

Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑΜ) σε διαβητικούς ασθενείς (ΔΑ) τύπου I (Ευρήματα εκ της Eurodiab IDDM Complication Study)

Περίληψη

Γ. Τριανταφύλλου
Ν. Παπάζαγλου
Χρ. Μανές
Ν. Δημητσοκόγλου
Β. Τζέτζης
Ν. Ματίδης
Χ. Καλλιγάτης
Π. Τραϊανίδης

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) τύπου I επιπλέκεται σχεδόν στην ολότητά του από διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑΜ) και σε σημαντικό ποσοστό από νεφρική ανεπάρκεια, καρδιαγγειακή νόσο και άλλες επιπλοκές. Πλήθος παραμέτρων σχετίζονται με τις επιπλοκές αυτές. Η εργασία αυτή αποτελεί μέρος της Eurodiab IDDM Complication Study (Eurodiab) στην οποία μελετήθηκαν 3250 διαβητικοί ασθενείς σε 31 Κέντρα σε 16 ευρωπαϊκές χώρες. 106 ασθενείς με ΣΔ τύπου I υπήρξαν το υλικό της συμμετοχής της ομάδας της Θεσσαλονίκης στην Eurodiab με κωδικό Θεσσαλονίκη-11. Η οφθαλμολογική μελέτη περιελάμβανε απλή κλινική εξέταση, οπτική οξύτητα και βυθοσκόπηση, ενώ για το βαθμό της ΔΑΜ ελήφθησαν τυπικές φωτογραφίες βυθού και η διαβάθμιση έγινε πεδίο προς πεδίο για όλες τις παραμέτρους σε συσχέτισμό με standard φωτογραφίες από μια κεντρική ομάδα στην Αγγλία. Άλλες μετρήσεις που αφορούσαν και σε άλλες παραμέτρους έγιναν για όλα τα κέντρα σε κεντρικό εργαστήριο. Το τυπικό προφίλ των ασθενών μας βρίσκεται μέσα στα όρια των συνολικών τιμών της Eurodiab ως προς την μέση ηλικία 31,7 ($\pm 10,5$) έτη, την διάρκεια νόσου 12,2 ($\pm 7,5$) έτη, την ύπαρξη διαφόρου βαθμού ΔΑΜ (44,3%), ενώ διαφέρει ως προς την συνήθεια καπνίσματος (53,5% καπνιστές), την ύπαρξη τουλάχιστον ενός υπερτασικού γονέως (52%) και την ύπαρξη μικρολευκωματουρίας (36% με AER ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{min}$). Η αναλογία ΔΑΜ υποστρώματος (34%) και παραγωγικής (10,3%) βρίσκεται εντός του 95% των περιστατικών της Eurodiab. Εξετάζοντας την ΔΑΜ σε σχέση προς άλλες παραμέτρους επιβεβαιώθηκε απλώς η γνωστή σύνδεση με την διαστολική υπέρταση και τη διάρκεια της νόσου, υπήρξε μια χαλαρή σύνδεση με την ύπαρξη γονέων υπερτασικών και δεν υπήρξε εμφανής σχέση προς το ενεργό κάπνισμα. Υπάρχει θετική σχέση μεταξύ ΔΑΜ και λευκωματουρίας (AER ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{min}$). Το πιο ενδιαφέρον όμως είναι ότι λαμβάνοντας υπ' όψιν και τη διαστολική πίεση, όπου δεν υπάρχει ΔΑΜ ο δείκτης AER δεν αυξάνει μαζί με την άνοδο της διαστολικής πίεσης (13,29 $\mu\text{g}/\text{min}$), ενώ αυξάνει με άλμα παρουσία ΔΑΜ (134,5 $\mu\text{g}/\text{min}$). Τέλος ο γλυκαιμικός έλεγχος του 95% των ασθενών δεν υπήρξε ικανοποιητικός

Παθολογική Κλινική -
Διαβητολογικό Κέντρο
Α.Γ.Ν. Άγιος Πάυλος
Θεσσαλονίκης
Οφθαλμολογική Κλινική -
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκης

με μέση τιμή όλης της σειράς $HbA1c = 9,4\%$ τιμή που δεν προσφέρεται για ανάλυση σε συνδυασμό με άλλες παραμέτρους.

Η Eurodiab IDDM complications study

Η Eurodiab IDDM complication study (Eurodiab), είναι μια μελέτη που οργανώθηκε και χρηματοδοτήθηκε από την ΕΟΚ με στόχο τη διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών στο ΣΔ τύπου I, κατά την οποία μελετήθηκαν 3250 ΔΑ σε 31 Κέντρα σε 16 Ευρωπαϊκές χώρες. Ξεκίνησε το 1989 και η επεξεργασία των στοιχείων δεν ολοκληρώθηκε ακόμα.

Μείζων στόχος της έρευνας είναι να τεκμηριωθούν, εντός των πληθυσμών της Ευρώπης, διαφορές στον επιπολασμό των οφθαλμικών, νεφρικών, νευρολογικών και καρδιολογικών επιπλοκών σε αντιπροσωπευτικό δείγμα εθνικών πληθυσμών, να μελετηθούν οι τοπικές διαφορές σε σχέση με το περιβάλλον και τους επί μέρους παράγοντες των διαφόρων περιοχών της Ευρώπης και να εκτιμηθούν η σχετική ευθύνη των στις επιπλοκές αυτές.

Τον συντονισμό του προγράμματος και την κεντρική επεξεργασία των στοιχείων ανέλαβε μια κεντρική ομάδα υπό τον J.H. Fuller (London), και ευρεία εκπροσώπηση ιατρών της ΕΟΚ. Για κάθε ασθενή εξετάστηκαν και καταχωρήθηκαν 360 παράμετροι ενός λεπτομερέστατου πρωτοκόλλου. Από τους 3250 εξετασθέντες λόγω απολεσθέντων στοιχείων η εκτίμηση της αρτηριακής πίεσης περιορίστηκε σε 3046 ασθενείς, ενώ ΔΑΜ σε 2378. Γνωστά σε μας είναι μόνο όλα τα στοιχεία και οι εργαστηριακές μετρήσεις που αφορούν στους δικούς μας ασθενείς και τα συγκεντρωτικά στοιχεία όλων των παραμέτρων του προγράμματος. Επιφυλασσόμαστε στο μέλλον να σας παρουσιάσουμε τις ιδιαιτερότητες της χώρας μας ως προς τις υπόλοιπες της Ευρώπης με τα ανάλογα συμπεράσματα.

Υλικό και μέθοδος

Το υλικό μας αποτελείται από τους 106 ασθενείς με ΣΔ τύπου I που πήραν μέρος στην Eurodiab. Η επιλογή υπήρξε τυχαίο δείγμα των ασθενών που παρακολουθούνται στο διαβητολογικό κέντρο του Νοσοκομείου Άγιος Παύλος

Θεσσαλονίκης με χαρακτηριστικό ότι είναι ινσουλινοεξαρτώμενοι με διάγνωση της νόσου προ της ηλικίας των 36 ετών και συνεχιζόμενη ινσουλινοθεραπεία τουλάχιστον ένα χρόνο μετά την διάγνωση.

Η αρτηριακή πίεση μετράτο δύο φορές με τον ασθενή καθιστό με σφυγμομανόμετρο random zero και χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος των μετρήσεων. Κατεχωρείτο από το αναμνηστικό κατά πόσο ο ένας ή οι δύο γονείς του εξεταζομένου ελάμβαναν ή όχι αντιυπερτασική θεραπεία, και κατά πόσο ο ίδιος γνωρίζει ότι έχει αρτηριακή υπέρταση και αν ναι από πότε. Κατεχωρείτο εάν υπήρξε καπνιστής πάνω από πέντε τσιγάρα την ημέρα. Κατεχωρούντο βέβαια και πλήθος άλλες πληροφορίες. Όλες οι εργαστηριακές εξετάσεις όλων των περιστατικών της Eurodiab έγιναν σε ένα κεντρικό εργαστήριο στο Λονδίνο από δείγματα αίματος και ούρων που μεταφέρθηκαν από όλα τα κέντρα υπό ψύξη. Ο ΑΕΡ εξήχθη από συγκεντρωμένα ούρα 24ώρου αφού αποκλεισθηκε πρωτεϊνουρία συνεπεία φλεγμονής του ουροποιητικού. Ο ΑΕΡ προσδιορίστηκε σαν φυσιολογικός για τιμές μικρότερες των 20 $\mu\text{g}/\text{min}$. Τιμές μεταξύ 20 και 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ θεωρήθηκαν σαν μικρολευκωματουρία και τιμές $>200 \mu\text{g}/\text{min}$ θεωρήθηκαν σαν μακρολευκωματουρία. Η $HbA1c$ μετρήθηκε και αυτή σε ενιαίο εργαστήριο αλλά ταυτόχρονα - σε συνδυασμό με αυτή την τιμή - βγήκε και ο μέσος όρος των τιμών (έως 8) της τελευταίας 2ετίας και αυτός ο μέσος όρος ελήφθη υπ' όψιν στους υπολογισμούς μας. Ο γλυκαιμικός έλεγχος θεωρήθηκε ικανοποιητικός για τιμές $HbA1c$ μικρότερες από 6,7% και μη ικανοποιητικός για τιμές $\geq 6,7\%$.

Ο οφθαλμολογικός έλεγχος περιελάμβανε απλή οφθαλμολογική εξέταση, λήψη οπτικής οξύτητας και βυθοσκόπηση, ενώ το επίπεδο της ΔΑΜ εκτιμήθηκε με βάση φωτογραφίες 45 μοιρών δύο standard πεδίων κατά οφθαλμό από κοινή ομάδα για την Eurodiab το Retinopathy Grading Center υπό τον E. Kohner στο Hammersmith Hospital του Λονδίνου. Το gradine έγινε πεδίο προς πεδίο και βλάβη προς βλάβη σε συνάρτηση προς standard φωτογραφίες. Κάθε βλάβη βαθμολογείτο με 0 για την έλλειψη της και από 1-4 ή 1-3 για την παρουσία της και ήταν κατά σειρά όπως φαίνεται στον πίνακα:

Level	Περιγραφή βλάβης	Βαθμός	Είδος ΔΑΜ
0	Απουσία ΔΑΜ	-	Απουσία ΔΑΜ
1	Ερυθρές βλάβες	0,1-4	ΔΑΜ υποστρώματος
2	Ξηρά εξιδρώματα	0,1-4	
3	Βαμβακόμορφα >>	0,1-4	Προπαραγωγική ΔΑΜ
4	IRMA	0,1-4	
5	Κομβίωση φλεβών	0,1-3	
6	Νεοαγγείωση (μακράν θηλής)	0,1-3	Παραγωγική ΔΑΜ
7	Ύψωση (>>)	0,1-4	
8	Νεοαγγείωση επί θηλής	0,1-3	
9	Ύψωση επί θηλής	0,1-4	

Επιπλέον βαθμολογήθηκαν οι προαμφιβλη-στροειδικές αιμορραγίες με (0,1-3), οι αιμορρα-γίες εγτός του υαλοειδούς (0,1-3), και η παρουσία σακχάρων από βολές Laser (0,1-3).

Ο συνδυασμός όλων αυτών δημιουργεί ένα δαιδαλώδες σύστημα Grading το οποίο θα ενδιέ-φερε ίσως κάποια μικρή ομάδα οφθαλμιάτρων αλλά για τους σκοπούς της εργασίας αυτής προτι-μήθηκε κάθε βαθμός ≥ 1 για κάθε μια από τις αγωτέρω κατηγορίες των βλαβών να θεωρείται απλά ως θετική και το επίπεδο (Level) της ΔΑΜ του ασθενούς να καθορίζεται από τον μεγαλύτερο αριθμό της ανωτέρω σειράς κατά το οποίο η βαθμολόγηση υπήρξε θετική. Έτσι για παράδειγ-μα όταν καταχωρούμε έναν ασθενή σαν Level 6 εννοούμε ότι έχει παραγωγική ΔΑΜ με νεοαγγεί-ωση μακράν της θηλής (ανεξάρτητα αν αυτή η νε-οαγγείωση σε σύγκριση με τις standard φωτο-γραφίες βαθμολογήθηκε σαν 1,2,3).

Για τεχνικούς λόγους η Eurodiab αθροίζει στην ομάδα της παραγωγικής ΔΑΜ και όσους ασθενείς έχουν σχάρους από βολές Laser (αδιακρι-τως σταδίου) κάτι που δεν ακολουθούμε εμείς στην παρουσίαση.

Για την στατιστική αξιολόγηση των αποτε-λεσμάτων υπήρξαμε εξ ανάγκης σχετικά ανορθό-δοξοι διότι οι επί μέρους τιμές για το σύνολο της Eurodiab μας δόθηκαν είτε σαν απόλυτες τιμές με την σταθερή τους απόκλιση, οπότε περιορι-σθήκαμε να κάνουμε σύγκριση των δικών μας μέσων όρων εφαρμόζοντας κάθε φορά και το πλέον πρόσφορο τεστ σημαντικότητας, είτε μας δόθηκαν σαν εξομαλυμένες τιμές για το 95% των περιστατικών με τις αποκλίσεις τους, είτε σαν

προσαρμοσμένες τιμές για κάποια άλλη παράμε-τρο (π.χ. η μέση AER προσαρμοσμένη για την διάρκεια του διαβήτη ή/και την HbA1c) χρησιμο-ποιώντας ένα least-squares μόντελο παλινδρόμη-σης. Παρά ταύτα όπου οι συνθήκες μας το επιτρέ-πουν χρησιμοποιούμε τις κλασσικές στατιστικές παραμέτρους.

Αποτελέσματα

Το τυπικό προφίλ των ασθενών μας έχει ως εξής:

	106 ασθενείς	Σύνολο Eurodiab
Φύλο (άρρενες)	49 (46,2%)	51% άρρενες
Μέση ηλικία	31,7 (10,5)* έτη	32,7 (10,2)*
Διάρκεια νόσου	12,2 (7,8)* έτη	14,7 (9,3)* έτη
Με ΔΑΜ	47 (44,3%) άτομα	46% (για 95% μεταξύ 44-48%)
Καρπιοστές	53,5%	
Διαστολική >90	36 (34%)	
Υπερτ. I γον.	55 (52%)	43%
Με γνωστή υπερτ.	11 (1, 3%)	10%
HbA1c $\geq 6,7\%$	97 ασθ. (91,5%)	
AER ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{min}$	39 ασθ. (36)	31% με το 95% μεταξύ 30-32%)

(* = σταθερή απόκλιση)

Ως προς το είδος της ΔΑΜ

	106 ασθενείς	Eurodiab
ΔΑΜ		
υποστρώματος	38 (36%)	36% (για το 95% 34-38%)
παραγωγική	9 (8,5%)	11% (για το 95% 10-12%)
Σύνολο	47	

Από τους 38 ασθενείς που κατατάχθηκαν στην ΔΑΜ-υποστρώματος οι 2 έχουν βολές Laser κάτι που η μελέτη της Eurodiab τους κατατάσει μαζί με την παραγωγική ΔΑΜ. Με αυτή την ρύθ-μιση η ΔΑΜ υποστρώματος αποκτά 36 ασθενείς (34%) και η παραγωγική 11 ασθενείς (10,3%). Με αυτήν την αναγωγή ο επιπολασμός της ΔΑΜ βρί-σκεται μέσα στο 95% της Eurodiab.

Υπέρταση και ΔΑΜ

α. Κατάταξη με βάση την υπέρταση: 11 από τους 106 ασθενείς αναφέρουν στο αναμνηστικό τους αρτηριακή υπέρταση για την οποία παίρνουν φάρμακα. Όλοι τους έχουν ΔΑΜ αλλά παρατίθενται και οι υπόλοιπες εμπλεκόμενες παράμετροι:

	Αρ.	ΔΑΜ	Μέση ηλ.	Μέση διάρ. νόσου	AER ≥ 20
Γνωστή υπέρταση	11	11 100%	44	21	7 (63%)
Διαστολική >90	37	14 37,8%	32	13	13 (35%)
Συστολική >140	20	10 5%	36	16	8

β. Κατάταξη με βάση την ΔΑΜ: Αν ληφθεί σαν βάση κατάταξης ο βαθμός της ΔΑΜ βλέπουμε ότι η σχέση της με την υπέρταση είναι χαλαρότερη.

	Αρ.	Διαστολ. >90	Αναμ. Υπερ.
1. ΔΑΜ υποστρώματος	33	10	3
2. ΔΑΜ προπαραγωγική	4	2	2
3. ΔΑΜ παραγωγική	9	2	2 (66%)

Γενικό κληρονομικό υπέρτασης και ΔΑΜ

Υπέρταση γονέων	Αρ.	ΔΑΜ	Διαστολ. >90	AER > 20
α. Κανείς	51	21 41%	16 33%	15 29,4%
β. Μόνο ένας	46	21 45,6%	18 29%	19 41,3%
γ. Και οι δύο	9	5 55,5%	6 66,6%	4 44,4%

Συνολικά για τους 55 ασθενείς που είχαν στο κληρονομικό τους υπέρταση γονέων οι 26 (47,2%) έχει και ΔΑΜ.

Αν όμως αναζητήσουμε αυτούς που έχουν ένα γονέα υπέρτασης και οι ίδιοι έχουν AER ≥ 20 μg/min διαπιστώνουμε ότι οι ασθενείς είναι 23 από τους οποίους 16 (69,5%) πάσχουν από

ΔΑΜ και μάλιστα 7 από παραγωγική (σε ένα σύνολο 9 παραγωγικών στους 106 ασθενείς).

Διάρκεια νόσου και ΔΑΜ

Διάρκεια	Σύνολο	ΔΑΜ	Από τις οποίες παραγωγική
<10	40	6 15%	0
10-14	24	10 40%	0
15-19	25	17 68%	3
>20	16	14 87,5%	6

Κατανομή ΔΑΜ κατά ηλικία

Ασθενείς	Αρ.	Αρ. ΔΑΜ	Ποσοστό % ΔΑΜ
Ηλικία ≤ 20	5	1	20,0
25	44	9	20,4
30	57	13	22,8
35	71	19	26,7
40	81	25	30,8
45	91	34	36,9
50	100	42	42,0
55	106	47	44,3

Συσχετισμός με το κάπνισμα

Ενεργοί καπνιστές είναι 43 άτομα σ' αυτούς αν προστεθούν άλλοι 100 οι οποίοι υπήρξαν κατά το παρελθόν καπνιστές άνω των 10 τσιγάρων την ημέρα δημιουργείται ένα σύνολο 53 ατόμων (το 50% των 106 ασθενών). Από αυτούς 23 (43,3%) πάσχουν από ΔΑΜ.

Αναλυτικότερα:

	Αρ.	ΔΑΜ	Μέση ηλ.	Μέση διάρ. νόσου
Ενεργοί καπνιστές	43	16 37,2%	33	15
Υπήρξαν καπνιστές	10	7 70%	39 *	19*
Σύνολο	53	23 43,3%	35**	16***

*Εμφανίζουν κανονική κατανομή

**Μέση ηλικία όλων των ασθενών με ΔΑΜ 38 έτη

***Μέση διάρκεια νόσου όλων των ασθενών με ΔΑΜ 17 έτη

Σχέση ΔΑΜ και λευκοματουρίας

	Μικρο- λευκοματουρία AER ≥ 20 ή		Μακρο- λευκοματουρία AER > 200
	AER < 20	≤ 200	
Χωρίς ΔΑΜ	47	12	Κανένα
Υποστρώματος	21	15	2
Παραγωγική	Κανένας	6	3

Σχέση λευκοματουρίας - υπέρτασης παρουσία και απουσία ΔΑΜ

Σχέση λευκοματουρίας υπέρτασης

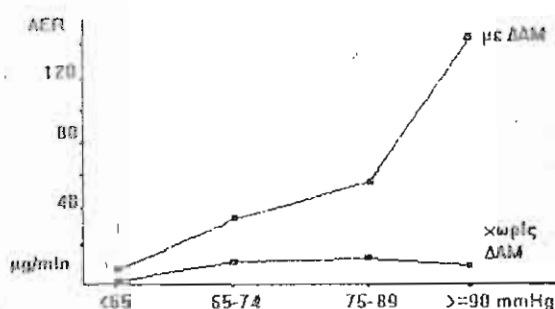
Διαστολική	Παρουσία ΔΑΜ		Απουσία ΔΑΜ		Σύνολο ασθ.	
	AER < 20	AER ≥ 20	AER < 20	AER ≥ 20	< 20	≥ 20
< 65	3	Κανένα	Κανένα	Κανένα	3	Κανένα
65-90	12	17	28	8	40	25
> 90	5	9	16	4	21	13

Ανεξάρτητα παρουσίας ΔΑΜ: AER < 20 = 64 ασθ.
AER ≥ 20 = 38 ασθ.

Τιμές μέσης AER σε σχέση με την διαστολική πίεση σε ασθενείς με και χωρίς ΔΑΜ

Διαστολική	Χωρίς ΔΑΜ	Με ΔΑΜ
< 65	Κανένα	8,5
65-75	13,32	40,5*
75-90	18,35	65,2*
≥ 90	13,29	134,5*

* Εξομάλυνση δείγματος για τιμές > 1000 και πεδία χωρίς τιμές



Γλυκαιμικός έλεγχος

1. Η HbA1c (μέση τιμή των δύο τελευταίων ετών) υπήρξε παθολογική ≥ 6,7% σε 79 ασθενείς (91,5%).

2. Μέση τιμή όλης της σειράς 9,4%

3. Σε όσα άτομα υπήρξαν πολλαπλές μετρήσεις της HbA1c δεν ευρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές από την τελευταία μέτρηση του κεντρικού εργαστηρίου.

Αριθμός μετρήσεων HbA1c την τελευταία διατία:

Μόνο του κεντρικού εργαστηρίου	83
Μία ακόμα μέτρηση	9
Δύο ακόμα μετρήσεις	7
Περισσότερες από 3 μετρήσεις	4
Καμία μέτρηση	3
Σύνολο	106 ασθενείς

Τιμές HbA1c αναλόγως της ύπαρξης ή μη ΔΑΜ

	Αρ.	HbA1c
Χωρίς ΔΑΜ	59	9,2
ΔΑΜ υποστρώμ.	38	9,5
ΔΑΜ παραγωγ.	9	10,2
Ύπαρξη ΔΑΜ εν γένει	47	9,4

Ειδικότερα:

1. Τα περιστατικά που είχαν τιμή HbA1c > 6,7% και διάρκεια νόσου ≥ 15 ετών είναι 40 από τα οποία τα 30 (75%) εμφανίζει ΔΑΜ και μάλιστα 9 παραγωγική. Οι αριθμοί όμως ταυτίζονται με τα άτομα που έχουν διάρκεια νόσου ≥ 15 ετών (41) εκ των οποίων (31) έχει ΔΑΜ και μάλιστα για τους αυτούς - πλην ενός - ασθενείς.

2. Τα περιστατικά με HbA1c > 6,7% που ταυτόχρονα είναι γνωστοί υπερτασικοί υπό αγωγή ή έχουν διαστολική πίεση > 90 mmHg είναι 37 από τα οποία 18 (48,6%) πάσχουν από ΔΑΜ, [σχεδόν όσο ο σκέτος συνδυασμός των δύο τελευταίων, χωρίς την HbA1c (47,5%)].

Συζήτηση

Το τυπικό προφίλ των ασθενών μας βρίσκεται μέσα στα όρια των συνολικών τιμών της Eurodiab ως προς την μέση ηλικία, την διάρκεια νόσου, την ύπαρξη διαφόρου βαθμού ΔΑΜ ενώ δια-

φέρει σημαντικά ως προς το φύλο (υπερτερούν οι θήλειοι), την συνήθεια καπνίσματος, την ύπαρξη υπερτασικών γονέων, και την ύπαρξη μικρολευκωματουρίας.

Ο επιπολασμός της ΔΑΜ καθώς και η αναλογία ΔΑΜ υποστρώματος και παραγωγικής βρίσκεται μέσα στα όρια του 95% των περιστατικών της Eurodiab κατέχοντας μια σχετικά χαμηλή θέση.

Υπέρταση και ΔΑΜ

Η γνωστή ήδη στενή σχέση υπέρτασης και ΔΑΜ³ επιβεβαιώνει για τη σειρά μας.

α. Κατάταξη με βάση την υπέρταση:

Η σύνδεση είναι άμεση και ισχυρή για όλους τους ήδη γνωστούς υπερτασικούς υπό αγωγή. Χωρίς καμία εξαίρεση οι γνωστοί υπερτασικοί εμφανίζουν ΔΑΜ. Πρέπει όμως να αντιπαράσουμε ότι και η μέση ηλικία αυτής της ομάδας είναι υψηλή (44 ετών) και η μέση διάρκεια της νόσου είναι υψηλή (21 ετών) και το 63,6% έχουν ήδη τουλάχιστον λευκωματουρία (AER ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{min}$).

Δεν μπορούμε να ισχυρισθούμε το ίδιο προκειμένου για άτομα με διαστολική πίεση > 90 mmHg κατά τη μέτρηση. Αυτά έχουν ποσοστό ΔΑΜ 37,8% σαφώς μικρότερο από το μέσο όρο της σειράς (44,3%). Μόνο αν στην διαστολική υπέρταση προστεθεί και συστολική (> 140) το ποσοστό γίνεται 50% ξεπερνώντας το μέσο όρο.

β. Κατάταξη με βάση την ΔΑΜ

Αν η κατάταξη γίνει με βάση την ΔΑΜ η σχέση γίνεται ακόμα χαλαρότερη.

Θετικό κληρονομικό υπέρτασης

Η συνύπαρξη θετικού κληρονομικού υπέρτασης γονέων συνδέεται χαλαρά με την ΔΑΜ (41% ΔΑΜ χωρίς γονέα υπερτασικό, 45,6% με 1 γονέα υπερτασικό και 55% για 2 γονείς υπερτασικούς). Παράλληλα όμως στις ίδιες ομάδες είναι αντίστοιχα αυξημένη η πίεση των ίδιων των πασχόντων καθώς και η AER.

Αναζητώντας τους ασθενείς που έχουν τουλάχιστον 1 γονέα υπερτασικό και οι ίδιοι έχουν AER ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ διαπιστώσαμε ότι έχουν ΔΑΜ σε ποσοστό 69,5% (και μάλιστα στην ομάδα αυτή βρίσκονται και οι 7 από τους 9 ασθενείς με παραγωγική ΔΑΜ). Παρ' όλα αυτά, όπως θα δούμε παρακάτω, η σύνδεση αυτή πρέπει να βρίσκεται προς την πλευρά της λευκωματουρίας παρά προς την πλευρά των γονέων.

Διάρκεια νόσου και ΔΑΜ

Η σχέση είναι γραμμική και αναμφισβήτητη. Ανά 5ετία αυξάνει από 15% σε 40%, 68% για να φθάσει στο 67,5% σε διάρκεια νόσου ≥ 20 χρόνια. Αντίστοιχη σχέση υπάρχει και ως προς τον βαθμό της ΔΑΜ.

Κατανομή ΔΑΜ κατά ηλικία

Η καμπύλη κατανομής της ΔΑΜ κατά ηλικία αυξάνει προοδευτικά από 20% στην ηλικία 20 ετών σε 44% στην ηλικία 55 ετών αλλά αυτό πρέπει να το δούμε σε σύνδεση και με την διάρκεια της νόσου. Πράγματι η ελαφρά ΔΑΜ υποστρώματος έχει μέση ηλικία 36 ετών και μέση διάρκεια νόσου 15 ετών ενώ η σοβαρή παραγωγική ΔΑΜ 45 και 23 αντίστοιχα.

Συσχετισμός με το κάπνισμα

Οι ενεργοί καπνιστές έχουν μικρότερο του μέσου όρου ποσοστό ΔΑΜ, αλλά αυτό εξηγείται από την μικρότερη μέση ηλικία των και την μικρότερη διάρκεια νόσου. Αυτό που είναι δυσεξηγητό είναι το υψηλό ποσοστό ΔΑΜ (70%) στους 10 ασθενείς που υπήρξαν στο παρελθόν καπνιστές. Η μέση ηλικία τους, η οποία μάλιστα εμφανίζει κανονική κατανομή, δεν διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την μέση ηλικία όλης της σειράς, ενώ η μέση διάρκεια νόσου είναι 2 χρόνια μεγαλύτερη. Αυτό χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.

Σχέση ΔΑΜ και λευκωματουρίας και σχέση τους με την υπέρταση

Από τους πίνακες προκύπτει ότι υπάρχει θετική σχέση μεταξύ του βαθμού ΔΑΜ και επιπέδου λευκωματουρίας. Η μακρολευκωματουρία χωρίς ΔΑΜ είναι σπάνια, αλλά η ΔΑΜ χωρίς νεφροπάθεια (AER < 20 $\mu\text{g}/\text{min}$) δεν είναι. Επί πλέον η εμφάνιση παραγωγικής ΔΑΜ συνδέεται άμεσα με την ύπαρξη λευκωματουρίας μια και όλα τα περιστατικά (και τα 9) της παραγωγικής ΔΑΜ συμπεριλαμβάνονται στην ομάδα με AER ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{min}$.

Αυτά ήταν από παλαιά γνωστά, ήδη από την επιδημιολογική μελέτη της ομάδας του Wisconsin, και μάλιστα εντελώς πρόσφατα η σχέση προς την παραγωγική ΔΑΜ επιβεβαιώθηκε από μελέτη της ίδιας ομάδας⁵.

Επί πλέον η σχέση λευκωματουρίας υπέρτασης και ΔΑΜ εξελίσσεται κατά τα γνωστά για τους ασθενείς με λευκωματουρία AER ≥ 20 $\mu\text{g}/$

min, και χωρίς λευκωματουρία AER <20 µg/min.

Το πιο ενδιαφέρον όμως είναι ότι ενώ σε όλους τους ασθενείς - καθώς και στους ασθενείς με ΔΑΜ - η μέση AER είναι φυσιολογική για διαστολική πίεση <65 mmHg, μόλις η διαστολική ανεβεί τα ευρήματα διχάζονται. Για με τους ασθενείς χωρίς ΔΑΜ η μέση AER μένει ανεπηρέαστη ενόσω αυξάνει η διαστολική πίεση, ενώ αντίθετα στους ασθενείς με ΔΑΜ αυξάνει ασύμμετρα για να γίνει πολλαπλάσια της αρχικής για τιμές διαστολικής ≥ 90 mmHg. Αν αναστρέψουμε την παρατήρηση μπορούμε να κάνουμε την υπόθεση ότι τα άτομα που έχουν ταυτόχρονα υψηλή διαστολική πίεση και ΔΑΜ μπορούν να μαρκαριστούν σαν άτομα υψηλού κινδύνου για νεφρική βλάβη, κάτι που είναι βέβαια πολύ ενδιαφέρον.

Γλυκαιμικός έλεγχος

Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι ο φτωχός γλυκαιμικός έλεγχος όπως αυτός εκφράζεται με την HbA1c συνδέεται με την εμφάνιση και εξέλιξη της ΔΑΜ, αλλά όπως κλασσικά επισημαίνεται², είναι αδύνατο να διαχωρισθεί αυτή η εξέλιξη από τις άλλες παραμέτρους που υπεισέρχονται στη νόσο και κυρίως η διάρκεια. Πολύ περισσότερο ισχύει αυτό στη δική μας σειρά όπου το 91,5% έχουν μέση τιμή των 2 τελευταίων ετών $\geq 6,7\%$ και μέση τιμή όλης της σειράς 9,4%, οπότε καθίσταται προφανές ότι δεν προσφέρεται για επεξεργασία η σύνδεση με την διάρκεια νόσου ή την ύπαρξη ιστορικού υπέρτασης. Βέβαια υπάρχει μια γραμμική αύξηση του αριθμού ΔΑΜ σε συνάρτηση με το επίπεδο HbA1c όπως και μια αύξηση της HbA1c σε συνάρτηση με την ύπαρξη και τον βαθμό της ΔΑΜ, αλλά και στις δύο περιπτώσεις αυτή βρίσκεται στα όρια του να είναι ή όχι στατιστικά σημαντική.

Μια καλή ευκαιρία ήταν να απαντηθεί το κατά πόσο η τελευταία μέτρηση της HbA1c είναι αντιπροσωπευτική ή όχι της τελευταίας διατίας, αλλά δυστυχώς τα 83 άτομα (78,3%) διαθέτουν μόνο την μέτρηση του κεντρικού εργαστηρίου. Πάντως για όσα τουλάχιστον περιστατικά υπάρχουν πολλαπλές μετρήσεις αυτές δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά, ο αριθμός τους όμως είναι μικρός για να εξαχθούν συμπεράσματα.

Συνοπτικά συμπεράσματα

1. Το τυπικό προφίλ των ασθενών μας στις

βασικότερες παραμέτρους του και ειδικότερα στον επιπολασμό της ΔΑΜ καθώς και την αναλογία ΔΑΜ υποστρώματος και παραγωγικής βρίσκεται εν πολλοίς στα όρια του 95% των περιστατικών της EURODIAB κατέχοντας ως προς την ΔΑΜ χαμηλή σχετικά θέση.

2. Η σύνδεση μεταξύ διαστολικής υπέρτασης και ΔΑΜ είναι ισχυρή, πρέπει όμως αυτή να εξετάζεται και σε συνδυασμό της διάρκειας της νόσου και της παρουσίας λευκωματουρίας.

3. Η ύπαρξη γονέων με υπέρταση επηρεάζει την παρουσία ΔΑΜ κυρίως όμως μέσω του σκέλους της νεφρικής λειτουργίας.

4. Η διάρκεια νόσου και η ηλικία έχουν την γνωστή επίδραση στην ΔΑΜ όχι όμως και το κάπνισμα από μόνο του.

5. Υπάρχει όντως θετική σχέση μεταξύ ΔΑΜ και λευκωματουρίας. Το πιο ενδιαφέρον όμως είναι ότι αν δεν υπάρχει ΔΑΜ δεν αυξάνεται ο δείκτης AER με την άνοδο της διαστολικής πίεσης των ασθενών ενώ αυξάνεται με άλμα παρουσία ΔΑΜ.

6. Ο γλυκαιμικός έλεγχος του 95% των ασθενών δεν υπήρξε ικανοποιητικός (HbA1c $\geq 6,7\%$) με μέση τιμή όλης της σειράς 9,4%, τιμή που δεν προσφέρεται για ανάλυση σε συνδυασμό με την διάρκεια της νόσου και την διαστολική υπέρταση.

Abstract

Triantafyllou G, Papazoglou N, Manes Ch, Dimitzikoglou N, Tzetzis B, Matidis N, Kallifatis Ch, Traianidis P. Diabetic retinopathy (DR) in diabetics type I (EURODIAB IDDM Complication study results). Hellen Diabetol 1994; 7:1 : 55-61.

The participation material of Thessaloniki group at EURODIAB IDDM Complications Study (Eurodiab) (code: Thessaloniki-11) consisted of 106 type I diabetic patients. Patients parameters in accordance to the EURODIAB values were: mean age 31,7 ($\pm 10,5$), diseases duration 12,2 ($\pm 7,8$), presence of diabetic retinopathy (44,3%), while parameters such as smoking (53,5%), one at least hypertensive parent (52%), and microproteinuria (36% with AER >20 µg/min) were not. The background retinopathy (34%) to proliferative retinopathy rate (10,3%) was within 95% of Eurodiab patients. The scrutiny of DR in association to the other parameters confirmed the known relationship to diastolic

hypertension and disease duration, while its relationship to hypertensive parents was less clear and there was no relationship to active smoking. However a positive correlation exists between DR and proteinuria (AER ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{min}$) and more specifically the AER rate does not increase in diastolic hypertensive patients without DR (13,29 $\mu\text{g}/\text{min}$) while there is a high increase in DR patients (134,5 $\mu\text{g}/\text{min}$). The glyceamic control in 95% of the patients was not satisfactory with a mean HbA1c 9,4% and therefore could not be used in correlation with the other parameters.

Βιβλιογραφία

1. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Winesconsin Epidemiologic study of diabetic retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol 1984; 102: 520-526.
2. Goldstein D, Binder K, Ide C, et al. Glycemic control and development of retinopathy in youth-onset insulin-dependent diabetes mellitus. Ophthalmology 1993; 100: 1125-31.
3. Marshall G, Gang S, Jackson W, et al. Factors influencing the onset and progression of diabetic retinopathy in subjects with insulin - dependent diabetes mellitus. Ophthalmology 1993; 100: 1133-39.
4. Aiello L, Round L, Briones J, et al. Nonocular clinical risk factors in the progression of diabetic retinopathy. In: Little H, Thieme-Stratton INC, 1983: 21-32.
5. Klein R, Moss SE, Klein BEK. Is gross proteinuria a risk factor for the incidence of proliferative diabetic retinopathy? Ophthalmology 1993; 100: 1140-6.
6. Ευθυμίου Η, Τριανταφύλλου Γ, Γιαννούλη Χ, Κατσάς Θ, Τζέτζης Β, Γάκης Δ, Τραϊανίδης Π, Καλλιγκάτσος Χ, Μπαμπάκης Β. Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια σε διαβητικού τύπου II (Προγνωστικοί Παράγοντες). Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 1990; 3: 1: 35-40.