

KÁPLÁR MIKLÓS DR.¹, PARAGH GYÖRGY DR.¹, SZIKSZAI ZITA DR.², IMRE SÁNDOR DR.²,
HUSZKA MARIANNA DR.³, UDVARDY MIKLÓS DR.³

Debreceni Egyetem OEC ¹I. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere Tanszék, ²Gerontológiai Tanszék,
³II. Belgyógyászati Klinika, Hematológiai Tanszék, Debrecen

HEMOREOLÓGIAI TÉNYEZŐK VÁLTOZÁSA CUKORBETEGSÉGBEN, SZEREPÜK AZ ANGIOPATHIA KIALAKULÁSÁBAN

SZERZŐK 54 CUKORBETEG, VALAMINT 14 HASONLÓ KORÚ EGÉSZSÉGES KONTROLL EGYÉN NÉHÁNY REOLÓGIAI PARAMÉTERÉT, A LIPIDPEROXIDÁCIÓT A VÖRÖSVÉRSEJTEKBEK ÉS A SZÉRUM TELJES ANTIOXIDÁNS STÁTUSZÁT, A PLAZMA- ÉS VIZELET NO₂/NO₃ TARTALMAT, A HGBA_{1c} ÉRTÉKET, TOVÁBBÁ A VWF SZINTET HASONLÍTOTTAK ÖSSZE. IRODALMI ADATOK SZERINT CUKORBETEGEKBEK A VÖRÖSVÉRSEJT-DEFORMABILITÁS ÉS AZ NO TERMELÉS CSÖKKENÉSÉT, A LIPIDPEROXIDÁCIÓ FOKOZÓDÁSÁT SZIGNIFIKÁNSAN ELTÉRŐNEK TALÁLTÁK AZ EGÉSZSÉGES KONTROLLCSOPORTBAN MÉRT ÉRTÉKEKHEZ KÉPEST. A PLAZMAVISZKOZITÁS NÖVEKEDÉSE ÉRSZÖVŐDMÉNYEK MELLETT SZIGNIFIKÁNS, A FIBRINOGENSZINTBEK PEDIG CSAK 2-ES TÍPUSÚ BETEGEK ESETÉN VOLT A SZIGNIFIKANCIA HATÁRÁN MOZGÓ KÜLÖNBSEG. NEM VOLT KORRELÁCIÓ A VÖRÖSVÉRSEJT-DEFORMABILITÁS CSÖKKENÉSE ÉS A FOKOZOTT LIPIDPEROXIDÁCIÓ, ILLETVE A PLAZMAVISZKOZITÁS ÉS A CSÖKKENT ENDOTHELIUM NO-TERMELÉS KÖZÖTT; A NEFROPÁTHIA ÉS A RETINOPÁTHIA KIALAKULÁSÁVAL SEM TALÁLTAK ÖSSZEFÜGGÉST. 1-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZBEK SZIGNIFIKÁNS POZITÍV KORRELÁCIÓ VOLT A FOKOZOTT LIPIDPEROXIDÁCIÓ ÉS A HGBA_{1c} ÉRTÉKE, 2-ES TÍPUSÚ BETEGEK ESETÉN A LIPIDPEROXIDÁCIÓ ÉS A BETEGSÉGTARTAM KÖZÖTT. A PLAZMAVISZKOZITÁS AZ 1-ES TÍPUSÚ BETEGEKBEK A BETEGSÉGTARTAMMAL, 2-ES TÍPUSÚÁK KÖRÉBEK A HGBA_{1c} ÉRTÉKÉVEL, A FIBRINOGENSZINTTEL ÉS A CSÖKKENT NO-TERMELÉSSEL KORRELÁLT. EREDMÉNYEINK A HEMOREOLÓGIAI ELTÉRÉSEK DIABÉTESZES ANGIOPATHIA KIALAKULÁSÁBAN JÁTSZOTT SZEREPÉRE UTALNAK.

KULCSSZAVAK: DIABETES MELLITUS, HEMOREOLÓGIA, VÖRÖSVÉRSEJT-DEFORMABILITÁS

CHANGES OF HAEMORHEOLOGIC PARAMETERS IN DIABETES MELLITUS, AND THEIR ROLE IN THE ONSET OF DIABETIC ANGIOPATHY. 54 PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TOGETHER WITH 14 HEALTHY CONTROLS WERE EXAMINED. THEIR HAEMORHEOLOGIC PARAMETERS, LEVEL OF LIPID PEROXIDATION IN RED BLOOD CELLS AND TOTAL ANTIOXIDANT STATUS OF THE SERA, SERUM AND URINE NO₂/NO₃ LEVELS, HGBA_{1c} LEVELS, VWF LEVELS WERE MEASURED AND COMPARED. DECREASE IN RED BLOOD CELL DEFORMABILITY, AND NO PRODUCTION ALONG WITH AN INCREASE IN LIPID PEROXIDATION WAS DETECTED IN PATIENTS WITH DM AS OPPOSED TO THE CONTROL SUBJECTS (p<0,05). SIGNIFICANT INCREASE IN PLASMA VISCOSITY WAS OBSERVED IN PATIENTS WITH EXISTING ANGIOPATHY, AN INCREASE OF FIBRINOGEN LEVELS THAT WAS ALMOST SIGNIFICANT WAS FOUND IN PATIENTS WITH TYPE 2 DM ONLY. NO CORRELATION WAS FOUND BETWEEN EITHER THE DECREASED RED BLOOD CELL DEFORMABILITY AND INCREASED LIPID PEROXIDATION, OR PLASMA VISCOSITY AND DECREASED ENDOTHELIAL NO PRODUCTION; NO CONNECTION WAS SHOWN TO THE FORMATION OF RETINOPATHY, NEPHROPATHY EITHER. SIGNIFICANT CORRELATION WAS OBSERVED BETWEEN INCREASED LIPID PEROXIDATION AND HGBA_{1c} LEVELS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DM, AND ALSO BETWEEN LIPID PEROXIDATION AND THE DURATION OF THE DISEASE. PLASMA VISCOSITY CORRELATED POSITIVELY WITH DISEASE DURATION TIME IN TYPE 1 DM PATIENTS, AND WITH HGBA_{1c}, FIBRINOGEN LEVELS, DECREASED NO PRODUCTION IN TYPE 2 DM PATIENTS. THE RESULTS INDICATE THE MAJOR ROLE THAT HAEMORHEOLOGY PLAYS IN THE PATHOGENESIS OF ANGIOPATHY IN DIABETIC PATIENTS.

KEYWORDS: HAEMORHEOLOGY, DIABETES MELLITUS, RED BLOOD CELL DEFORMABILITY

A vérviszkózitás cukorbetegségben (DM) megfigyelhető kedvezőtlen változása kisebb részben a sejtes, nagyobb részben a plazmatikus tényezőknek tulajdonítható. Az áramlási viszonyok szempontjából domináns elem a plazma fibrinogénszintje, amely mai tudásunk szerint az érbetegség kockázatát jelentősen befolyásoló paraméter, egyben a plazmaviszkózitás fő meghatározó eleme (1). A von Willebrand-faktor (vWF) és a szöveti plazminogén aktivátor (tPA) jelentős, de kisebb mérvű hatást gyakorolnak az áramlás alakulására. A sejtes elemek tekintetében a trombotikus és fehérvérsejtek jól ismert szerepe mellett a vörösvérsejt-deformabilitás változást kell említenünk. A cukorbetegségben eddig végzett vizsgálatok többnyire emelkedett plazma fibrinogénszintről és viszkózitásról, valamint csökkent vörösvérsejt-deformabilitásról számolnak be. A vörösvérsejt-deformabilitás csökkenése és az egyes diabéteszes szövődmények megjelenése között egyes szerzők nem találtak összefüggést, mások kapcsolatot tudtak igazolni a neuropátia, ismét mások a nefropátia kialakulásával (2–5). Jelen munkánkban DM-ben szenvedő betegek hemoreológiai paramétereit és az azokat befolyásoló tényezőket vizsgáltuk. Mértük a vörösvérsejtek deformabilitását (RCTT), a vörösvérsejtek intracelluláris lipidperoxidációját, a plazma fibrinogén- és von Willebrand-faktor (vWF) szintjét, viszkózitását és lipidperoxidációját, továbbá az endothelium NO-termelését. Összefüggéseket kerestünk az egyes tényezők, továbbá a hemoreológiai paraméterek és a szénhidrátháztartás egyensúlya, valamint a diabéteszes angiopathia kialakulása között.

A VIZSGÁLT CSOPORTOK ÉS ALKALMAZOTT MÓDSZEREK

54 cukorbeteg vizsgáltunk (27 fő 1-es típusú és 27 fő 2-es típusú eset), valamint 14 egészséges kontrollt. Az 1-es típusú cukorbeteg átlagos életkora 36 ± 14 év, betegségstartama $9,6 \pm 11,7$ év volt, 2-es típusú betegek esetében 58 ± 11 és $8,8 \pm 5,9$ év. A kontroll egyének átlagos életkora 35 ± 15 év volt. A vörösvérsejt-deformabilitását St. George típusú filtrométer segítségével határoztuk meg. $5 \mu\text{m}$ pórusátmérőjű szűrőt alkalmaztunk. A sejtek deformabilitását

a relatív sejtranzit idő (RCTT) jellemzi, ami azt fejezi ki, hogy a sejtmentes folyadékhoz képest alakváltoztató képességüktől függően mennyi idő alatt jutnak át a szűrőn. A plazmaviszkózitást Haake mikroviszkoziméterrel mértük, eredményeinket mPas-ban fejeztük ki (Carat Diagnosztika, Budapest). A fibrinogénszint mérését rutin hemosztázis vizsgálat keretében végeztük (derivált fibrinogén módszer). A vörösvérsejtek intracelluláris lipidperoxidációját tiobarbitursavas módszer alkalmazásával határoztuk meg. 532 és 600 nm-en mértük a tiobarbitursavval reagáló oxidációs termékek mennyiségét, amelyet gramm hemoglobinra számított nmol malondialdehidben adtunk meg (nmol MDA/g Hgb) (6). A szérumban lipidperoxidációra a teljes antioxidáns státusz (TAS) méréséből következtettünk. Közvetlenül nem a lipidperoxidációt, hanem annak „inverz képét” határoztuk meg. A mérés lényege, hogy egy festékmolekula, az ABTS [2,2'-azino-di-(3-etilbenzotiazolin szulfonát)] van inkubálva peroxidáz-enzimmal (metmioglobinnal) és hidrogénperoxiddal. A metmioglobinnal, mint enzim reagál a peroxiddal, ezáltal metmioglobinnal gyök keletkezik, ami egy következő reakcióban a festékmolekulával reagál ABTS⁺ gyököt képezve. A gyökreakció képes egy viszonylagosan stabil kékes-zöld színt adni, amelyet 600 nm-en fotométerrel mérhetünk. Az antioxidánsok koncentráció-függő módon képesek e szín kialakulását megakadályozni. Méréseinkhez Randox kitet használtunk (1). Az endothelium NO-termelésére a szérumban és vizeletben mért NO₂/NO₃ tartalomról következtettünk. Griess-reagenst használva a vizelet és szérumban nitrit-koncentrációját határoztuk meg, miután a nitrátot nitráttal redukáltuk Aspergillusból származó nitrát-reduktáz segítségével (NR, EC 1.6.6.2., Boehringer) (1). Az elfogyasztott fehérjék mennyisége és esetleges húgyúti infekciók befolyásolhatják az eredményeket, ezért a vizsgálat idején a betegek egységesen 60 g fehérjetartalmú diétát tartottak, a húgyúti infekció lehetőségét pedig vizelet bakteriológiai vizsgálattal zártuk ki. Az endothelium károsodásának mértékére a szérumban vWF szintje utalt, amelyet ELISA módszerrel mértünk. A szénhidrátháztartás egyensúlyát a HgbA_{1c} értékével jellemeztük, amelyet HPLC-vel határoztuk meg. Nefropátia megállapítására meghatároztuk a vizelet fe-

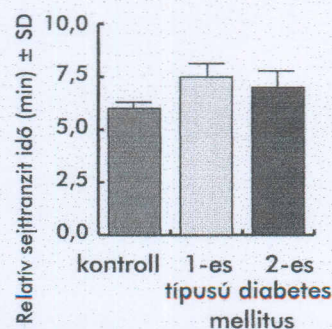
hérjeürítést (24 órás gyűjtött vizeletből), retinopátia esetleges meglétét pedig szemfenék vizsgálattal (szemtükrözés) mutattuk ki. Statisztikai kiértékelés: az eredményeket átlag \pm szórási alakban adtuk meg. A csoportok átlagainak összehasonlítására egy-egy szempontot varianciaanalízist alkalmaztunk, Tukey-Kramer-próbával kiegészítve a páronkénti összehasonlításokhoz. A változók közötti függő viszonyt a Pearson-féle korrelációs együtthatóval (r) jellemeztük.

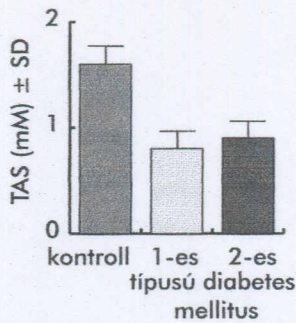
EREDMÉNYEK

A vizsgált cukorbetegek között 10 nefropátiás (mikro- és makroalbuminuria), 21 háttér- és 5 proliferatív retinopátiás beteget találtunk. A vörösvérsejt-deformabilitás szignifikáns csökkenését észleltük cukorbetegségben, határozottabb eltérést 1-es típusú DM esetén láttunk (1-es típusú DM: $7,36 \pm 0,81$ vs. kontroll: $6,03 \pm 0,30$; $p < 0,001$ (2-es típusú DM: $7,00 \pm 0,79$ vs. kontroll: $6,03 \pm 0,30$; $p < 0,01$ (1. ábra).

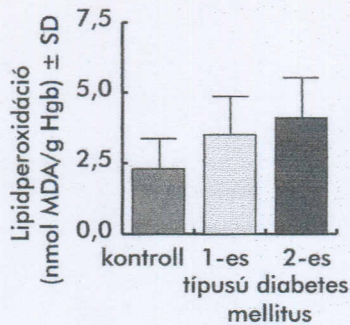
A TAS csökkenése, azaz a lipidperoxidáció szérumban mért fokozódása is szignifikáns, hasonlóan a vörösvérsejtek lipidperoxidációjának fokozódásához (TAS: 1-es típusú DM: $0,74 \pm 0,20$ vs. kontroll: $1,22 \pm 0,28$; $p < 0,001$; 2-es típusú DM: $0,83 \pm 0,27$ vs. kontroll: $1,22 \pm 0,28$; $p < 0,05$ (vörösvérsejtekben mérhető lipidperoxidáció: 1-es típusú diabéteszes: $3,38 \pm 1,91$ vs. kontroll: $1,87 \pm 1,22$; $p < 0,05$; 2-es típusú diabéteszes: $3,98 \pm 1,66$ vs. kontroll: $1,87 \pm 1,22$; $p < 0,01$) (2/a és 2/b ábra). Negatív korreláció volt megállapítható a szénhidrátháztartás egyensúlyát jelző HgbA_{1c} érték és a TAS között (vagyis pozitív korreláció a lipidperoxidációval). 1-es típusú diabéteszesek

1. ÁBRA: RELATÍV SEJTRANZIT IDŐ (1-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS VS. KONTROLL $p < 0,001$; 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS VS. KONTROLL $p < 0,01$)

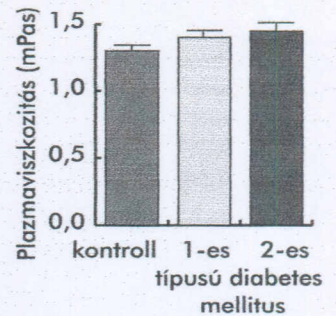




2A ÁBRA: SZÉRUM TELJES ANTIOXIDÁNS STÁTUSZ (1-ES TÍP. DM VS. KONTROLL $P < 0,001$; 2-ES TÍP. DM VS. KONTROLL $P < 0,05$)



2B ÁBRA: VÖRÖSVÉRSEJTEKBE MÉRHETŐ LIPIDPEROXIDÁCIÓ (1-ES TÍP. DM VS. KONTROLL $P < 0,05$; 2-ES TÍP. DM VS. KONT. $P < 0,01$)



3 ÁBRA: PLAZMAVISZKOZITÁS (1-ES TÍP. DM VS. KONTROLL $P > 0,05$; 2-ES TÍP. DM VS. KONTROLL $P > 0,05$)

ben az összefüggés szignifikáns volt ($r = -0,630$; $p = 0,012$), 2-es típusú betegekben az összefüggés lényegesen enyhébbnek mutatkozott ($r = -0,058$). Utóbbi esetben a TAS a betegség tartammal mutatott szignifikáns negatív összefüggést ($r = 0,641$; $p = 0,025$). A plazmaviszkozitásban nem volt jelentős különbség a diabéteszes és a kontrollcsoport között (plazmaviszkozitás (mPas): 1-es tít. DM: $1,28 \pm 0,08$ vs. $1,27 \pm 0,06$; 2-es tít. DM: $1,32 \pm 0,10$ vs. $1,27 \pm 0,06$; $p > 0,05$), szövödményekre lebontva vizsgálva azonban a nefropátiás csoportban és proliferatív retinopátia eseteiben szignifikánsan emelkedett értéket kaptunk (nefropátiások: $1,37 \pm 0,10$ vs. $1,27 \pm 0,06$; $p < 0,05$; proliferatív retinopátiás csoport: $1,42 \pm 0,01$ vs. $1,27 \pm 0,06$; $p < 0,001$) (3. és 4. ábra). A fibrinogénszintben a szignifikancia határára mozgó különbséget találtunk (fibrinogénszint (g/l): 1-es tít. DM: $3,14 \pm 1,18$ vs. $2,46 \pm 0,90$; $p > 0,05$; 2-es tít. DM $3,57 \pm 1,86$ vs. $2,46 \pm 0,90$; $p = 0,06$) (5. ábra). A vWF szintje 2-es típusú diabéteszesekben szignifikánsan, míg 1-es típusú cukorbetegekben nem szignifikánsan emelkedett (6. ábra). A plazmavisz-

kozitás 1-es típusú betegek körében a diabétesz tartammal, míg 2-es típusú esetekben a HgA_{1c} értékével és a fibrinogénszinttel mutatott pozitív ($r = 0,448$, illetve $r = 0,399$ és $0,499$), a csökkent NO-termeléssel pedig negatív korrelációt ($r = -0,686$). 2-es típusú betegek között a fibrinogénszint és a vWF-szint között is pozitív összefüggés volt igazolható ($r = 0,626$; $p < 0,01$). A szérumban nitrit/nitrát szintjének és emiatt a vizelet nitrit/nitrát tartalmának csökkenése szignifikáns különbséget jelzett cukorbeteg és a kontrollok között (1-es tít. DM: szérumban nitrit/nitrát: $14,10 \pm 7,10$ vs. $25,30 \pm 10,70$; $p < 0,01$; vizelet nitrit/nitrát: 1-es tít. DM: $816,50 \pm 281,60$ vs. 1254 ± 339 ; $p < 0,01$; 2-es tít. DM: szérumban nitrit/nitrát: $15,10 \pm 6,30$ vs. $25,30 \pm 10,70$; $p < 0,05$; vizelet nitrit/nitrát 2-es típusú DM: $761,90 \pm 273,50$ vs. kontroll: 1254 ± 339 ; $p < 0,01$; a nitrit/nitrát tartalom mértékegysége: μM).

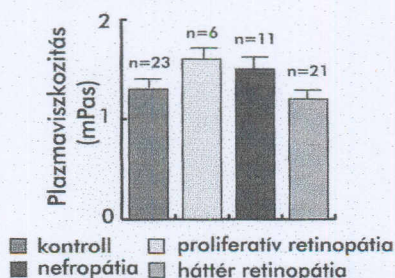
nifikáns mértékben csökkent. Az irodalmi adatok némileg ellentmondásosak. Több közlemény számol be a cukorbetegségben kialakuló csökkenésről, egyes vizsgálatok azonban nem tudtak különbséget kimutatni a egészséges és diabéteszes csoport között, mások pedig csak bizonyos szövödmények – neuropátia vagy nefropátia – egyidejű fennállásakor találtak kifejezett csökkenést (7, 8).

Egyes feltételezések szerint a vörösvérsejtek membránjában létrejövő lipid összetétel változás (emelkedett fosfolipid és LDL-szint) tehető felelőssé a membrán fluiditásának csökkenéséért (7–9). Mások a vörösvérsejtmembrán fontos alkotóelemének, a spectrin nevű fehérje oxidatív stressz és glikáció révén létrejövő károsodásának tulajdonítanak fontos szerepet (10) Watala és mtsai. a hemoglobin magas vércukorszint (nem enzimátikus glikáció) hatására kialakuló strukturális változását tartják döntőnek, amelynek következménye az intracelluláris viszkozitás fokozódása és ez arányban áll a sejtek deformabilitás csökkenésével (11). Saját eredményeink diabéteszes betegekben szignifikáns relatív sejttranszit idő csökkenést igazolnak, a

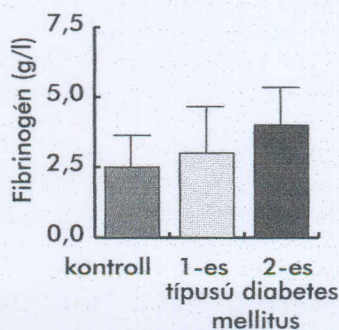
MEGBESZÉLÉS

A vörösvérsejtek deformabilitása mindkét diabéteszes csoportban szig-

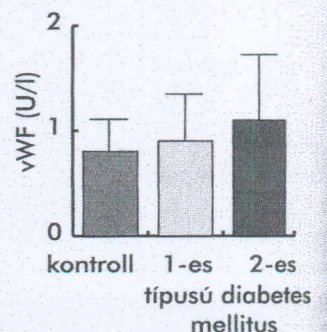
4 ÁBRA: PLAZMAVISZKOZITÁS DIABÉTESZES ANGIOPÁTIÁBAN (PROLIFERATÍV RETINOPÁTIA VS. KONTROLL $P < 0,001$ NEFROPÁTIA VS. KONTROLL $P < 0,05$)



5 ÁBRA: FIBRINOGENSZINT (1-ES TÍP. DM VS. KONTROLL $P > 0,05$; 2-ES TÍP. DM VS. KONTROLL $P = 0,06$)



6 ÁBRA: VWF (2-ES TÍP. DM VS. KONTROLL $P < 0,05$)



nefropátia és a retinopátia előfordulásával, illetve egyéb, az angiopathia kialakulásában szerepet játszó tényezővel azonban nem találtunk összefüggést.

A fokozott oxidatív stressz angiopathia létrejöttében betöltött szerepéről számos közlemény beszámol (12, 13). Munkánkban mind 1-es, mind 2-es típusú diabéteszben az antioxidáns státusz erőteljes csökkenését tapasztaltuk ($p < 0,001$). 1-es típusú diabéteszben a HbA_{1c} értékével, 2-es típusúban pedig a betegség tartammal igazolódott szignifikáns korreláció. Nem volt azonban összefüggés a lipidperoxidáció és a vörösvérsejtek deformabilitás változása, valamint a plazmaviszkozitás között.

A vörösvérsejtek (intracelluláris) lipidperoxidációja is szignifikáns mértékben fokozott volt, bár a különbség nem volt olyan erőteljes mint a plazmában. A lipidperoxidáció (szérumban és a vörösvérsejtekben egyaránt) az irodalmi adatok szerint is mindkét diabétesz formában szignifikánsan emelkedett (12–14). A vörösvérsejt membrán fluiditása, deformabilitása és a lipidperoxidáció közötti logikus, korábban már leírt összefüggést saját vizsgálatainkkal nem tudtuk megerősíteni. Ennek egyik oka lehet, hogy a vörösvérsejtek lipidperoxidációja nagymértékben függ az aktuális vércukorszinttől, aránylag rövid ideig tartó hyperglykaemia is jelentősen fokozza azt (15, 16).

A plazmaviszkozitás nem, míg a fibrinogénszint a szignifikancia hatá-

rán mozogva különbözött a diabéteszes és egészséges csoport között. A plazmaviszkozitásban talált különbség a nefropátiás és proliferatív retinopátiás betegcsoport és kontrollcsoport, valamint a proliferatív retinopátiás és háttér retinopátiás esetek között szignifikáns volt (nefropátia vs. kontroll $p < 0,05$ PRP vs. kontroll $p < 0,001$ PRP vs. RP $p < 0,007$). A kor előrehaladtával a háttér retinopátiában szenvedő betegek száma gyarapodott. A proliferatív retinopátiás betegek fiatalabbak voltak és a plazmaviszkozitás nem korrelált az életkorral, tehát jelen vizsgálatunkban a PRP kialakulásának hátterében nagy valószínűséggel nem az életkorral járó változások állhattak. A plazmaviszkozitás a háttér retinopátiás csoportban is emelkedett, a szignifikancia határához közeli, de nem érte el azt. Irodalmi adatok szerint a plazmaviszkozitás és a fibrinogénszint cukorbetegben emelkedett az egészségesekhez képest (1, 2). Az emelkedés mértékét egyes szerzők csak bizonyos érszövődmények (diabéteszes neuropátia, illetve nefropátia) eseteiben találták szignifikánsnak, azonban olyan vizsgálatokról is beszámolnak, amelyekben nem volt különbség a hemoreológiai paraméterekben a diabéteszes angiopathia szerint (2–4). Saját eredményeink nem jeleznek határozott különbséget a teljes diabéteszes és egészséges csoport értékei között, szövődményekre lebontva azonban nefropátia és proliferatív retinopátia eseteiben szignifikánsan magasabb értékeket kaptunk. A plazma-

viszkozitás mértékét a betegség tartam (elsősorban 1-es típusú cukorbetegség), továbbá a szénhidrát háztartás egyensúlya, a plazma fibrinogén és vWF szintjei (elsősorban 2-es típusú cukorbetegség) alakítják.

Az endothelium károsodását jelző vWF szintje 2-es típusú cukorbetegben szignifikáns mértékben emelkedett. A vWF a plazmaviszkozitás egyik meghatározója, amelynek szerepét az angiopathia alakulásában említettük. Az endothelium NO termelését a szérumban mért és a vizelettel ürített NO_2/NO_3 mennyisége jelezte. Korábbi munkánkban már beszámoltunk cukorbetegben csökkent endothelium NO-termeléséről (17). A jelenleg vizsgált betegcsoportokban is szignifikánsan alacsonyabb volt az ürített NO_2/NO_3 mennyisége. A csökkent NO termelés és a TAS között előzőleg észlelt korreláció azonban ebben a betegcsoportban nem igazolódott. A két vizsgálat eredménye közötti eltérés oka valószínűleg többértű, elsősorban talán a kisebb esetszámmal magyarázható. Nem találtunk összefüggést a csökkent NO-termelés és az egyes szövődmények kialakulása, valamint az relatív sejtt tranzit idő csökkenése között sem.

A plazmaviszkozitás súlyos kísérőbetegségek kapcsán észlelt szignifikáns növekedése és a vörösvérsejt-deformabilitás mindkét típusú diabetes mellitusban tapasztalt szignifikáns mértékű csökkenése a hemoreológiai eltérések diabéteszes angiopathia kialakulásában játszott szerepét hangsúlyozzák.

IRODALOM

- Imre SG, Fekete I, Farkas T. Increased Proportion of acid and high lipid peroxidation capacity in erythrocytes of stroke patients. *Stroke* 1994; 25: 2416–2420.
- Udvardy M. Diabetes mellitus és haemostasis, reológia. In: Halmos T, Jermendy Gy, editors. *Diabetes mellitus*. Budapest: Medicina; 1997. p. 511–523.
- MacRury SM, Lockhart JC, Small M, et al. Do rheological variables play a role in diabetic peripheral neuropathy? *Diabet Med* 1991; 8 (3): 232–236.
- Jay RH, Jones SL, Hill CE, et al. Blood rheology and cardiovascular risk factors in type I diabetes: relationship with microalbuminuria. *Diabet Med* 1991; 8 (7): 662–7.
- Young MJ, Bennett JL, Litherth SA, et al. Rheological and microvascular parameters in diabetic peripheral neuropathy. *Clin Sci* 1996; 90: 183–187.
- Zimmermann J, Schramm L, Wanner C, et al. Hemorheology, plasma protein composition and von Willebrand factor in type I diabetic nephropathy. *Clin Nephrol* 1996; 46: 230–236.
- Garnier M, Attali JR, Valensi P, et al. Erythrocyte deformability in diabetes and erythrocyte membrane lipid composition. *Metabolism* 1990; 39: 794–798.
- Persson SU, Wohlfart G, Larsson H, et al. Correlations between fatty acid composition of the erythrocyte membrane and blood rheology data. *Scand J Clin Lab Invest* 1996; 56: 183–190.
- Schwartz RS, Madsen JW, Rybicki AC, et al. Oxidation of spectrin and deformability defects in diabetic erythrocytes. *Diabetes* 1991; 40: 701–708.
- Rabini RA, Fumelli P, Galassi R, et al. Increased susceptibility to lipid oxidation of low-density lipoproteins and erythrocyte membranes from diabetic patients. *Metabolism* 1994; 43 (12): 1470–1474.
- Watala C, Golanski J, Witas H, et al. The effects of in vivo and in vitro non-enzymatic glycosylation and glycoxidation on physico-chemical properties of haemoglobin in control and diabetic patients. *Int J Biochem Cell Biol* 1996; 28 (12): 1393–1403.
- Vijayalingam S, Parthiban A, Shanmugasundaram KR, et al. Abnormal antioxidant status in impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1996; 13: 715–719.
- Bryszewska M, Zawodnik IB, Niekurzak A, et al. Oxidative process in red cell from normal and diabetic individuals. *Biochem Mol Biol Int* 1995; 37: 345–354.
- Jain SK, Palmer M. The effect of oxygen radicals and vitamin E on glycosylation of proteins. *Free Radic Biol Med* 1997; 22 (4): 593–596.
- Sundaram RK, Bhaskar A, Vijayalingam S, et al. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus with and without complications. *Clin Sci* 1996; 90: 255–260.
- Peuchant E, Delmas-Beauvieux MC, Couchouron A, et al. Short-term insulin therapy and normoglycemia. Effects on erythrocyte lipid peroxidation in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1997; 20: 202–207.
- Huszkó M, Káplár M, Rejtő L, et al. Csökkent intravaszkuláris endothelium NO (nitrát/nitrit) termelés összefüggése az endothel károsodással és a fokozott trombocita-aktivációval diabéteszes mellitusos betegekben. *Diab Hung* 1999; 7: 31–36.