

## Η επίδραση του σακχαρώδη διαβήτη στο βαθμό της ιστικής φλεγμονής του τοιχώματος ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής

Β. Αράπογλου<sup>1</sup>, Α. Κόνδη-Παφίτη<sup>2</sup>, Ε. Καρβούνη<sup>2</sup>, Μ. Φράγκου-Πλεμένου<sup>2</sup>, Θ. Κώτσος<sup>1</sup>, Α. Καλλίνης<sup>1</sup>, Ι. Βασιλόπουλος<sup>1</sup>, Κ. Κατσένης<sup>1</sup>

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η προοδευτική εξέλιξη του ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής (ΑΚΑ) και η αντίσταση στη νόσο συσχετίζονται με τη φλεγμονώδη διήθηση και αποδόμηση του ανευρυσματικού τοιχώματος. Ο σακχαρώδης διαβήτης συνοδεύεται με μικρό επιπολασμό, χαμηλό βαθμό αύξησης του μεγέθους και μικρότερο κίνδυνο ρήξης του ΑΚΑ. Μελετήσαμε την επίδραση του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) στη φλεγμονή του τοιχώματος ΑΚΑ μέσης διαμέτρου 5,5cm. Από 89 άνδρες ηλικίας 52 έως 83 ετών, ιστολογικά παρασκευάσματα ανευρυσμάτων τα οποία λήφθηκαν μετά από ανοικτή αποκατάσταση ασυμπτωματικού μη ραγέντος ΑΚΑ, μελετήθηκαν με *hetaoxylin* και *eosin* για τον προσδιορισμό του βαθμού της ιστικής φλεγμονής και ανοσοϊστοχημικά με τη χρήση αντισωμάτων εναντίον T-λεμφοκυττάρων (CD3) και μακροφάγων (CD68). Στους διαβητικούς, ο κίνδυνος εμφάνισης ιστικής φλεγμονής ΑΚΑ μεγαλύτερης από τη διάμεση τιμή ήταν (OR) 3.8, 95% διάστημα αξιοπιστίας (1.14–12.96)  $P = .03$ . Η συσχέτιση αυτή επηρεάστηκε από τα επίπεδα γλυκόζης αίματος νηστείας, OR 3.6 (0.72–18.77)  $P = .1$ . Το πλήθος των μακροφάγων ήταν μεγαλύτερο στους διαβητικούς  $1.44 \pm 0.78$  vs  $0.98 \pm 0.76$   $P = .02$  και βρέθηκε να εξαρτάται από τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος νηστείας  $r = 0.21$ ,  $P = .044$ .

**Συμπέρασμα:** Τα ασυμπτωματικά μη ραγέντα ανευρύσματα της κοιλιακής αορτής στους διαβητικούς ασθενείς συνδέονται με μεγαλύτερη φλεγμονώδη διήθηση του τοιχώματος, κυρίως από μακροφάγα, ο πληθυσμός των οποίων συσχετίζεται με τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος νηστείας.

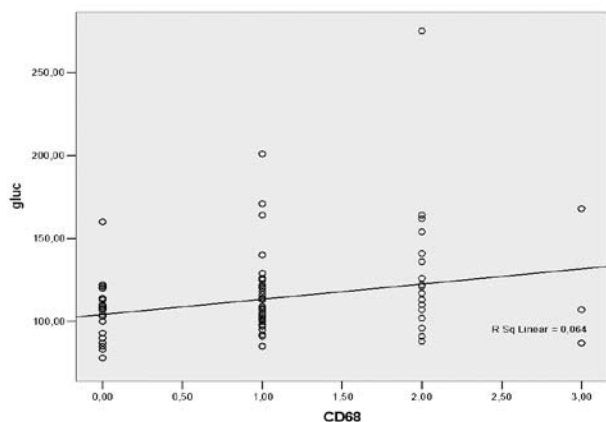
**Λέξεις κλειδιά:** Ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής, φλεγμονή, διαβήτης.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανευρυσματική εκφύλιση του τοιχώματος της κοιλιακής αορτής είναι συνήθης και συχνά θανατηφόρος επεξεργασία. Ο σχετικός κίνδυνος ρήξης του ΑΚΑ μπορεί να προσδιοριστεί από μορφολογικές παραμέτρους της υπολογιστικής τομογραφίας (ΥΤ)

<sup>1</sup>Αγγειοχειρουργική Μονάδα, Β' Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο

<sup>2</sup>Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο



$r = 0.21, P = .044$

**Εικόνα 1.** Συσχέτιση των επιπέδων γλυκόζης αίματος νηστείας με το πλήθος των (CD68) μακροφάγων.

οι οποίες χρησιμοποιούνται σήμερα, όπως είναι η μέγιστη διάμετρος του ανευρύσματος >5,5cm, το σχήμα, η αύξηση του μεγέθους και η ενδοτοίχωματική τάση του ανευρύσματος και από τη βιολογική δραστηριότητα του τοιχώματος του ανευρύσματος, με το συνδυασμό τομογραφικής ραδιοϊσοτοπικής μελέτης έκλυσης ποζιτρονίων και ΥΤ<sup>1</sup>. Η εκτίμηση των παθοφυσιολογικών μεταβολών, οι οποίες θεωρούνται ότι συμβάλλουν στην εκφύλιση του τοιχώματος, βασίζονται σε μελέτες ιστολογικών παρασκευασμάτων μεγάλων ΑΚΑ από ανθρώπους και από διαφορετικά πειραματικά πρότυπα σε ζώα, στην παρουσία γονιδίων, κυκλοφορούντων δεικτών και πρωτεϊνών σε ασθενείς και σε ομάδες ελέγχου<sup>2,3</sup>. Τα παθολογονατομικά χαρακτηριστικά των ΑΚΑ σε ανθρώπους, τα οποία συμπεριλαμβάνουν τη διήθηση του τοιχώματος από φλεγμονώδη κύτταρα, την απώλεια των λείων μυϊκών κυττάρων και την καταστροφή των δομικών ιστικών πρωτεϊνών, της ελαστίνης και του κολλαγόνου, αρχίζουν να εμφανίζονται χρόνια πριν τη ρήξη ή την εκλεκτική αποκατάστασή του ΑΚΑ<sup>4</sup>. Όμως, είναι αδύνατη η προοπτική μελέτη των ιστολογικών αυτών μεταβολών με επαναλαμβανόμενες βιοψίες από ένα αγγείο υψηλών πιέσεων που βρίσκεται στο βάθος του σώματος. Η χρόνια φλεγμονώδης διήθηση, κυρίως του εξωτερικού τοιχώματος του ΑΚΑ, αποτελείται ιδιαίτερα από μακροφάγα, λεμφοκύτταρα και πλασμοκύτταρα. Περισσότερο αξιοσημείωτη είναι η παρουσία των T helper cells type 2 (Th2) CD3 λεμφοκυττάρων<sup>4</sup>. Στον έξω χιτώνα των μεγάλων ανευρυσμάτων επικρατούν τα μακροφάγα και η ανάπτυξη νέων τριχοειδών αγγείων, ενώ τα μικρά ανευρύσματα έχουν λιγότερα μακροφάγα και διατηρούν περισσότερα λεία μυϊκά κύτταρα<sup>5</sup>. Η διή-

θηση του τοιχώματος από μακροφάγα σχετίζεται με την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών, παραγώνων προσταγλανδινών και δραστικών ενώσεων οξυγόνου, που αποτελούν στοιχεία μη ειδικής ανταπόκρισης στη φλεγμονή. Αυτά τα μακροφάγα είναι η κύρια πηγή μεταλλοπρωτεϊνών (ΜΠ), οι οποίες μπορεί να εκκρίνονται και από ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα και τοπικά μεσενχυματικά κύτταρα, αλλά και των ενδογενών ιστικών αναστολέων των ΜΠ και της ανοσορρυθμιστικής κυτοκίνης IL-10. Πειραματικά μοντέλα ανευρύσματος σε ζώα επιβεβαιώνουν ότι οι ΜΠ που παράγονται από τα κύτταρα της χρόνιας φλεγμονής είναι μεσολαβητές των αλλοιώσεων των δομικών ιστικών πρωτεϊνών. Αυτές οι διαδικασίες προκαλούν την προοδευτική αποδιοργάνωση της ελαστίνης και του κολλαγόνου του ανευρυσματικού τοιχώματος με αποτέλεσμα την αύξηση του μεγέθους του ανευρύσματος και τη δυνατότητα ρήξης του<sup>2,3,4</sup>. Ασθενείς με μεγάλα ανευρύσματα, έχει διαπιστωθεί ότι βρίσκονται σε συνθήκες αυξημένης φλεγμονώδους κατάστασης σε σύγκριση με ασθενείς με μικρά ανευρύσματα<sup>6,7</sup>. Στη φυσική εξέλιξη του ΑΚΑ, φλεγμονή, διάταση και τελικά τη ρήξη εμπλέκονται γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες<sup>8,9</sup>. Τα ανευρύσματα της κοιλιακής αορτής παραδοσιακά αποδίδονται σε αθηροσκληρωτικούς παράγοντες<sup>10</sup>. Οι επικρατέστεροι αθηροσκληρωτικοί παράγοντες κινδύνου ΑΚΑ στους ανθρώπους, το άρρεν φύλο, η μεγάλη ηλικία<sup>11</sup> και το κάπνισμα<sup>12</sup> έχουν συσχετισθεί με μεγαλύτερη ιστική φλεγμονή. Η υπερκολληστεριναιμία και η αρτηριακή υπέρταση βρέθηκε ότι συνεισφέρουν στη φλεγμονώδη διήθηση του τοιχώματος ανευρυσμάτων κοιλιακής αορτής σε πειραματόζωα<sup>13,14</sup>. Ο ΣΔ είναι πρωταρχικός παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου<sup>15</sup>, όμως το ΑΚΑ αποτελεί κατ' εξαίρεση εκδήλωση της αθηροσκληρωτικής νόσου σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2<sup>16</sup>. Ο επιπολασμός του ΑΚΑ σε διαβητικούς άνδρες μεγάλης ηλικίας προσδιορίστηκε στο 2,3% σε σύγκριση με το 7% σε όλους τους άνδρες ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών. Από άλλες μελέτες, ο ΣΔ δεν αποδείχθηκε σημαντικός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εξέλιξη του ΑΚΑ, ενώ μια πρόσφατη εργασία έδειξε ότι η διάμετρος της αορτής σε ανθρώπους χωρίς ΑΚΑ έχει αντίστροφη σχέση με τη συγκέντρωση της γλυκόζης αίματος νηστείας<sup>17</sup>. Επιπρόσθετα, πρόσφατη εργασία με μεγάλο αριθμό ασθενών κατέδειξε ότι η επίπτωση του ΣΔ ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς που χειρουργήθηκαν με άθικτα ΑΚΑ, σε σχέση με ραγέντα ΑΚΑ και ότι στους διαβητικούς η συχνότητα ρήξης ΑΚΑ ήταν παρεμφερής μεταξύ ανδρών και γυναικών<sup>18</sup>. Η αιτία των αρνητικών συσχετίσεων μεταξύ διαβήτη και ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής είναι άγνωστη. Επειδή η αγγειακή

**Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά ανδρών με Ανεύρυσμα Κοιλιακής Αορτής, με και χωρίς Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ).**

	<b>Μη Διαβητικοί</b>	<b>Διαβητικοί</b>	
	n = 18	n = 71	P Value
ηλικία (έτη)	72.5 (6.2)	69.9 (6.8)	.1
Διάμετρος ανευρύσματος (cm)	5.4 (1.0)	5.5 (1.2)	.6
Αθηροσλήρωση n (%)			
ΣΝ	8 (44.4)	26 (36.6)	.6
ΠΑΝ	4 (22.2)	16 (22.5)	.9
ΑΕΝ	4 (22.2)	5 (7.04)	.08
Κάπνισμα n (%)			
Μη καπνιστές	4 (22.2)	12 (16.9)	.7
Νυν	9 (50)	42 (59.1)	.6
Πρώην	5 (27.7)	17 (23.9)	.7
Υπέρταση n (%)	13 (72.2)	55 (77.4)	.7
Υπερχοληστεριναιμία n (%)	8 (44.4)	41 (57.7)	.4

ΣΝ= στεφανιαία νόσος. ΠΑΝ= περιφερική αρτηρική νόσος. ΑΕΝ= αγγειακή εγκεφαλική νόσος. Μέση τιμή (σταθερή απόκλιση) για ποσοτικές παραμέτρους, n αριθμός ασθενών (%) για ποιοτικές παραμέτρους

φλεγμονή είναι σημαντική στο διαβήτη<sup>19</sup>, αναμένεται η φλεγμονή του ανευρυσματικού τοιχώματος της αορτής να είναι συννηθέστερη σε ασθενείς με ΣΔ<sup>17</sup>. Όμως δεν υπάρχουν αποδείξεις για την επίδραση του διαβήτη στη συνολική ιστική φλεγμονή και στις υποομάδες των φλεγμονωδών κυττάρων στο τοίχωμα ΑΚΑ. Ερευνήσαμε την επίδραση του ΣΔ στο βαθμό της ιστικής φλεγμονής και στις επιμέρους ομάδες φλεγμονωδών κυττάρων, σε παρασκευάσματα μεγάλων ασυμπτωματικών μη ραγέντων ΑΚΑ, τα οποία λήφθηκαν κατά τη διάρκεια ανοικτής αποκατάστασης ΑΚΑ.

## ΜΕΘΟΔΟΣ

Η Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του νοσοκομείου μας ενέκρινε την αναδρομική μελέτη του ιστορικού ασθενών για αυτή την έρευνα. Μελετήθηκαν εκατόν είκοσι έξι άρρενες και τέσσερις θήλειες Έλληνες ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε ανοικτή αποκατάσταση ανευρύσματος κοιλιακής αορτής από τον Ιούνιο του 2002 έως το Δεκέμβριο του 2007 στο Αγγειοχειρουργικό τμήμα του Αρεταίου Νοσοκομείου. Αποκλείστηκαν ασθενείς με συμπτωματικά ή ραγέντα ανευρύσματα. Η μέση διάμετρος των ΑΚΑ, όπως μετρήθηκε από την αξονική

τομογραφία ήταν 5,5cm στους άρρενες ασθενείς. Στις θήλειες ασθενείς η μέση διάμετρος ήταν 4,9cm. Με τη συγκατάθεση του χειρουργού, τμήματα ολικού πάχους από το εγγύς προσθιοπλάγιο τμήμα του ανευρύσματος είχαν δόθει για ιστολογική εξέταση σε 89 άρρενες ασθενείς, ενώ σε 27 άρρενες και σε 4 θήλειες ασθενείς δεν είχε ληφθεί ιστός για ιστολογική εξέταση. Από τα ιστολογικά δείγματα, αμέσως μετά τη λήψη τους, είχε αφαιρεθεί ο ενδοαυλικός θρόμβος και οι εξωτερικοί ιστοί είχαν εμβαπτισθεί σε ουδέτερο διάλυμα 10% formalin επί 24 ώρες και μονιμοποιηθεί σε paraffin. Για την παρούσα μελέτη, τμήματα 5μm από αυτά τα παρασκευάσματα χρώστηκαν με hematoxylin και eosin για συνήθη μικροσκοπική εξέταση. Για την ανοσοϊστοχημική μελέτη, παρασκευάσματα σε paraffin επεξεργάστηκαν με xylene, επανυδατώθηκαν με ethanol σε νερό (100%-70%) και προστέθηκε το ειδικό διάλυμα αντισωμάτων για μία ώρα σε θερμοκρασία δωματίου για τον εντοπισμό μακροφάγων (mouse monoclonal anti-human CD68, clone KP1; DakoCytomation, Hamburg, Germany) και T- λεμφοκυττάρων (polyclonal rabbit antihuman CD3; DakoCytomation). Μετά την επίδραση των αντισωμάτων, η μικροσκοπική μελέτη έγινε με τη χρησιμοποίηση υλικών ChemMate Detection Kit (LSAB, Dako Cytomation),

**Πίνακας 2. Ανάλυση με πολλαπλή λογαριθμιστική εξάρτηση Κλινικών Παραγόντων οι οποίοι συνδέονται με Ιστική Φλεγμονή Ανευρύσματος Κοιλιακής Αορτής, μεγαλύτερη της διάμεσης τιμής (n = 89)**

Κλινικός παράγων	Διαγώνιο Πηλίκο (95% διάστημα αξιοπιστίας)	P
Ηλικία	0.9 (0.9-1.06)	.7
Διαβήτης	3.8 (1.13-12.96)	.03
Διάμετρος ανευρύσματος	1.08 (0.73-1.61)	.6
Κάπνισμα		
Μη καπνιστές		
Πρώην	0.2 (0.04-1.46)	.1
Νυν	1.2 (0.29-5.38)	.7
Πακέτα τσιγάρων x έτη	1 (0.98-1.01)	.9
Υπέρταση	0.7 (0.25-2.11)	.5
Υπερχοληστεριναιμία	1.4 (0.56-3.69)	.4

σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Η εκτίμηση των ιστολογικών παρασκευασμάτων έγινε από τρεις έμπειρους παθολογοανατόμους, με ανεπηρέστη μεταξύ τους αξιολόγηση των ευρημάτων και χωρίς γνώση των κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών. Για την περιγραφή των ιστολογικών χαρακτηριστικών εφαρμόστηκαν ημιποσοτικές αναλύσεις. Ο συνολικός πληθυσμός των φλεγμονωδών κυττάρων στον έξω και μέσο χιτώνα του ΑΚΑ αξιολογήθηκε με τη συννηθισμένη χρώση με hematoxylin και eosin. Επιπλέον, οι υποομάδες των φλεγμονωδών κυττάρων προσδιορίστηκαν με τις ειδικές ανοσοϊστοχημικές χρώσεις για μακροφάγα (CD68) και T-λεμφοκύτταρα (CD3).

Ο βαθμός της φλεγμονώδους διήθησης (απουσία φλεγμονής έως σοβαρή φλεγμονή) εκτιμήθηκε σε μία κλίμακα από 0 έως 3, με το 0 να επισημαίνει μη χρώση, το 1 ασθενώς θετική, το 2 ενδιάμεσα θετική και το 3 έντονα θετική χρώση. Προσδιορίστηκε ο βαθμός της φλεγμονής από τη μέση τιμή  $\pm$  τη σταθερή απόκλιση όπως περιγράφεται σε προηγούμενη μελέτη<sup>20</sup>.

Οι κλινικές πληροφορίες λήφθηκαν από το ιστορικό των 89 ασθενών και περιλάμβαναν την ηλικία, το ιστορικό παραδοσιακών αθηροσκληρωτικών παραγόντων κινδύνου, την κλινικά εμφανή αθηροσκληρωτική νόσο: στεφανιαία νόσο (έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ασταθή στηθάγχη, επεμβάσεις επαναιμάτωσης στεφανιαίων), εγκεφαλική ισχαιμία (ισχαιμική μη καρδιογενής εγκεφαλική αποπληξία, ή παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή επεμβάσεις επαναιμάτωσης έσω καρωτίδας), περιφερική αποφρακτική αγγειακή νόσο (σταδίου II ή επεμβάσεις επαναιμάτωσης σε περιφερικές αρτηρίες), σφυρο-βραχιόνιος δείκτης < 0,9. Η νεφρική λειτουργία

εκτιμήθηκε από το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης, υπολογιζόμενης από τα επίπεδα κρεατινίνης του πλάσματος<sup>21</sup>.

#### **Αθηροσκληρωτικοί παράγοντες κινδύνου**

Αρτηριακή υπέρταση ορίστηκε η συστολική πίεση >140mmHg ή η διαστολική πίεση >90mmHg ή η χρήση οποιασδήποτε αντιυπερτασικής αγωγής.

Υπερχοληστεριναιμία ορίστηκε η συγκέντρωση: ολικής χοληστερίνης πλάσματος >200mg/dl, LDL>140mg/dl, HDL<40mg/dl ή η χρήση αντιλιπιδαιμικής αγωγής.

Σακχαρώδης διαβήτης ορίστηκε η συγκέντρωση γλυκόζης αίματος νηστείας >126mg/dl<sup>22</sup> ή η χρήση αντιδιαβητικής αγωγής.

Το ιστορικό του καπνίσματος κατηγοριοποιήθηκε βασισμένο σε προσωπική αναφορά. Οι καπνιστές χωρίστηκαν σε νυν και πρώην. Ποσοτικά το κάπνισμα υπολογίστηκε από τον αριθμό πακέτων τσιγάρων ημερησίως επί τα έτη καπνίσματος.

#### **Βιοχημική ανάλυση**

Δείγματα φλεβικού αίματος είχαν ληφθεί μετά από ολονύκτια νηστεία, από τις 8:30 πμ έως τις 9:30 πμ. Η γλυκόζη, η ολική χοληστερόλη, η LDL, η HDL, τα τριγλυκερίδια και η κρεατινίνη προσδιορίστηκαν σε αυτόματο αναλυτή RA5 (Technicon Instrument Corporation, TarryTown, NY.W USA) σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.

#### **Στατιστική ανάλυση**

Οι ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάστηκαν με τη μέση τιμή  $\pm$  σταθερή απόκλιση. Οι ποσοτικές και ποιοτικές με-

ταβλητές συγκρίθηκαν μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ΣΔ με τη χρησιμοποίηση των δοκιμασιών Student t test και Fisher's exact test. Ο έλεγχος της κατανομής των ποσοτικών μεταβλητών έγινε με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Τιμές με μη κανονική κατανομή αναλύθηκαν με τη δοκιμασία Mann-Whitney U test.

Η ανάλυση με πολλαπλή λογαριθμιστική εξάρτηση χρησιμοποιήθηκε για τη συσχέτιση ιστικής φλεγμονής του ΑΚΑ μεγαλύτερης της διάμεσης τιμής με το ΣΔ. Στην ανάλυση αυτή συμπεριελήφθησαν ήδη γνωστοί παράγοντες οι οποίοι συνδέονται με την ιστική φλεγμονή του ΑΚΑ. Οι παράγοντες αυτοί ήταν η ηλικία, η διάμετρος του ΑΚΑ, το ιστορικό καπνίσματος, η ποσοτική εκτίμηση του καπνίσματος, η υπέρταση και η υπερχοληστεριναιμία. Επειδή η συγκέντρωση της γλυκόζης αίματος νηστείας (ΓΑΝ) ήταν μεγαλύτερη στους διαβητικούς, αναλύθηκε ένα επιπλέον μοντέλο πολλαπλής λογαριθμιστικής εξάρτησης, το οποίο εκτός από την ηλικία, διάμετρο του ΑΚΑ, το ιστορικό καπνίσματος, τη ποσοτική εκτίμηση του καπνίσματος, υπέρταση και υπερχοληστεριναιμία περιείχε τη συγκέντρωση της ΓΑΝ. Ο συντελεστής συσχέτισης  $r$  του Spearman, χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη της εξάρτησης του βαθμού της ιστικής φλεγμονής του ΑΚΑ, των μακροφάγων (CD68) και των Τ-λεμφοκυττάρων (CD3) με τις συγκεντρώσεις της ΓΑΝ. Επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας (P-value) < .05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικά. Οι στατιστικές αναλύσεις έγιναν με τη χρησιμοποίηση του λογισμικού SPSS 13.0 for Windows.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Δεκαοκτώ (20.2%) από τους 89 ασθενείς στην έρευνά μας είχαν ΣΔ. Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ή χωρίς ΣΔ ήταν παραπλήσια (Πίνακας 1). Ο αριθμός πακέτων τσιγάρων ημερησίως επί τα έτη καπνίσματος ( $52.2 \pm 48.1$ ), η χοληστερόλη πλάσματος ( $214.7 \pm 42.6$  mg/dl), η HDL ( $45.1 \pm 10.7$  mg/dl), τα τριγλυκερίδια ( $150. \pm 58.6$  mg/dl), η συστολική πίεση ( $130 \pm 11.3$  mmHg), η διαστολική πίεση ( $81.2 \pm 4.8$  mmHg) και η σπειραματική διήθηση ( $80.1 \pm 21.3$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) δε διέφεραν σημαντικά σε ασθενείς με ή χωρίς ΣΔ. Η συγκέντρωση γλυκόζης αίματος νηστείας σε ασθενείς με ΣΔ ( $151.5 \pm 42.2$  mg/dl) συγκρινόμενη με ασθενείς χωρίς ΣΔ ( $104.5 \pm 11.8$  mg/dl), ήταν σημαντικά αυξημένη  $P < .0001$ . Η μέση τιμή της ιστικής φλεγμονής στον έξω και μέσο χιτώνα ΑΚΑ ήταν  $1.8 \pm 1.1$  και  $1.3 \pm 0.9$  σε ασθενείς με και χωρίς ΣΔ,  $P = .03$ . Μετά από προσαρμογή με άλλους παράγοντες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με την ιστική φλεγμονή του ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής (ηλικία, ιστορικό

καπνίσματος, διάμετρος του ανευρύσματος, αρτηριακή υπέρταση και υπερχοληστεριναιμία), οι ασθενείς με ΣΔ είχαν διαγώνιο πηλίκο (OR) 3.8 (1.14–12.96)  $P = .03$  να παρουσιάσουν ιστική φλεγμονή του ΑΚΑ μεγαλύτερη της διάμεσης τιμής, σε σύγκριση με μη διαβητικούς (Πίνακας 2). Αυτός ο συσχετισμός επηρεάστηκε από το συνυπολογισμό της συγκέντρωσης ΓΑΝ στο μοντέλο της πολλαπλής λογαριθμιστικής εξάρτησης. Το διαγώνιο πηλίκο εμφάνισης ιστικής φλεγμονής μεγαλύτερης της διάμεσης τιμής στους διαβητικούς, σε σύγκριση με μη διαβητικούς ήταν 3.6 (0.72–18.77)  $P = .1$  Επιπρόσθετα, το πλήθος των (CD68) μακροφάγων, όπως εντοπίστηκε με την ανοσοϊστοχημική χρώση, ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στους διαβητικούς σε σχέση με μη διαβητικούς ( $1.44 \pm 0.78$  vs  $0.98 \pm 0.76$ ,  $P = .02$ ). Το πλήθος των (CD3) Τ-λεμφοκυττάρων δε διέφερε σημαντικά μεταξύ διαβητικών και μη ασθενών ( $0.89 \pm 0.67$  vs  $0.66 \pm 0.65$   $P = .2$ ). Δε βρέθηκε να υπάρχει συσχέτιση της ηλικίας των ασθενών με το πλήθος των (CD3) Τ-λεμφοκυττάρων και των (CD68) μακροφάγων ( $r = -0.113$ ,  $P = .29$ ,  $r = -0.13$ ,  $P = .09$  αντίστοιχα). Διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση των επιπέδων της ΓΑΝ με τα (CD68) μακροφάγα.  $r = 0.21$ ,  $P = .044$  (Εικόνα 1), αλλά όχι με τη συνολική ιστική φλεγμονή και τα (CD3) Τ-λεμφοκύτταρα ( $r = 0.17$   $P = .1$ ;  $r = 0.051$ ,  $P = .6$  αντίστοιχα).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Με αυτή την έρευνα επιβεβαιώσαμε την υπόνοια ότι ο κίνδυνος φλεγμονής του αορτικού τοιχώματος ΑΚΑ είναι μεγαλύτερος σε διαβητικούς ασθενείς<sup>17</sup>. Επιπλέον, βρήκαμε ότι η συσχέτιση αυξημένης φλεγμονώδους ιστικής διήθησης του τοιχώματος μεγάλων ανευρυσμάτων κοιλιακής αορτής στους διαβητικούς ασθενείς ήταν ανεξάρτητη από παράγοντες που είναι ήδη γνωστοί για την επίδρασή τους στην ιστική φλεγμονή του ΑΚΑ και ότι η ιστική φλεγμονή του ΑΚΑ επηρεάζεται από τα επίπεδα της ΓΑΝ. Το πλήθος των μακροφάγων στον έξω και μέσο χιτώνα των διαβητικών ήταν μεγαλύτερο και είχε θετική συσχέτιση με τη συγκέντρωση της ΓΑΝ.

Στις βιομηχανοποιημένες Δυτικές χώρες, η συχνότητα του ΣΔ, κυρίως του τύπου 2 αυξάνει δραματικά. Ο διαβήτης επηρεάζει περίπου το 7.8% του πληθυσμού της Ευρώπης και ταλαιπωρεί το 19% των ανδρών και γυναικών ηλικίας 60 ετών και άνω. Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές είναι η κυριότερη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στους ασθενείς με ΣΔ<sup>15</sup>. Αντίθετα, οι μελέτες είναι επιδοκιμαστικές υπερ του χαμηλού επιπολασμού ΑΚΑ σε ασθενείς με διαβήτη. Παρά το γεγονός ότι όλες οι εργασίες δε συμφωνούν με αυτό το συμπέρασμα,

εντούτοις, καμία δεν έχει δείξει αύξηση του επιπολασμού<sup>24,25</sup> και διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα<sup>26</sup>. Στην έρευνά μας 18 (20.2%) από τους 89 άρρηνες ασθενείς είχαν σακχαρώδη διαβήτη και η μέση διάμετρος του ανευρύσματος ήταν 5,5cm.

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία φαίνεται να πυροδοτεί την ιστική φλεγμονή στο ΑΚΑ.

Η αθηροσκλήρωση πιθανώς δεν είναι άμεσο αίτιο ΑΚΑ, όμως σε άτομα με γενετική προδιάθεση μπορεί να αποτελέσει το έναυσμα της πρώτης φλεγμονώδους εκδήλωσης για την προσέλκυση φλεγμονωδών κυττάρων στο αορτικό τοίχωμα και να προκαλέσει την επακόλουθη αυξημένη παραγωγή από αυτά πρωτεασών, δραστικών ενώσεων οξυγόνου και άλλων μεσολαβητών<sup>10</sup>.

Η γήρανση είναι ένας από τους παράγοντες κινδύνου για το ΑΚΑ. Στο μεγαλύτερο μέρος της βιβλιογραφίας υποδηλώνεται ότι τα επίπεδα των κυκλοφορούντων προφλεγμονωδών κυτοκινών, οι οποίες παράγονται κυρίως από τα μακροφάγα αλλά και από τα T helper cell type 2 λεμφοκύτταρα είναι αυξημένα στους ηλικιωμένους<sup>11</sup>.

Το κάπνισμα είναι ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για το ΑΚΑ. Η έκθεση πειραματόζων στον καπνό τσιγάρου μετά από σχετικά μικρή επίδραση ελασάσης στο αορτικό τοίχωμα προκαλεί σημαντικά περισσότερη ιστική φλεγμονή και καταστροφή της ελαστίνης, δείχνοντας ότι το κάπνισμα μπορεί να ενεργεί σαν συνεργός παράγοντας στην ανάπτυξη ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής<sup>20</sup>. Το ενεργό κάπνισμα στον άνθρωπο σχετίζεται με μεγαλύτερη φλεγμονή στο τοίχωμα των ΑΚΑ, υποδηλώνοντας ένα οξύ και όχι αθροιστικό αποτέλεσμα<sup>12</sup>. Η επίδραση μηχανικής τάσης σε ένα ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής μπορεί να επιδεινώσει τη φλεγμονή<sup>14</sup>. Είναι ακόμα γνωστό ότι η υπερχοληστεριναιμία συμβάλλει, κυρίως με αφρώδη μακροφάγα, στη φλεγμονώδη διήθηση του έξω χιτώνα του αορτικού τοιχώματος, η οποία είναι σημαντική στη δημιουργία ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής σε ζωικά μοντέλα<sup>14,15</sup>.

Η ανεξάρτητη από όλους τους προαναφερθέντες παράγοντες συσχέτιση του βαθμού της ιστικής φλεγμονής ΑΚΑ με το διαβήτη, που βρέθηκε στην έρευνά μας, μπορεί να συνδέεται με επιπρόσθετη μετανάστευση μονοκυττάρων διαμέσου του ενδοθηλίου, γεγονός συνδεδεμένο με το διαβήτη. Διαπιστώσαμε ότι αυτοί οι συσχετισμοί επηρεάζονται από τα επίπεδα ΓΑΝ και ότι τα επίπεδα ΓΑΝ συνδέονται με το πλήθος των μακροφάγων, αλλά όχι με τη συνολική ιστική φλεγμονή και το πλήθος των T-λεμφοκυττάρων. Αν και οι μετρήσεις της γλυκόζης αίματος πριν το πρωινό και το μεσημεριανό γεύμα δείχνουν το μεγαλύτερο ποσοστό των υπογλυκαιμικών καταγραφών σε ασθενείς με τύπου 2 διαβήτη<sup>26</sup>, μικρής

διάρκειας χαμηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης δε θα πρέπει να αναμένεται να ελαττώσουν τον ήδη αυξημένο αριθμό των μονοκυττάρων τα οποία μετανάστευσαν στον υπενδοθηλιακό χώρο και διαφοροποιήθηκαν σε μακροφάγα κατά τη διάρκεια προηγούμενης μετά από γεύμα έκθεσης του ενδοθηλίου σε αυξημένες συγκεντρώσεις γλυκόζης. Μία πειραματική μελέτη σε ανθρώπινο αγγειακό ιστό έδειξε ότι μικρής διάρκειας υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης αύξησε τον αριθμό των μονοκυττάρων που μετανάστευσαν δια μέσου του ενδοθηλίου κατά 70%, καθώς και τον αριθμό των μονοκυττάρων τα οποία διαφοροποιήθηκαν σε μακροφάγα κατά 28%. Επίσης, αύξησε σχεδόν κατά 2,5 φορές τον αριθμό των T-λεμφοκυττάρων τα οποία μετανάστευσαν δια μέσου του ενδοθηλίου, καθώς επίσης και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, σε σύγκριση με την κυτταρική μετανάστευση και διαφοροποίηση κατά την έκθεση του ενδοθηλίου σε χαμηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης<sup>27</sup>. Επιπρόσθετα, μια πρόσφατη εργασία έδειξε ότι συχνά επαναλαμβανόμενες αυξομειώσεις των συγκεντρώσεων γλυκόζης σε ζώα πειραματόζωα είχαν περισσότερο βλαπτικά αποτελέσματα στην επίδραση μονοκυττάρων-αορτικών ενδοθηλιακών κυττάρων από τη σταθερή υπεργλυκαιμία<sup>28</sup>. Η εκτίμηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), που αντανακλά το μέσο επίπεδο έκθεσης του αγγειακού τοιχώματος στη γλυκόζη, θα μπορούσε να είναι πιο αποκαλυπτική, όμως ο έλεγχός της δε συμπεριλαμβανόταν στους φακέλους των ασθενών μας. Μεταβολές στο ενδοθήλιο που συνδέονται με το διαβήτη και προκαλούν τη δυσλειτουργία του περιλαμβάνουν την αυξημένη παραγωγή και τα υψηλότερα επίπεδα στο πλάσμα αγγειοσυσπαστικών ουσιών, όπως της αγγειοτενσίνης II, ενδοθηλίνης-1, την αύξηση των συγκολλητικών μορίων και τη συνοδό μεγαλύτερη συγκόλληση αιμοπεταλίων και μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο, την ελαττωμένη απέκκριση νιτρικού οξειδίου (NO) και ανταπόκριση στο NO. Η παραγωγή από το ενδοθήλιο συγκολλητικών μορίων αυξάνεται με την έκθεσή του στην υπερχοληστεριναιμία, στην αυξημένη συγκέντρωση στο πλάσμα υπερτασικών αγγειοσυσπαστικών και προφλεγμονωδών κυτοκινών οι οποίες προέρχονται από το λιπώδη ιστό και διευκολύνει την προσκόλληση, τη μετανάστευση λευκοκυττάρων και την εξαγγείωση<sup>19</sup>. Η αγγειακή φλεγμονή επίσης εντείνεται από τα τελικά προϊόντα της μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης (ΤΠΓ), η οποία οδηγεί στην παραγωγή δραστικών προϊόντων οξυγόνου και προάγει τη σύνθεση ενδοθηλιακών συγκολλητικών μορίων και κυτοκινών. Τα ΤΠΓ έχουν χημειοτακτική δράση στα ανθρώπινα μονοκύτταρα σε περιβάλλον εντός και εκτός ζώντος οργανισμού και στον υπενδοθηλιακό χώρο προκαλούν

τη μετανάστευση μονοκυττάρων δια του ενδοθηλίου<sup>29</sup>. Ομως υποδοχείς ΤΠΓ επίσης έχουν εμπλακεί στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, μετανάστευση και διήθηση Τ-λεμφοκυττάρων<sup>30</sup>.

Πολλά αποδεικτικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι φλεγμονώδεις αποκρίσεις του έξω και μέσου χιτώνα ΑΚΑ δε μπορεί να θεωρηθούν απλά ως δείκτες κάποιας παθολογικής κατάστασης που βρίσκεται σε εξέλιξη. Χωρίς αμφιβολία πιστεύεται ότι αντιδράσεις του έξω χιτώνα επηρεάζουν άμεσα ή έμμεσα τη βιολογία ολόκληρου του αορτικού τοιχώματος και είναι άμεσα συνδεδεμένες με το βαθμό αύξησης και το μέγεθος του ανευρύσματος<sup>31</sup>. Στους ασθενείς μας με ασυμπτωματικό ΑΚΑ και παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών, η ιστική φλεγμονή και ιδιαίτερα η διήθηση με μακροφάγα ήταν μεγαλύτερη στους διαβητικούς ασθενείς. Όμως, ο ρόλος της αυξημένης διήθησης με μακροφάγα είναι άγνωστος στη φυσική ιστορία αρκετά μεγάλων (μέση διάμετρος 5,5cm) ΑΚΑ σε διαβητικούς ασθενείς, για να απαιτείται η χειρουργική τους αποκατάσταση. Μπορεί να έχει κάποιο ευεργετικό αποτέλεσμα στη σταθερότητα του ΑΚΑ στους διαβητικούς. Τα μακροφάγα είναι γνωστά για τη φαινοτυπική τους ετερογένεια και τις διαφορετικές δραστηριότητες στις οποίες εμπλέκονται. Πολλές από αυτές τις δραστηριότητες εμφανίζονται να έχουν αντίθετα αποτελέσματα: προφλεγμονώδεις έναντι αντιφλεγμονωδών αντιδράσεων, ανοσοποιητικές αντιδράσεις έναντι ανοσίας, δραστηριότητες καταστροφής ιστών και ιστικής αποκατάστασης<sup>32</sup>. Η βιοχημική μετατροπή των πληροφοριών από τα γονίδια και σύνθεση μακρομοριακών ουσιών θέτει όλα τα ανοσοποιητικά κύτταρα σε μεγάλες ενεργειακές απαιτήσεις. Η γλυκόζη εύκολα χρησιμοποιείται από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος για την παραγωγή ενέργειας και τη βιοσύνθεση πρόδρομων ουσιών. Όμως, το μέγεθος αυτών των ενεργειακών απαιτήσεων και το πως αυτές ικανοποιούνται μπορεί να διαφέρει μεταξύ των ανοσοποιητικών κυττάρων, αν είναι κύτταρα που πολλαπλασιάζονται όπως τα Τ-λεμφοκύτταρα ή εκκριτικά κύτταρα όπως τα μακροφάγα<sup>33</sup>. Υποομάδα των μακροφάγων προερχόμενα από διηθηθέντα μονοκύτταρα στο μικροπεριβάλλον του τοιχώματος ΑΚΑ στους διαβητικούς, με συνθήκες συγκεκριμένης συγκέντρωσης γλυκόζης και σε καθορισμένη χρονική περίοδο, θα μπορούσε να υφίσταται προοδευτικές αλλαγές των λειτουργικών τους δραστηριοτήτων, σε ανταπόκριση ρυθμιστικών μηχανισμών και να προκαλεί αλλαγές προς τις ευεργετικές τους ιδιότητες,

με την έκκριση της ανοσορρυθμιστικής κυτοκίνης IL-10 για τον έλεγχο της τοπικής ανοσοποιητικής απόκρισης<sup>34</sup>, επειδή κάποια από τα προστατευτικά αποτελέσματα<sup>33</sup> της IL-10 μπορεί να συμβαίνουν μέσα στο αγγειακό τοίχωμα<sup>35</sup> ή στην αύξηση της σύνθεσης του κολλαγόνου και στην ελάττωση της πρωτεόλυσης<sup>17,24,30</sup>. Σε αυτά τα πλαίσια, περαιτέρω μελέτες αναγνώρισης υποομάδων μακροφάγων στα ΑΚΑ διαβητικών από πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης και από το λειτουργικό τους φαινότυπο θα μπορούσαν να κάνουν δυνατή την ανάπτυξη νέων μεθόδων ελέγχου και διευκρίνισης ενδογενών μηχανισμών αντίστασης στη δυσμενή εξέλιξη του ΑΚΑ.

## ABSTRACT

### The influence of diabetes on degree of abdominal aortic aneurysm tissue inflammation

Arapoglou V.<sup>1</sup>, Kondi-Pafiti A.<sup>2</sup>, Carvounis E.<sup>2</sup>, Frangou-Plemenou M.<sup>2</sup>, Kotsis T.<sup>1</sup>, Kallinis A.<sup>1</sup>, Vasilopoulos J.<sup>1</sup>, Katsenis K.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Vascular Surgical Unit, <sup>2</sup>nd Surgical Department, Aretaieion Hospital, Medical School, University of Athens, Greece.

<sup>2</sup>Pathology Laboratory, Aretaieion Hospital, Medical School, University of Athens, Greece.

**Abdominal aortic aneurysm (AAA) progression and disease resistance are related to transmural degenerative processes and an inflammatory infiltration (INF). Diabetes is associated with low prevalence, growth and rupture rate of AAA. We sought to characterize INF in established AAA (INFAAA), in diabetics. From 89 male patients aged 52-83 years, aneurysm specimens obtained at open asymptomatic not ruptured AAA repair, were graded for INF and immunostained using antibodies against T-lymphocytes (CD3) and macrophages (CD68). Diabetic had an odds ratio (OR) 3.8, 95% confidence interval (1.14-12.96) P = .03, of experiencing above median INFAAA. These associations were affected by fasting blood glucose levels (FBG). OR 3.6 (0.72-18.77) P = .1. Macrophage subpopulations higher in diabetics  $1.44 \pm 0.78$  vs  $0.98 \pm 0.76$  P = .02, were correlated with FBG  $r = 0.21$ , P = .044. AAAs in diabetics are associated with higher INF. Macrophage**

### **densities are correlated with FBG.**

**Key Words:** *Abdominal aortic aneurysm, inflammation, diabetes.*

### **Διεύθυνση Αλληλογραφίας**

B. Αράπογλου  
Αγγειοχειρουργικό Τμήμα Β΄ Χειρουργικής Κλινικής  
Πανεπιστημίου Αθηνών  
Λεωφ. Βασ. Σοφίας 76, 12158, Αθήνα  
E-mail: arapoglu@aretaieio.uoa.gr  
Τηλ. 210 7286152 – 6976798535

### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- Choke E, G. Cockerill G, Wilson W.R, S. Sayed S, Dawson J, I Loftus I, Thompson M.M. A review of biological factors implicated in abdominal aortic aneurysm rupture. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30:227-244.
- Curci JA, Thompson RW. Adaptive cellular immunity in aortic aneurysms: cause, consequence or context? *J Clin Invest*. 2004; 114:168-171.
- Davies M.J. Aortic aneurysm formation lessons from human studies and experimental models, *Circulation* 1998; 98:193-195.
- Lindholt S, Shi GP. Chronic Inflammation, Immune Response, and Infection in Abdominal Aortic Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surgery* 2006; 31:453-463.
- Sho E, Sho M, Nanjo H, Kawamura K, Masuda H, Dalma RL. Comparison of cell-type-specific vs transmural aortic gene expression in experimental aneurysms. *J Vasc Surg* 2005; 41:844-852.
- Brady AR, Fowkes FG, Thompson SG, Powell JT. Aortic aneurysm diameter and risk of cardiovascular mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:1203-1207.
- Schouten O, Kok NF, Hoedt MT, van Laanen JH, Poldermans D. The influence of aneurysm size on perioperative cardiac outcome in elective open infrarenal aortic aneurysm repair *J Vasc Surg* 2006; 44:435-441.
- Marian AJ. On genetics, inflammation and abdominal aortic aneurysm. Can single nucleotide polymorphisms predict the outcome? *Circulation*. 2001; 103:2222-2224.
- Eriksson P, Jormsjo-Pettersson S, Brady A, Deguchi H, Hamsten A, Powell J. Genotype-phenotype relationships in an investigation of the role of proteases in abdominal aortic aneurysm expansion. *Br J Surg*. 2005; 92:1372-1376.
- Shimizu K, Mitchell RN, Libby P. Inflammation and cellular immune responses in abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26:987-994.
- Plackett TP, Boehmer ED, Faunce DE, Kovacs EJ. Aging and innate immune cells. *J Leukoc Biol*. 2004; 76:291-299.
- Rasmussen TE, Hallett JW, Tazelaar HD et al. Human leukocyte antigen class II immune response genes, female gender and cigarette smoking as risk and modulating factors in abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2002; 35:988-993.
- Freestone T, Turner RJ, Higman DJ, Lever MJ, Powell JT. Hypercholesterolemia and adventitial inflammation on the development of aortic aneurysm in rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17:10-7.
- McCormick ML, Gavrilu D, Weintraub NL. Role of oxidative stress in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27:461-469.
- Uemura S, Matsushita H, Li W, Glassford AJ, Asagami T, Lee KH, Harrison DG, Tsao PS. Diabetes mellitus enhances vascular matrix metalloproteinase. Activity role of oxidative stress. *Circ Res*. 2001; 88:1291-1298.
- Rensing KL, Twickler TB. Abdominal aorta aneurysm: an exceptional expression of atherosclerotic disease in type II diabetes. *Eur Heart J*. 2008; 29:581-582.
- Norman PE, Davis TM, Le MT, Golledge J. Matrix biology of abdominal aortic aneurysms in diabetes: Mechanisms underlying the negative association. *Connect Tissue Res* 2007; 48:125-131.
- McPhee JT, Hill JS, Eslami MH. The impact of gender on presentation, therapy and mortality of abdominal aortic aneurysm in the United States, 2001-2004. *J Vasc Surg*. 2007; 45:891-899.
- Haertge MM, Unger T, Kintscher U. The endothelium and vascular inflammation in diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2007; 4:84-88.
- Bergoeing MP, Arif B, Hackmann AE et al. Cigarette smoking increases aortic dilatation without affecting matrix metalloproteinase-9 and -12 expression in a modified mouse model of aneurysm formation. *J Vasc Surg* 2007; 45:1217-1227.
- National Kidney Foundation, K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification, *Am J Kidney Dis*. 2002; 39:1-266.
- Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29:43-48.
- Weiss J.S., Sumpio BE. Review of Prevalence and Outcome of Vascular Disease in Patients with Diabetes Mellitus : *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006; 31:143-50.
- Golledge J, Karan M, Moran CS, Muller J, Clancy P, Dear AE, Norman PE. Reduced expansion rate of abdominal aortic aneurysms in patients with diabetes may be related to aberrant monocyte-matrix interactions. *European Heart Journal* 2008; 29:665-672.
- Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Hye RJ, Makaroun MS, Barone GW, Bandyk D, Moneta GL, Makhoul RG. The aneurysm detection and management study screening program: validation cohort and final results. Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. *Arch Intern Med* 2000; 160:1425-1430.
- Harris MI. Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:979-82.
- Gappa-Fahlenkamp H, Shukla AS. The effect of short-term, high glucose concentration on endothelial cells and leukocytes in a 3D in vitro human vascular tissue model. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2009; 45:234-242.
- Azuma K, Kawamori R, Toyofuku Y, Kitahara Y, Sato F, Shimizu T, Miura K, Mine T, Tanaka Y, Mitsumata M,



- Watada H. Repetitive Fluctuations in Blood Glucose Enhance Monocyte Adhesion to the Endothelium of Rat Thoracic Aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:2275-2280
29. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced Glycation End Products Sparking the Development of Diabetic Vascular Injury. *Circulation*. 2006; 114:597-605.
30. Ramasamy R, Yan SF, Herold K, Clynes R, Schmidt AM. Receptor for advanced glycation end products: fundamental roles in the inflammatory response: winding the way to the pathogenesis of endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1126:7-13.
31. Michel JB, Thaumat O, Houard X, Meilhac O, Caligiuri G, Nicoletti A. Topological Determinants and Consequences of Adventitial Responses to Arterial Wall Injury. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2007; 27:1259-1268.
32. Stout DR and Suttles J. Functional plasticity of macrophages: reversible adaptation to changing microenvironments *Journal of Leukocyte Biology*. 2004; 76:509-513.
33. Calder PC, Dimitriadis G, Newsholme P. Glucose metabolism in lymphoid and inflammatory cells and tissues. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007; 10:531-40.
34. Shechter R, London A, Varol C, Raposo C, Cusimano M, Yovel G, Rolls A, Mack M, Pluchino S, Martino G, Jung S, Schwartz M. Infiltrating blood-derived macrophages are vital cells playing an anti-inflammatory role in recovery from spinal cord injury in mice. *M PLoS Med*. 2009; 6 e1000113. Epub 2009 Jul.
35. Didion SP, Kinzenbaw DA, Schrader LI, Chu Y, Faraci FM. Endogenous Interleukin-10 Inhibits Angiotensin II-Induced Vascular Dysfunction. *Hypertension*. 2009; Jul 20. Epub ahead of print.



Γαλάνης Δημήτριος  
(1979-1966)  
«Καράβι και βάρκα»,  
1949, 3,3x5,7 εκ.  
ΞΥΛΟΓΡΑΦΙΑ