

Λειτουργικότητα αριστεράς κοιλίας επί μικρολευκωματινουρίας στον NIDDM

Περίληψη

Α. Μελιδώνης¹
Σ. Ηρακλιανού¹
Ο. Βράνου¹
Δ. Μπελτέκος²
Στ. Φούσας²

Η ΜΛΟ θεωρείται προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακής νόσου στον NIDDM. Με τη μελέτη μας διερευνήσαμε τη σχέση ΜΛΟ και παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο και κυρίως την επίδραση της ΜΛΟ στη λειτουργικότητα της αρ. κοιλίας (με εξουδετερωμένη συμμετοχή της αρτ. πίεσης στην τυχόν δυσλειτουργία της αρ. κοιλίας). Μελετήθηκαν 2 ομάδες διαβητικών: ομάδα Α με ΜΛΟ και ομάδα Β χωρίς ΜΛΟ. Και οι 2 ομάδες ήταν συγκρίσιμες ως προς το ΒΜΙ, HbA_{1c}, A1C και την αρτ. πίεση. Ελέγχθησαν ως προς το λιπιδαιμικό profile και το ινωδογόνο ενώ σε όλους έγινε υπερηχογραφικός έλεγχος καρδιάς. Διαπιστώθηκε ότι η ομάδα Α παρουσίαζε αυξημένη χοληστερόλη (230 ± 20 vs 199 ± 30 , $p < 0,01$), τριγλυκερίδια (170 ± 50 vs 150 ± 20 , $p < 0,01$), ινωδογόνο ($4,9 \pm 0,4$ vs $4,1 \pm 0,5$, $p < 0,01$) και μειωμένη HDL ($35,5 \pm 1$ vs $44,5 \pm 3,5$, $p < 0,01$). Υπερηχογραφικά η ομάδα Α δεν παρουσίαζε ισχυρές διαφορές από την ομάδα Β αναφορικά με το μέγεθος της αριστεράς κοιλίας, ενώ υπήρχαν ισχυρές διαφορές στη διάμετρο της αορτικής ρίζας ($31,5$ mm vs $24,6$ mm, $p < 0,05$) και κλάσμα Ε/Α. Στους διαβητικούς με ΜΛΟ υπάρχουν διαταραχές στη διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας, εύρημα που υποδηλώνει αρχόμενη καρδιαγγειακή πάθηση.

Η μικρολευκωματινουρία (ΜΛΟ) περιεγράφη πριν 30 χρόνια από τον Harry Keen¹ και από το 1982 τεκμηριώθηκε ότι η εμφάνισή της έχει σημαντική αξία στην φυσική εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας^{2,4,5}. Η ΜΛΟ είναι σπειραματικής προέλευσης. Αυτό επιβεβαιώνεται από τη φυσιολογική απέκκριση της β2 μικροσφαιρίνης που είναι ευαίσθητος δείκτης της επαναροφητικής ικανότητας του σωληναρίου².

ΜΛΟ χαρακτηρίζεται η αποβολή λευκωματίνης από 25-30 mg/24h (κατώτερο όριο) έως 250-300 mg/24h (ανώτερο όριο)².

Επηρεάζεται από την έντονη άσκηση⁶, υπερβολική πρόσληψη λευκώματος, λοίμωξη, εγκυμοσύνη και υπερβολική λήψη υγρών⁷.

Εμφανίζεται στο 20% των IDDM διαβητικών μετά 15-20 χρόνια από την έναρξη της νόσου⁸. Στους διαβητικούς NIDDM ανιχνεύεται ΜΛΟ στο 20-30% των ασθενών. Φαίνεται να μην

¹ Διαβητολογικό Ιατρείο
² Καρδιολογική Κλινική
Τζάνιο Νοσοκομείο
Πειραιώς

έχει σχέση με τη διάρκεια του Σ.Δ. Αλεξαντίας συσχετίζεται με τις τιμές της αρτηριακής πίεσης, την παχυσαρκία, τα όσινα έλκη, την καλή ρύθμιση του Σ.Δ., την περιβατική αμφιβληστροειδοπάθεια και τη στεφανιαία νόσο^{9,10}.

Οι διαβητικοί NIDDM με ΜΛΟ έχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακό νόσημα με ποσοστό 28% έναντι αυτών που δεν έχουν ΜΛΟ (4%)¹¹.

Μετά από 10 έτη παρακολούθησης διαβητικών NIDDM το 68% αυτών που έχουν ΜΛΟ πέθαναν και αξιοσημείωτο είναι ότι το 58% αυτών πέθανε από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ΑΕΕ και μόνο το 7% πέθανε λόγω τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας¹².

Καταδεικνύεται ότι η ΜΛΟ είναι σημαντικό δείκτης της καρδιαγγειακής νόσου στους NIDDM. Στους διαβητικούς με ΜΛΟ η παρουσία αυξημένων χοληστερόλης, αυξημένων τριγλυκεριδίων, αυξημένης LDL, αυξημένης Α.Π., διαταραχής ινωδολυτικής λειτουργίας και αυξημένου ινωδογόνου είναι σφαιρεί παράγοντες ανάπτυξης της στεφανιαίας νόσου.

Εξάλλου η παρουσία αυξημένων επιπέδων παράγοντος von Willebrand και σιαλικού οξέος, καθώς και μειωμένων επιπέδων ΗSPG (heparan sulfate proteoglycan) υποδεικνύουν την ύπαρξη βλάβης των ενδοθηλίων στη ΜΛΟ¹³.

Έτσι ο Deckerl και συν. (υπόθεση Steno)¹⁴, υποθέτουν ότι υπάρχει κοινός καθογενετικός μηχανισμός εξ αιτίας της ομοιότητας των δομικών και λειτουργικών διαταραχών που παρουσιάζονται τόσο στα σπειράματα όσο και στα μεγάλα αγγεία των ασθενών με λευκοματουρία. Παράλληλα γενετικοί παράγοντες μπορούν να εξηγήσουν τη σχέση ΜΛΟ και αγγειακής νόσου όπως π.χ. η διαταραχή στο σύστημα ανταλλαγής Na/Li που ελέγχεται κληρονομικά¹⁵, ο πολυμορφισμός του ACE¹⁶.

Σε μερικές μελέτες εξ άλλου φαίνεται η ΜΛΟ να σχετίζεται με υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, ενώ σε άλλες με δυσλειτουργία της αριστεράς. Η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας είναι πλέον γνωστός παράγων κινδύνου για καρδιακά συμβλήματα.

Σκοπός: Η δική μας μελέτη αποσκοπεί να ελέγξει τη σχέση ΜΛΟ, χωρίς τη συμμετοχή αυξημένης Α.Π. και παραγόντων κινδύνου για Σ.Ν. και κυρίως την επίδραση της ΜΛΟ στην λειτουργικότητα της αρ. κοιλίας.

Υλικό - Μέθοδος

Ελέγχθηκαν δύο ομάδες NIDDM ασθενών. Η ομάδα Α (28 ασθενείς) με σταθερή ΜΛΟ (μέσος όρος λευκόματος ούρων 24h: 130,4 mg) και η ομάδα Β (22 ασθενείς) χωρίς λευκοματουρία (λευκόμα ούρων 24h: <20 mg). Ο προσδιορισμός του λευκόματος πτι ούρι έγινε με ραδιοαυτολογική μέθοδο (RIA).

Οι δύο ομάδες ήταν συγκρίσιμες ως προς το BMI ($25 \pm 2,3$) την HbA_{1c} ($8,5 \pm 0,5$) και την αρτ. πίεση (συστολική $132 \pm 7,2$ vs 130 ± 6 και διαστολική 90 ± 5 vs 91 ± 7). Αποκλείσαμε από την μελέτη τους υπερτασικούς, τους καπνιστές, τους πάσχοντες από καρδιαγγειακά νοσήματα και τους λαμβάνοντες αντιλιπιδαιμική αγωγή. Οι δύο ομάδες ελέγχθηκαν: 1) για παράγοντες κινδύνου στο Σ.Δ. δηλαδή χοληστερίνη, τριγλυκερίδια, HDL, LDL, ινωδογόνο, Apo A και Apo B και 2) υπερηχογραφικά για τη μελέτη των καρδιακών κοιλιοτήτων και την εκτίμηση της συστολικής καρδιακής λειτουργίας. Η επιλογή των υπό εξέταση ασθενών ήταν τέτοια ώστε η αναλογία ανδρών γυναικών, η μέση διάρκεια διαβήτη, η μέση ηλικία και το ποσοστό μακροαγγειοπάθειας να είναι συγκρίσιμα. Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με τη μέθοδο Student's test ενώ όλες οι τιμές στο κείμενο και στους πίνακες εκφράζονται με το μέσο όρο και σταθερά απόκλιση.

Αποτελέσματα

Εκ των παραγόντων κινδύνου βρέθηκαν στην ομάδα Α αυξημένα με στατιστικά σημαντική ισχύ η χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια και το ινωδογόνο και μειωμένη η HDL (Πίν. 1). Κατά

Πίνακας 1

	Ομάς Α	Ομάς Β
Χοληστερίνη	230 ± 20	$199 \pm 30^*$
Τριγλυκερίδια	170 ± 50	150 ± 40
HDL	$35,5 \pm 1$	$44,5 \pm 3,5^*$
LDL	159 ± 5	$124 \pm 4^*$
Ινωδογόνο	$4,9 \pm 0,4$	$4,1 \pm 0,2^*$
Apo A	141 ± 7	166 ± 6
Apo B	179 ± 4	165 ± 5

* p < 0,01

τον υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο και στις δύο ομάδες δεν ευρέθη υπερτροφία τοιχωμάτων, το κλάσμα εξώθησης ήταν φυσιολογικό (>50%), οι διαστάσεις του αριστερού κόλπου, το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και η τελοδιαστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων (Πίν. 2).

Η τελοδιαστολική διάμετρος αρ. κοιλίας στην ομάδα Α βρέθηκε 1,3 mm μεγαλύτερη από την ομάδα ελέγχου χωρίς όμως στατιστικά σημαντική ισχύ. Η διάμετρος της αορτικής ρίζας βρέθηκε μεγαλύτερη με στατιστικά σημαντική ισχύ στην ομάδα των διαβητικών με ΜΛΟ μέσα όμως στα φυσιολογικά όρια. Αξιοσημείωτο είναι ότι κατά την μελέτη της διαμετροειδικής ροής με Doppler η κοιλιακή συνιστώσα ήταν αυξημένη στους ασθενείς της ομάδας Α (κλάσμα Ε/Α μειωμένο) με στατιστικά σημαντική ισχύ. Αναλυτικά στην ομάδα Α το κλάσμα Ε/Α ήταν 0,77 και στην ομάδα Β 1,23. Η διαταραχή αυτή είναι ενδεικτική πρώιμης διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας.

Συζήτηση

Πολλές αναδρομικές και προοπτικές μελέτες σε NIDDM έχουν δείξει ότι η ΜΛΟ δεν είναι μόνο προγνωστικός παράγοντας για λευκιματουρία και προοδευτική εξελισσόμενη διαβητική νεφροπάθεια^{1,3,5,9} αλλά επίσης προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο^{6-9,11}. Μέχρι και 4-7 φορές μεγαλύτερη θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο παρουσιάζουν οι διαβητικοί με ΜΛΟ^{11,24} συγκριτικά με αυτούς χωρίς ΜΛΟ. Ενώ η ΜΛΟ θεωρείται επίσης πολύ ισχυρότερα σχετιζόμενη με αιφνίδιο θάνατο από καρδιαγγειακή νόσο από την διαβητική νεφροπάθεια τελικού σταδίου⁷.

Πίνακας 2

	Ομάδα Α	Ομάδα Β
Διαστολική αορτή ρίζας	31,5 mm	24,6 mm**
Διαστολική αορτή κοιλίας	34,34 mm	34,25 mm
Τελοδ/κή δ. Α.Κ.	48,5 mm	47,8 mm
Τελοσ/κή δ. Α.Κ.	30 mm	31,6 mm**
Κ.Ε.	>50%	>50%
Ε/Α	0,77	1,23*
Πάχ. μεσοκοιλ. διαστ.	9,7	8,9

* p < 0,001, ** p < 0,05

Γι' αυτόν τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μακροαγγειοπαθητικής νόσου σε NIDDM με ΜΛΟ ενοχοποιούνται κυρίως η αυξημένη αρτηριακή πίεση, η δυσλιπιδαιμία και αιμοστατικές ανωμαλίες (κυρίως αύξηση του ινωδογόνου)^{1,2,8,13}.

Στην μελέτη μας πραγματικά διαπιστώνουμε και εμείς αξιοσημείωτα αυξημένα τα επίπεδα χοληστερίνης, LDL και τριγλυκεριδίων και μειωμένα τα επίπεδα HDL στην ομάδα της ΜΛΟ που είναι απόλυτα συγκρίσιμη ως προς τους άλλους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου με την ομάδα χωρίς ΜΛΟ. Οι παθοφ/κοί μηχανισμοί που οδηγούν σε λιπιδαιμικές διαταραχές στην ΜΛΟ δεν είναι προς το παρόν σαφείς. Φαίνεται μάλλον ότι η ΜΛΟ πιθανόν αντανακλά μια γενικότερη αγγειακή βλάβη¹⁴ η οποία μπορεί να οδηγεί σε άθροιση των αθηρωγόνων λιπιδικών μορίων στο αρτηριακό τοίχωμα και σε ευόδωση επομένως της αθηρωγένεσης. Διαπιστώσαμε επίσης και αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου (γνωστού πλέον παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο) στην ομάδα της ΜΛΟ. Η θετική συσχέτιση ινωδογόνου και ΜΛΟ αναφέρεται σε πολλές μελέτες όπου σε σχέση με τις αιμοστατικές και ινωδολυτικές διαταραχές επί ΜΛΟ διαπιστώνεται ισχυρή θετική συσχέτιση της ΜΛΟ με τον παράγοντα VII, την πρωτεΐνη C και τον παράγοντα von Willebrand^{2,15,25}. Σχετικά με τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας επί ΜΛΟ υπάρχουν μελέτες που τεκμηριώνουν κατ' αρχήν τη θετική συσχέτιση μεταξύ ΜΛΟ και μάζας της αριστεράς κοιλίας (υπερτροφία αριστεράς κοιλίας)^{22,26,27}. Στις μελέτες αυτές και στην πολυπαραγοντική ανάλυση που έγινε διαπιστώθηκε ότι η θετική συσχέτιση μεταξύ ΜΛΟ και μάζας αριστεράς κοιλίας βασιζόταν κυρίως στην εξαιρετικά θετική σχέση (όπως στην μελέτη των Erasola και συν.²⁴) μεταξύ αρτηριακής πίεσης (και συστολικής με r = 0,5 και p < 0,001 και διαστολικής με r = 0,53 και p < 0,001) και μάζας αριστεράς κοιλίας όπως επίσης και στην θετική συσχέτιση μεταξύ ενδονεφρικής πίεσης και μάζας αρ. κοιλίας²⁷. Και η ενδονεφρική πίεση και η αρτηριακή πίεση ελέγχονται ως γνωστόν, σε υψηλότερα επίπεδα στην ΜΛΟ. Στη μελέτη μας δεν διαπιστώθηκε υπερτροφία και αύξηση των διαστάσεων της αριστεράς κοιλίας στην ομάδα της ΜΛΟ. Αυτό πρέπει να αποδοθεί στο γεγονός ότι η ομάδα της ΜΛΟ δεν διέφερε της ομάδας Β (control) όσον αφορά τα επίπεδα της αρτ. πίεσης (συστολικής και διαστολικής). Το μειωμένο όμως κλάσμα Ε/Α στην

ομάδα της ΜΑΟ υποδεικνύει έμμεσα διαταραχή της διαστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας (αυξημένη κοιλιακή συνιστώσα στην ομάδα της ΜΑΟ), κήρημα που υποδηλώνει αρχόμενη καρδιαγγειακή πάθηση²¹. Έχει διαπιστωθεί ότι οι διαβητικοί ακόμη και χωρίς κλινική ένδειξη καρδιακής νόσου μπορεί να έχουν επηρεασμένη τη διαστολική λειτουργία της καρδιάς όπως φαίνεται από την ανάλυση της διαμετροσειδούς ροής με το Doppler^{21,22}. Η δυσλειτουργία αυτή της αρ. κοιλίας πιθανόν να σχετίζεται με ανώμαλη τοποθέτηση γλυκοπρωτεϊνών και κολλαγόνου¹⁸ με συνύπαιξη υπέρτασης καθώς και με μεταβολικές παρεκτροπές (γλυκόζης και λιπαρών οξέων)^{19,20}, ενώ στην μελέτη των Schmitz και συν.¹² αναφέρεται ότι η διαστολική δυσλειτουργία της αρ. κοιλίας ίσως να οφείλεται στην συνυπάρχουσα υπέρταση και αθηρωμάτωση (μακροαγγειοπάθεια). Στην διαστολική δυσλειτουργία της αρ. κοιλίας επί διαβήτου έχουν επίσης διαπιστωθεί ανωμαλίες των μικρών αγγείων της καρδιάς (μικροαγγειοπάθειες), πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών, διάμεση ίνωση, κυτταρόλυση των μυϊκών κυττάρων της καρδιάς¹⁷. Οι αλλοιώσεις αυτές της μικροκυκλοφορίας έχουν ενοχοποιηθεί κατά βάση για τη δημιουργία και εμφάνιση διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας^{18,19} (αύξηση των διαστάσεων της καρδιάς, διαστολική και συστολική δυσλειτουργία). Οι διαταραχές διαστολικής λειτουργίας της αρ. κοιλίας επί ΜΑΟ όπως διαπιστώθηκαν στη μελέτη μας θα πρέπει έτσι να αποδοθούν στις συνυπάρχουσες λιπιδαιμικές και ενδοδομικές διαταραχές και όπως φάνηκε στη μελέτη μας είναι σαφείς στην ΜΑΟ και ενοχοποιούνται - όπως αναλύθηκε προγενέστερα - στη δημιουργία αγγειοπάθειας και δημιουργίας διαστολικής δυσλειτουργίας.

Summary

Melidonis A, Iraklianton S, Brunou O, Beltekos D, Fousas St. Left ventricle function in NIDDM patients with microalbuminuria. *Hellen Diabetol Chron* 1997; 2: 179-183.

Microalbuminuria (MAU) is considered a risk factor for the development of cardiovascular disease in patients with NIDDM. In our study we examined the relation between MAU and risk factors for coronary artery disease and especially the effect of MAU on the function of left ventricle (L.V.) (patients suffering from arterial hypertension were excluded). The study compr-

sed patients with NIDDM which were categorized in two groups (A and B) according to the presence or not of MAU respectively. The two groups were comparable according to BMI and levels of HbA_{1c}. We also examined their lipidemic profile, serum levels of fibrinogen and all of them underwent Doppler echocardiography. We found that group A had higher serum levels of total cholesterol (230 ± 20 mg/dl vs 199 ± 30 mg/dl, $p < 0.01$), serum levels of triglycerides (170 ± 50 mg/dl vs 150 ± 40 mg/dl, $p < 0.01$), serum levels of fibrinogen (4.9 ± 0.4 gr/dl vs 4.1 ± 0.5 , $p < 0.01$) and lower serum levels of HDL (35.5 ± 1 mg/dl vs 44.5 ± 3.5 mg/dl, $p < 0.01$). L.V. dimensions were comparable in both groups according to ultrasound examination of the heart. There were statistically significant differences in the diameter of the aortic root (31.5 mm vs 24.6 mm, $p < 0.05$) and the ratio E/A between the two groups respectively. We conclude that patients with NIDDM and MAU have signs of diastolic dysfunction of the L.V. finding suggestive of insidious cardiovascular disease.

Βιβλιογραφία

1. Keen H. Chloroacetic Ch. An immunoassay method for urinary albumin at low concentrations. *Lancet* 1963; i: 913-914.
2. Κωνσταντίνου Η. Διαβητική νεφροπάθεια. Πρόωρες εκδηλώσεις και θεραπευτική προσέγγιση. *Ιατρική* 1988; 54: 523-529.
3. Viberti GC, Hill RJ, Jarrett RJ, et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; i: 1430-1432.
4. 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 IDDM. *N Eng J Med* 1993; 329: 977-986.
5. *Microalbuminuria. A marker for organ damage*. Edited by C.E. Mogensen 1993.
6. Dansgaard EM, Froland A, Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of increased mortality in elderly. *BMI* 1990; 300: 297-300.
7. Schmitz A, Christensen T, Moller A. Kidney function and Cardiovascular risk factors in NIDDM with microalbuminuria. *J Int Med* 1990; 228: 347-352.
8. Borch-Johnsen K, Nissen H, Devert T. The natural history of IDDM in Denmark II long-term survival who and why? *Diab Med* 1987; 211-216.
9. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310: 356-360.
10. Allan Rosfeld-Feldt Rasmussen Tommy Jensen, Torsten