;22 (Suppl 1):66-69.
29. Friedman EA. Renal syndromes in diabetes. In *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America: Chronic Complications of*

- Diabetes. Brownlee MA & King GL Eds, WB Saunders, Philadelphia, 1996;25:293-324.
30. Thomas PK, Tomlinson DR. Diabetic and Hypoglycaemic neuropathy. In Peripheral neuropathy. Dyck PJ & Thomas PK Eds, Saunders, Philadelphia, 1993, pp 1219-1250.
31. Said G. Diabetic neuropathy: an Update. *J Neurol* 1996;243:431-440.
32. Dyck PJ, Kratz K, Karnes JL, Litchy W, Klein R, Pach J, Wilson D, O'Brien P, Melton L. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester diabetic neuropathy study. *Neurology* 1993;43:817-824.
33. Σταμπουλής Ε. Διαβητικές νευροπάθειες. Μονογραφία. Αθήνα 1989.
34. Wand P. Tight glucose control and diabetic complications. *Lancet* 1993;342:129.
35. Hunt BJ. The endothelium in atherogenesis. *Lupus* 2000;9:189-193.
36. Haller H. Endothelial function. General Considerations. *Drugs* 1997;53 (Suppl 1):1-10.
37. Luscher TF, Vanhoutte PM. The endothelium: modulator of cardiovascular function. Boca Raton: CRC Press, 1990.
38. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989;1:997-1000.
39. Luscher TF. Imbalance of endothelium-derived relaxing and contracting factors: a new concept in hypertension? *Am J Hypertens* 1990;3:317-330.
40. Lorenzi M, Cagliero E. Pathobiology of endothelial and other vascular cells in diabetes mellitus; call for data. *Diabetes* 1991;40:653-659.
41. Jensen T, Bjerre-Knudsen J, Feldt-Rasmussen B, Deckert T. Features of endothelial dysfunction in early diabetic nephropathy. *Lancet* 1989;1:461-463.

42. Guerra R, Brotherton AF, Goodwin PJ, Clark CR, Armstrong ML, Harrison DG. Mechanisms of abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in atherosclerosis: implications for altered autocrine and paracrine functions of EDRF. *Blood Vessels* 1989;26:300-314.
43. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;388:411-415.
44. Panza JA, Quyyumi AA, Brush Jr JE, Epstein SE. Endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990;323:22-27.
45. Strano A, Davi G, Patrono C. In vivo platelet activation in diabetes mellitus. *Semin Thromb Hemost* 1991;17:422-425.
46. DiCorleto PE, Fox PL. Growth factor production by endothelial cells. In: *Endothelial cells*. Vol. 2. Una R, editor. Boca Raton: CRC Press, 1988:51-62.
47. Willms-Kretschmer K, Flax MH, Cotran RS. The fine structure of the vascular response in hapten-specific delayed hypersensitivity and contact dermatitis. *Lab Invest* 1967;17:334-349.
48. Pober JS. Cytokine-mediated activation of vascular endothelium. *Am J Pathol* 1988;133:426-433.
49. Adams DH, Shaw S. Leucocyte-endothelial interactions and regulation of leucocyte migration. *Lancet* 1994;343:831-836.
50. Bach FH, Robson SC, Winkler H, Ferran C, Stuhlmeier KM, Wrighton CJ, Hancock WW. Barriers to xenotransplantation. *Nature Med* 1995;1:869-873.
51. Pober JS, Orosz CG, Pose ML, Savage CO. Can graft endothelial cells initiate a host antigraft immune response? *Transplantation* 1996;61:343-349.

52. Baldwin AS. The NF- κ B and I κ B proteins: new discoveries and insights. *Ann Rev Immunol* 1996;14:649-681.
53. Brand K, Page S, Rogler G, Bartsch A, Brandl R, Knuechel R, Page M, Kaltschmidt C, Baeuerle PA, Neumeier D. Activated transcription factor nuclear factor- κ B is present in the atherosclerotic lesion. *J Clin Invest* 1996;97:1715-1722.
54. Meroni P, Khamasta MA, Younou P, Shoenfield Y. Mosaic of anti-endothelial cell antibodies. Review of the first International Workshop on antiendothelial cell antibodies, clinical and pathological significance. *Lupus* 1995;4:95-99.
55. Bierhaus A, Illmer T, Ksper M, Luther T, Quehenberger P, Tritschler H, Wahl P, Ziegler R, Muller M, Nawroth PP. Advanced glycation end product (AGE) mediate induction of tissue factor in cultured endothelial cells is dependent on RAGE. *Circulation* 1997;96:2262-2271.
56. Simionescu M, Simionescu N. Functions of the endothelial cell surface. *Ann Rev Physiol* 1986;48:279-304.
57. Scharf RA, Harker LA. Thrombosis and atherosclerosis: regulatory role of interactions among blood components and endothelium. *Blut* 1987;55:131.
58. Springer TA. The sensation and regulation of interactions with the extracellular environment: the cell biology of lymphocyte adhesion receptors. *Ann Rev Cell Biol* 1990;6:359-402.
59. Gilcrease MZ, Hoover RL. Examination of monocyte adherence to endothelium under hyperglycaemic conditions. *Am J Pathol* 1991;139:1089-1097.
60. Schaberg T, Lauer C, Lode H, Fischer J, Haller H. Increased number of alveolar macrophages expressing adhesion molecules of the leukocyte adhesion molecule family in smoking subjects: association with cell-

- binding ability and superoxide anion production. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1287-1293.
61. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988;318:1315-1321.
62. Gordon D, Reidy MA, Benditt EP, Schwartz SM. Cell proliferation in human coronary arteries. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:4600-4604.
63. Schwarz CJ, Valente AJ, Sprague EA. A modern view of atherogenesis. *Am J Cardiol* 1993;71:21-29.
64. Esposito C, Gerlach H, Brett J, Stern D, Vlassara H. Endothelial receptor mediated binding of glucose-mediated albumin is associated with increased monolayer permeability and modulation of cell surface coagulant properties. *J Exp Med* 1989;170:1387-1407.
65. Stout RW, Bierman EL, Ross R. Effect of insulin on the proliferation of cultured primate arterial smooth muscle cells. *Circ Res* 1975;36:319-327.
66. King GL, Goodman AD, Buzney S, Moses A, Kahn CR. Receptors and growth-promoting effects of insulin and insulin-like growth factors on cells from bovine retinal capillaries and aorta. *J Clin Invest* 1985;75:1028-1036.
67. Weinstein R, Stemerman MB, Maciag T. Hormonal requirements for growth of arterial smooth muscle cells in vitro: an endocrine approach to atherosclerosis. *Science* 1981;212:818-820.
68. Capron L, Jarnet J, Kazandjian S, Housset E. Growth-promoting effects of diabetes and insulin on arteries: an in vivo study of rat aorta. *Diabetes* 1986;35:973-978.
69. Cagliero E, Maiello M, Boeri D, Roy S, Lorenzi M. Increased expression of basement membrane components in human endothelial cells cultured in high glucose. *J Clin Invest* 1988;82:735-738.

70. Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22:S1-S4.
71. Wu X, Mogdorf KE, Platts SH, Davis GE, Meininger GA, Davis MJ. Modulation of calcium current in arteriolar smooth muscle by $\nu\beta 3$ and $5\beta 1$ integrin ligands. *J Cell Biol* 1998;143:241-252.
72. Vestweber D. Molecular mechanisms that control endothelial cell contacts. *J Pathol* 2000;190:281-291.
73. McEver RP. GMP-140: a receptor for neutrophils and monocytes on activated platelets and endothelium. *J Cell Biochem* 1991;45:156-161.
74. Μπούρα Παναγιώτα. Μόρια Προσκόλλησης. Πεπραγμένα Β' Παθολογικής Κλινικής Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη 1997.
75. Fries JW, Williams AJ, Atkins RC, Newman W, Lipscomb MF, Collins T. Expression of VCAM-1 and E-selectin in an in vivo model of endothelial activation. *Am J Pathol* 1993;143:725-737.
76. Foxall C, Watson SR, Dowbenko D, Fennie C, Lasky LA, Kiso M, Hasegawa A, Asa D, Brandley BK. The three members of the selectin receptor family recognize a common carbohydrate epitope, the sialyl Lewis (x) oligosaccharide. *J Cell Biol* 1992;117:895-902.
77. Elices MJ, Osborn L, Takada Y, Crouse C, Luhowskyj S, Hemler M, Lobb RR. VCAM-1 on activated endothelium interacts with the leukocyte integrin VLA-4 at a site distinct from the VLA-4/fibronectin binding site. *Cell* 1990;60:577-584.
78. Martin SD, Springer TA. Purified intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is a ligand for lymphocyte function-associated antigen (LFA-1). *Cell* 1987;51:813-819.
79. Strauch UG, Lifka A, Gossler U, Kilshaw PJ, Clements J, Holzmann B. Distinct binding specificities of integrins $\alpha_4\beta_7$ (LPAM-1), $\alpha_4\beta_1$ (VLA-4) and $\alpha IEL \beta_7$. *Int Immunol* 1994;6:263-275.

80. Sanchez-Aparicio P, Dominquez-Jimenez C, Garcia-Pardo A. Activation of the $\alpha_4 \beta_1$ integrin through the β_+ subunit induces recognition of the RGDS sequence in fibronectin. *J Cell Biol* 1994;126:271-279.
81. Yabkowitz R, Dixit VM, Guo N, Roberts DD, Shimizu Y. Activated T-cell adhesion to thrombospondin is mediated by the $\alpha_4\beta_1$ (VLA-4) and $\alpha_5\beta_1$ (VLA-5) integrins. *J Immunol* 1993;151:149-158.
82. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte circulation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell* 1994;76:301-314.
83. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990;346:425-434.
84. Bevilacqua MP, Pober JS, Mendrick DL, Cotran RS, Gimbrone MJ. Identification of an inducible endothelial-leukocyte adhesion molecule. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:9238-9242.
85. Dustin ML, Rothlein R, Bhan AF, Dinarello CA, Springer TA. A natural adherence molecule (ICAM-1): induction by IL-1 and IFN-tissue distribution, biochemistry, and function. *J Immunol* 1986;137:245-254.
86. Panes J, Perry MA, Anderson DC, Manning A, Leone B, Cepinskas G, Rosenbloom CL, Miyasaka M, Kvietys PR, Granger DN. Regional differences in constitutive and induced ICAM-1 expression in vivo. *Am J Pathol* 1995;269:H1955-H1964.
87. Henninger DD, Panes J, Eppihimer M, Russell J, Gerritsen M, Anderson DC, Granger DN. Cytokine-induced VCAM-1 and ICAM-1 expression in different organs of the mouse. *J Immunol* 1997;158:1825-1832.
88. Rothlein R, Mainolfi EA, Czajkowski M, Marlin SD. A form of circulating ICAM-1 in human serum. *J Immunol* 1991;147:3788-3793.
89. Banks RE, Gearing AJ, Hemingway IK, Norfolk DR, Perren TJ, Selby PJ. Circulating intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), E-selectin and vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) in human malignancies. *Br J Cancer* 1993;68:122-124.

90. De Fougerolles AR, Stacker SA, Schwarting R, Springer TA. Characterization of ICAM-2 and evidence for a third counter-receptor for LFA-1. *J Exp Med* 1991;174:253-267.
91. Nortamo P, Li R, Renkonen R, Timonen T, Prieto J, Patarroyo M, Gahmberg CG. The expression of human intercellular adhesion molecule-2 is refractory to inflammatory cytokines. *Eur J Immunol* 1991;21:2629-2632.
92. Albelda SM, Muller WA, Buck CA, Newman PJ. Molecular and cellular properties of PECAM-1 (endoCAM/CD31): a novel vascular cell-cell adhesion molecule. *J Cell Biol* 1991;114:1059-1068.
93. Granger DN, Kubes P. The microcirculation and inflammation-modulation of leukocyte-endothelial cell adhesion. *J Leukoc Biol* 1994;55:662-675.
94. Eriksson EE, Werr J, Guo Y, Thoren P, Lindbom L. Direct observations in vivo on the role of endothelial selectins and alpha(4) integrin in cytokine-induced leukocyte-endothelium interactions in the mouse aorta. *Circ Res* 2000;86:526-533.
95. Baeuerle PA, Henkel T. Function and activation of NF- κ B in the immune system. *Annu Rev Immunol* 1994;12:141-179.
96. Collins T, Read MA, Neish AS, Whitley MZ, Thanos D, Maniatis T. Transcriptional regulation of endothelial cell adhesion molecules: NF- κ B and cytokine-inducible enhancers. *FASEB J* 1995;9:899-909.
97. Montgomery KF, Osborn L, Hession C, Tizard R, Goff D, Vassallo C, Tarr PI, Bomszyk K, Lobb R, Harlan JM, Pohlman TH. Activation of endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 (ELAM-1) gene transcription. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:6523-6527.
98. Davi G, Rini GB, Averna M, Novo S, Di Fede G, Pinto A, Notarbartolo A, Strano A. Thromboxane B2 formation and platelet sensitivity to

- prostacyclin in insulin-dependent and insulin-independent diabetics. *Thromb Res* 1982;26:359-370.
99. Butkus A, Srinaska VA, Schumacher OP. Thromboxane production and platelet aggregation in diabetic subjects with clinical complications. *Thromb Res* 1980;19:211-223.
100. Yamauchi T, Ohnaka K, Takayanagi R, Umeda F, Nawata H. Enhanced secretion of endothelin-1 by elevated glucose levels from cultured bovine aortic endothelial cells. *FEBS Lett* 1990;267:16-18.
101. Williams E, Timperley WR, Ward JD, Duckworth T. Electron microscopical studies of vessels in diabetic peripheral neuropathy. *J Clin Pathol* 1980;33:462-470.
102. Vracko R. A comparison of the microvascular lesions in diabetes mellitus with those of normal aging. *J Am Geriatr Soc* 1982;30:201-205.
103. DiCorleto PE, Chisolm GM. Participation of the endothelium in the development of the atherosclerotic plaque. *Prog Lipid Res* 1986;25:365-374.
104. Berk BC, Alexander RW, Brock TA, Gimbrone MA Jr, Webb RC. Vasoconstriction-a new role for platelet-derived growth factor. *Science* 1986;232:87-90.
105. Panes J, Kurose I, Rodriguez-Vaca MD, Anderson DC, Miyasaka M, Tso P, Granger DN. Diabetes exacerbates the inflammatory responses to ischemia-reperfusion. *Circulation* 1996;93:161-167.
106. Meraji S, Jayakody L, Senaratne MPJ, Thomson AB, Kappagoda T. Endothelium-dependent relaxation in aorta of BB rat. *Diabetes* 1987;36:978-981.
107. Durante W, Sen AK, Sunahara FA. Impairment of endothelium dependent relaxation in aortae from spontaneously diabetic rats. *Br J Pharmacol* 1988;94:463-468.

108. Mayhan WG. Impairment of endothelium-dependent dilatation of cerebral arterioles during diabetes mellitus. *Am J Physiol* 1989;256:H621-625.
109. Tesfamariam B, Jakubowski JA, Cohen RA. Contraction of diabetic rabbit aorta caused by endothelium-derived PGH₂-TXA₂. *Am J Physiol* 1989;257:H1327-1333.
110. Abiru T, Watanabe Y, Kamata K, Miyata N, Kasuya Y. Decrease in endothelium-dependent relaxation and levels of cyclic nucleotides in aorta from rabbits with alloxan-induced diabetes. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1990;68:13-25.
111. Lash JM, Bohlen HG. Structural and functional origins of suppressed acetylcholine vasodilatation in diabetic rat intestinal arterioles. *Circ Res* 1991;69:1259-1268.
112. Papayianni M, Gourgoulianis KI, Molyvdas PA. Insulin NO-dependent action on airways smooth muscles. *Nitric Oxide* 2001;5:72-76.
113. Pober JS, Cotran RS. Cytokines and endothelial cell biology. *Physiol Rev* 1990;70:427-451.
114. Umeda F, Inogushi T, Nawata H. Reduced stimulatory activity on prostacyclin production by cultured endothelial cells in serum from aged and diabetic patients. *Atherosclerosis* 1989;75:61-66.
115. McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD, McDermott BJ, McGrath LT, Henry WR, Andrews JW, Hayes JR. Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992;35:771-776.
116. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993;88:2510-2516.

117. Fortes JB, Leme JQ, Scivoletto R. Vascular reactivity in diabetes mellitus: Role of the endothelial cells. *Br J Pharmacol* 1983;79:771-781.
118. Harris KH, MacLeod KM. Influence of the endothelium on contractile responses of arteries from diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 1988;153:55-64.
119. Auwerx J, Bouillon R, Collen D, Geboers J. Tissue-type plasminogen activator antigen and plasminogen activator inhibitor in diabetes mellitus. *Arteriosclerosis* 1988;8:68-72.
120. Bensoussan D, Levy Toledano S, Passa P, Caen J, Caniver J. Platelet hyperaggregation and increased plasma level of von Willebrand factor in diabetic patients with retinopathy. *Diabetologia* 1975;11:307-312.
121. Pieper GM, Gross GJ. Oxygen-derived free radicals abolish endothelium-dependent relaxation in diabetic rat aorta. *Am J Physiol* 1988;255:H825-833.
122. Tesfamariam B. Free radicals in diabetic endothelial cell dysfunction. *Free Radic Biol Med* 1994;16:383-391.
123. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest* 1991;87:432-438.
124. Siperstein MD, Unger RH, Madison LL. Studies of muscle capillary basement membranes in normal subjects, diabetics and pro-diabetic patients. *J Clin Invest* 1999;47:1973-1999.
125. Gawler D, Milligan G, Spiegel AM, Unson CG, Houslay MD. Abolition of the expression of inhibitory guanine nucleotide regulatory protein G_i activity in diabetes. *Nature* 1987;327:229-232.
126. Greene DA, Lattimer SA, Sima AAF. Sorbitol, phosphoinositides, and sodium ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1987;316:599-606.

127. Lee TS, MacGregor LC, Fluharty SJ, King GL. Differential regulation of protein kinase C and (Na,K)-adenosine triphosphatase activities by elevated glucose levels of retinal capillary endothelial cells. *J Clin Invest* 1989;83:90-94.
128. Aronson D, Rayfield EJ. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovascular Diabetology* 2001;1:1.
129. Schmidt AM, Hori O, Brett J, Tan SD, Wautier JL, Stern D. Cellular receptors for advanced glycation end products. Implications for induction of oxidant stress and cellular dysfunction in the pathogenesis of vascular lesions. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1521-1528.
130. Brett J, Schmidt AM, Yan SD, Zou YS, Weidman E, Pinsky D, Nowygrod R, Nepper M, Przysiecki C, Shaw A. Survey of the distribution of a newly characterized receptor for advanced glycation end products in tissues. *Am J Pathol* 1993;143:1699-1712.
131. Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM, Zhang J, Brett J, Zou YS, Pinsky D, Stern D. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *J Biol Chem* 1994;269:9889-9897.
132. Wautier JL, Wautier MP, Schmidt AM, Anderson GM, Hori O, Zoukourian C, Capron L, Chappey O, Yan SD, Brett J. Advanced glycation end products (AGEs) on the surface of diabetic erythrocytes bind to the vessel wall via a specific receptor inducing oxidant stress in the vasculature: a link between surface-associated AGEs and diabetic complications. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:7742-7746.
133. Schmidt AM, Hori O, Chen JX, Li JF, Crandall J, Zhang J, Cao R, Yan SD, Brett J, Stern D. Advanced glycation endproducts interacting with their endothelial receptor induce expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in cultured human endothelial cells and

- in mice. A potential mechanism for the accelerated vasculopathy of diabetes. *J Clin Invest* 1995;96:1395-1403.
134. Feener EP, King GL. Vascular dysfunction in diabetes mellitus. *Lancet* 1997;350 (Suppl 1):S19-23.
135. Ishii H, Jirousek MR, Koya D, Takagi C, Xia P, Clermont A, Bursell SE, Kern TS, Ballas LM, Heath WF, Stramm LE, Feener EP, King GL. Amelioration of vascular dysfunction in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. *Science* 1996;272:728-731.
136. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998;47:859-866.
137. Nabel E, Shum L, Pompili VJ, Yang ZY, San H, Shu HB, Liptay S, Gold L, Gordon D, Derynck R. Direct transfer of transforming growth factor beta 1 gene into arteries stimulates fibrocellular hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:10759-10763.
138. ATS Statement. Lung function testing: Selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1202-1218.
139. Kohn RR, Schnider SL. Glycosylation of human collagen. *Diabetes* 1982;31:47-51.
140. Vogt BW, Schleicher ED, Wieland OH. ϵ -Amino-Lysine-bound glucose in human tissues obtained at autopsy. *Diabetes* 1982;31:1123-1127.
141. Hamlin CR, Kohn RR, Luschin JH. Apparent accelerated aging of human collagen in diabetes mellitus. *Diabetes* 1975;24:902-904.
142. Schuyler MR, Niewoehner DE, Inkley SR, Kohn R. Abnormal lung elasticity in juvenile onset diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1976;113:37-41.
143. Schnapf BM, Banks RA, Silverstein JH, Rosenbloom AL, Chesrown SE, Loughlin GM. Pulmonary function in insulin dependent diabetes

- mellitus with limited joint mobility. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:930-932.
144. Sandler M, Bunn AE, Stewart RI. Pulmonary function in young insulin-dependent diabetic subjects. *Chest* 1986;90:670-675.
145. Oulhen Ph, Barthelemy L, Bellet-Barthas M, Barragon T. Contribution a l'etude de la fonction respiratoire du diabetique insulino-dependent. *Rev Fr Mal Respir* 1982;10:213-224.
146. Sandler M, Bunn AE, Stewart RI. Cross-section study pf pulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:223-229.
147. Schernthaner G, Haber P, Kummer F, Ludwig H. Lung elasticity in juvenile-onset diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1977;116:544-546.
148. Asanuma Y, Fujiya S, Ida H, Agishi Y. Characteristics of pulmonary function in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1985;1:95-101.
149. Ray CS, Sue DY, Bray G, Hansen JE, Wasserman K. Effects of obesity on respiratory function. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:501-508.
150. Vracko R, Thorning D, Huang TW. Basal lamina of Alveolar Epithelium and capillaries. Quantitative changes with aging and in diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:973-983.
151. Kodolova IM, Lysenko IV, Saltykov BB. Changes in the lungs in diabetes mellitus. *Arkh Patol* 1982;44:35-40.
152. Plopper CG, Morishige WK. Alterations in granular (type ii) pneumocyte ultrastructure by streptozotocin-induced diabetes in the rat. *Lab Invest* 1978;38:143-148.
153. Kida K, Utsuyoma M, Takizawa T, Thurlbeck WM. Changes in lung morphologic features and elasticity caused by streptozotocin-induced Diabetes Mellitus in growing rats. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:125-131.

154. Plopper CG, Morishige WK. Alterations in the ultra-structure of non-ciliated bronciolar epithelial (Clara) cells by streptozotocin-induced diabetes in the rats. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:1137-1143.
155. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
156. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced products of nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic vascular disease. *Diabetes Metab Rev* 1988;4:437-451.
157. Koenig RJ, Cerami A. Hemoglobin A1c and diabetes mellitus. *Annu Rev Med* 1980;31:29-34.
158. Laurent GJ. Lung collagen; more than scaffolding. *Thorax* 1986;41:418-428.
159. Sandler M. Is the lung a "target organ" in diabetes mellitus? *Arch Intern Med* 1990;150:1385-1388.
160. Madia AM, Rozovski SJ, Kogan HIM. Changes in lung lysyl oxidase activity in streptozotocin-diabetes and in starvation. *Biochim Biophys Acta* 1979;585:693-710.
161. Monnier VM, Kohn RR, Cerami A. Accelerated age-related browning of human collagen in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:583-587.
162. Sternberg M, Cohen-Forterre L, Peyroux J. Connective tissue in diabetes mellitus. Biochemical alterations of the intercellular matrix with special reference to proteoglycans, collagens and basement membranes. *Diabetes Metab* 1985;11:27-50.
163. Ramirez LC, Dal Nogare A, Hsia C, Arauz C, Butt I, Strowig S, Schnurr-Breen L, Raskin P. Relationship between diabetes control and

- pulmonary function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1991;91:371-376.
164. Fuso L, Cotroneo P, Basso S, De Rosa M, Manto A, Ghirlanda G, Pistelli R. Postural variations of pulmonary diffusing capacity in insulin-dependent diabetes mellitus. *Chest* 1996;110:1009-1013.
165. Hansen RO, Lundback K. The basement membrane morphology in diabetes mellitus. In: Ellenburg M, Rifkin H, eds. *Diabetes: theory and practice*. New York: McGraw-Hill, 1970;178-209.
166. Brownlee M, Spiro RG. Glomerular basement membrane metabolism in the diabetic rat. *Diabetes* 1979;28:121-125.
167. Cohen MP, Surma ML, Wu VY. In vivo biosynthesis and turnover of glomerular basement membrane in diabetic rats. *Am J Physiol* 1982;242:F385-389.
168. Marvisi M, Bartilini L, del Borrello P, Brianti M, Marani G, Guariglia A, Cuomo A. Pulmonary function in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Respiration* 2001;68:268-272.
169. Innocenti F, Fabbri A, Anichini R, Tuci S, Pettina G, Vannucci F, De Giorgio LA, Seghieri G. Indications of reduced pulmonary function in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;25:161-168.
170. Ljubic S, Metelko Z, Car N, Roglic G, Drazic Z. Reduction of diffusion capacity for carbon monoxide in diabetic patients. *Chest* 1998;114:1033-1035.
171. Weir DC, Jennings PE, Hendy MS, Barnett AH, Sherwood Burge P. Transfer factor for carbon monoxide in patients with diabetes with and without microangiopathy. *Thorax* 1988;43:725-726.
172. Britton J. Is the carbon monoxide transfer factor diminished in the presence of diabetic retinopathy in patients with insulin-dependent diabetes mellitus? *Eur Respir J* 1988;1:403-406.

173. Wautier JL, Guillausseau PJ. Advanced glycation end products, their receptors and diabetic angiopathy. *Diabetes Metab* 2001;27:535-542.
174. Richardson M, Hadcock SJ, Dereske M, Cybulsky MI. Increased expression in vivo of VCAM-1 and E-selectin by the aortic endothelium of normolipemic and hyperlipemic diabetic rabbits. *Arterioscler Thromb* 1994;14:760-769.
175. Fasching P, Waldhausl W, Wagner OF. Elevated circulating adhesion molecules in NIDDM-potential mediators in diabetic macroangiopathy (Letter). *Diabetologia* 1996;39:1242-1244.
176. Steiner M, Reinhardt KM, Krammer B, Ernst B, Blann AD. Increased levels of soluble adhesion molecules in type II (non insulin dependent) diabetes mellitus are independent of glycaemic control. *Thromb Haemost* 1994;72:979-984.
177. Cominacini L, Fratta PA, Garbin U, Campagnola M, Davoli A, Rigoni A, Zenti MG, Pastorino AM, Lo CV. E-selectin plasma concentration is influenced by glycaemic control in NIDDM patients: possible role of oxidative stress. *Diabetologia* 1997;40:584-589.
178. Cominacini L, Fratta PA, Garbin U, Davoli A, De Santis A, Campagnola M, Rigoni A, Zenti MG, Moghetti P, Lo CV. Elevated levels of soluble E-selectin in patients with IDDM and NIDDM: relation to metabolic control. *Diabetologia* 1995;38:1122-1124.
179. Desfaits AC, Serri O, Renier G. Normalization of plasma lipid peroxides, monocyte adhesion, and tumor necrosis factor-alpha production in NIDDM patients after gliclazide treatment. *Diabetes Care* 1998;21:487-493.
180. Albertini JP, Valensi P, Lormeau B, Aurousseau MH, Ferriere F, Attali JR, Gattegno L. Elevated concentrations of soluble E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 in NIDDM: effect of intensive insulin treatment. *Diabetes Care* 1998;21:1008-1013.

181. Kvasnicka J, Skrha J, Perusicova J, Kvasnicka T, Markova M, Umlaufova A, Pecen L. Haemostasis, cytoadhesive molecules (sE-selectin and sICAM-1) and inflammatory markers in non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Sb Lek* 1998;99:97-101.
182. Kado S, Nagata N. Circulating intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, and E-selectin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;46:143-148.
183. Devaraj S, Jialal I. Low-density lipoprotein postsecretory modification, monocyte function, and circulating adhesion molecules in type 2 diabetic patients with and without macrovascular complications: the effect of alpha-tocopherol supplementation. *Circulation* 2000;102:191-196.
184. Lim SC, Caballero AE, Smakowski P, LoGerfo FW, Horton ES, Veves A. Soluble intercellular adhesion molecule, vascular cell adhesion molecule, and impaired microvascular reactivity are early markers of vasculopathy in type 2 diabetic individuals without microalbuminuria. *Diabetes Care* 1999;22:1865-1870.
185. Albertini JP, Valensi P, Lormeau B, Vaysse J, Attali JR, Gattegno L. Soluble L-selectin level is a marker for coronary artery disease in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:2044-2048.
186. De Mattia G, Bravi MC, Laurenti O, Casone-Faldetta M, Proietti A, De Luca O, Armiento A, Ferri C. Reduction of oxidative stress by oral N-acetyl-L-cysteine treatment decreases plasma soluble vascular cell adhesion molecule-1 concentrations in non-obese, non-dyslipidaemic, normotensive, patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetologia* 1998;41:1392-1396.
187. Bannan S, Mansfield MW, Grant PJ. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 and E-selectin levels in relation to vascular risk factors and

- to E-selectin genotype in the first-degree relatives of NIDDM patients and in NIDDM patients. *Diabetologia* 1998;41:460-466.
188. Ryysy L, Yki-Jarvinen H. Improvement of glycemic control by 1 year of insulin therapy leads to a sustained decrease in sE-selectin concentrations in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:549-554.
189. Morigi M, Angioletti S, Imberti B, Donadelli R, Micheletti G, Figliuzzi M, Remuzzi A, Zoja C, Remuzzi G. Leukocyte-endothelial interaction is augmented by high glucose concentrations and hyperglycemia in a NF- κ B-dependent fashion. *J Clin Invest* 1998;101:1905-1915.
190. Marui N, Offermann MK, Swerlick R, Kunsch C, Rosen CA, Ahmad M, Alexander RW, Medford RM. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) gene transcription and expression are regulated through an antioxidant-sensitive mechanism in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1993;92:1866-1874.
191. Makimattila S, Liu M-L, Vakkilainen J, Schlenzka A, Lahdenpera S, Syvanne M, Mantysaari M, Summanen P, Bergholm R, Taskinen M-R, Yki-Jarvinen. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in NIDDM: relation to LDL size, oxidized LDL and antioxidants. *Diabetes Care* 1999;22:973-981.
192. Koch AE, Halloran MM, Haskell CJ, Shah MR, Polverini PJ. Angiogenesis mediated by soluble forms of E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1. *Nature* 1995;376:517-519.
193. Bischoff J. Cell adhesion and angiogenesis. *J Clin Invest* 1997;99:373-376.
194. Nguyen M, Strubel NA, Bischoff J. A role for sialyl Lewis x/a glycoconjugates in capillary morphogenesis. *Nature* 1993;365:267-269.
195. Kraling BM, Raxon MJ, Boon LM, Zurakowski D, Seachord C, Darveau RP, Mulliken JB, Corless CL, Bischoff J. E-selectin is present

- in proliferating endothelial cells in human hemangiomas. *Am J Pathol* 1996;148:1181-1191.
196. Goto Y, Sato S, Masuda M. Causes of death in 3151 diabetic autopsy cases. *Tokohu J Exp Med* 1974;112:339-353.
197. Tunbridge WMG. Factors contributing to deaths of diabetics under fifty years of age. *Lancet* 1981;2:569-572.
198. Robert MF, Neff RK, Hubbell JP, Taeusch HW, Avery ME. Association between maternal diabetes and the respiratory distress syndrome in the newborn. *N Engl J Med* 1976;294:357-360.
199. Snyder JM, Mendelson CR. Insulin inhibits the accumulation of the major surfactant apoprotein in human fetal lung explants maintained in vitro. *Endocrinology* 1987;120:1250-1257.
200. Brun-Buisson CJ, Bonnet F, Bergeret S, Lemaire F, Rapin M. Recurrent high-permeability pulmonary edema associated with diabetic ketoacidosis. *Crit Care Med* 1985;13:55-56.
201. Savage MP, Krolewski AS, Kenien GG, Lebeis MP, Christlies AR, Lewis SM. Acute myocardial infarction in diabetes mellitus and significance of congestive heart failure as a prognostic factor. *Am J Cardiol* 1988;62:665-669.
202. Guazzi M, Brambila R, Pontone G, Agostoni P, Guazzi MD. Effect of non-insulin-dependent diabetes mellitus on pulmonary function and exercise tolerance in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2002;89:191-197.