

Σύγκριση των επιπέδων σεληνίου και χαλκού πλάσματος μεταξύ ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με και χωρίς στεφανιαία νόσο

Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου
Α. Σωτηρόπουλος
Α. Κοκολάκη
Μ. Καρδαρά
Α. Κουτσοβασίλης
Σ. Παππάς

Περίληψη

Τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ συγκεκριμένων ιχνοστοιχείων και του σακχαρώδους διαβήτη. Σύμφωνα με πειραματικές μελέτες και κλινικές δοκιμές, το σελήνιο και ο χαλκός ενδέχεται να έχουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔτ2), συμβάλλοντας στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και στην εμφάνιση και εξέλιξη των διαβητικών επιπλοκών. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί εάν τα επίπεδα σεληνίου και χαλκού πλάσματος διαφέρουν μεταξύ ατόμων με ΣΔτ2 ανάλογα με την παρουσία ή όχι στεφανιαίας νόσου (ΣΝ). Μελετήθηκαν 100 άτομα με ΣΔτ2 και ΣΝ και 100 άτομα με ΣΔτ2 χωρίς ΣΝ που επιλέχθηκαν τυχαία από το σύνολο των διαβητικών ατόμων που παρακολουθούνται στο Διαβητολογικό Κέντρο της Γ' Παθολογικής Κλινικής του ΓΝ Νίκαιας. Τα επίπεδα σεληνίου πλάσματος δεν διέφεραν μεταξύ διαβητικών ατόμων με και χωρίς ΣΝ ($102,40 \pm 31,10$ έναντι $108,86 \pm 33,88$ $\mu\text{g/L}$, αντίστοιχα, $P=0,16$). Στα άτομα με ΣΔτ2 και ΣΝ η ανάλυση πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης έδειξε ότι το φύλο ($\beta=0,21$, $P=0,03$) και τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος ($\beta=0,25$, $P=0,008$) σχετίζονταν σημαντικά και ανεξάρτητα με τα επίπεδα σεληνίου πλάσματος. Στα άτομα με ΣΔτ2 χωρίς ΣΝ η ανάλυση πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης έδειξε ότι η παρουσία περιφερικής αγγειακής νόσου ($\beta=0,16$, $P=0,05$) και τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος ($\beta=-0,09$, $P=0,05$) σχετίζονταν σημαντικά και ανεξάρτητα με τα επίπεδα σεληνίου πλάσματος. Όμοια, τα επίπεδα χαλκού πλάσματος δεν διέφεραν μεταξύ διαβητικών ατόμων με και χωρίς ΣΝ ($115,60 \pm 33,68$ έναντι $117,58 \pm 33,79$ $\mu\text{g/L}$, αντίστοιχα, $P=0,67$). Στα άτομα με ΣΔτ2 και ΣΝ η ανάλυση πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης έδειξε ότι το φύλο ($\beta=-0,22$, $P=0,05$), το BMI ($\beta=0,25$, $P=0,01$) και η παρουσία χρόνιας νεφρικής νόσου ($\beta=-0,22$, $P=0,01$) σχετίζονταν σημαντικά και ανεξάρτητα με τα επίπεδα χαλκού πλάσματος. Στα άτομα με ΣΔτ2 χωρίς ΣΝ η ανάλυση πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης έδειξε ότι ο αιματοκρίτης ($P=0,05$) σχετιζόταν σημαντικά και ανεξάρτητα με τα επίπεδα χαλκού πλάσματος. Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι τα επίπεδα σεληνίου και χαλκού πλάσματος δεν διέφεραν μεταξύ των ατόμων με ΣΔτ2 με και χωρίς ΣΝ.

**Γ' Παθολογικό Τμήμα &
Διαβητολογικό Κέντρο ΓΝ
Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων»
Πειραιάς**

Εισαγωγή

Τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων σεληνίου και χαλκού πλάσματος και αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου^{1,2}. Είναι γνωστό ότι ο χαλκός προκαλεί οξειδωση της LDL (low density lipoprotein)-χοληστερόλης με αποτέλεσμα τον σχηματισμό ελευθέρων ριζών οξυγόνου και πιθανώς με τον τρόπο αυτό ενδέχεται να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου³. Επίσης, αρκετές προοπτικές μελέτες στον γενικό πληθυσμό έδειξαν ότι οι αυξημένες συγκεντρώσεις χαλκού στον ορό σχετίζονται θετικά με τη νοσηρότητα και θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο³.

Όσον αφορά το σελήνιο, παρά τις υπάρχουσες μελέτες που δείχνουν ότι τα χαμηλά επίπεδα σεληνίου πλάσματος σχετίζονται με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, ο προστατευτικός ρόλος του έναντι της καρδιαγγειακής νόσου παραμένει ακόμα αδιευκρίνιστος⁴. Όμοια, η ακριβής συσχέτιση των επιπέδων σεληνίου πλάσματος με την παρουσία σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) παραμένει ασαφής⁵⁻⁷. Έτσι, ενώ σε μερικές μελέτες βρέθηκαν χαμηλότερα επίπεδα σεληνίου πλάσματος στα διαβητικά έναντι των μη διαβητικών ατόμων, σε άλλες μελέτες βρέθηκε ότι τα υψηλά επίπεδα σεληνίου πλάσματος σχετίζονταν θετικά με την εμφάνιση ΣΔτ2⁵⁻⁷.

Για τους παραπάνω λόγους σχεδιάστηκε η παρούσα μελέτη προκειμένου να διερευνηθεί εάν τα επίπεδα σεληνίου και χαλκού πλάσματος διαφέρουν μεταξύ ατόμων με ΣΔτ2 ανάλογα με την παρουσία ή όχι στεφανιαίας νόσου (ΣΝ).

Υλικό – Μέθοδοι

Μελετήθηκαν 100 άτομα με ΣΔτ2 και ΣΝ και 100 άτομα με ΣΔτ2 χωρίς ΣΝ που επιλέχθηκαν τυχαία από το σύνολο των διαβητικών ατόμων που παρακολουθούνται στο Διαβητολογικό Κέντρο της Γ' Παθολογικής Κλινικής του ΓΝ Νίκαιας.

Ο εργαστηριακός έλεγχος έγινε μεταξύ 8-10 π.μ. σε περιβάλλον σταθερής θερμοκρασίας (22-24°C). Όλοι υποβλήθηκαν σε πλήρη αντικεμεινική εξέταση το πρωί της μελέτης και από όλους ελήφθη λεπτομερές ιστορικό για την ύπαρξη νοσημάτων και χρήσης φαρμάκων. Οι μετέχοντες στη μελέτη ταξινομήθηκαν βάσει των καπνιστικών τους συνηθειών σε καπνιστές, πρώην καπνιστές και μη καπνιστές (ως καπνιστές ορίστηκαν όσοι κάπνιζαν τουλάχιστον ένα τσιγάρο την ημέρα). Μετρήθηκε το ύψος και το βάρος και υπολογίστηκε ο δείκτης

μάζας σώματος (Body Mass Index, BMI σε Kg/m²).

Από τους εξεταζόμενους ελήφθησαν δείγματα αίματος το πρωί, μετά από ολονύκτια νηστεία διάρκειας τουλάχιστον 12 ωρών. Προσδιορίστηκαν το σάκχαρο νηστείας, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA_{1c}), η ουρία, η κρεατινίνη και τα λιπίδια, το ουρικό οξύ, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, τα επίπεδα χαλκού και σεληνίου στο πλάσμα, ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων καθώς και ο αιματοκρίτης.

Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε τρεις διαδοχικές φορές με μεσοδιάστημα ενός λεπτού στην καθιστή θέση, με τη χρήση περιχειρίδος κατάλληλου μεγέθους. Στη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε η μέση τιμή των τελευταίων δύο μετρήσεων. Αρτηριακή υπέρταση θεωρήθηκε η ανεύρεση συστολικής πίεσης (ΣΑΠ)³ 140 mmHg ή και διαστολικής πίεσης (ΔΑΠ)³ 90 mmHg ή η λήψη αντιυπερτασικής αγωγής. Ως ΣΝ ορίστηκε η ύπαρξη στηθάγχης, ιστορικού εμφράγματος του μυοκαρδίου, θετικής δοκιμασίας κοπώσεως, ιστορικού επέμβασης επαναιμάτωσης ή στένωσης >50% στις στεφανιαίες αρτηρίες ή και συμβατών ηλεκτροκαρδιογραφικών ευρημάτων. Όσα άτομα δεν πληρούσαν τα παραπάνω χαρακτηριστικά θεωρήθηκαν ελεύθερα ΣΝ. Η διάγνωση του ΣΔτ2 βασίστηκε στα στοιχεία του ατομικού φακέλου των ασθενών.

Η μελέτη πληρούσε τις αρχές διακήρυξης του Ελσίνκι και εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του ΓΝ Νίκαιας. Ο σκοπός της μελέτης εξηγήθηκε με λεπτομέρεια σε όλα τα άτομα, τα οποία συμμετείχαν εθελοντικά. Όλοι οι εξεταζόμενοι έδωσαν γραπτή συγκατάθεση, προτού συμπεριληφθούν στη μελέτη.

Στατιστική μεθοδολογία

Όλα τα στοιχεία που συλλέχθηκαν κωδικοποιήθηκαν και μηχανογραφήθηκαν για να είναι δυνατή η στατιστική επεξεργασία τους. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS statistical package (SPSS 19.0, Chicago, IL, ΗΠΑ). Όλες οι μεταβλητές εξετάστηκαν για την κανονική κατανομή των τιμών με τη χρήση της δοκιμασίας Kolmogorov-Smirnov.

Για τη σύγκριση των ποσοτικών χαρακτηριστικών με κανονική κατανομή των τιμών μεταξύ των διαφόρων ομάδων που συγκρίθηκαν, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία t-test για ανεξάρτητα ζεύγη παρατηρήσεων. Οι συγκρίσεις μεταξύ των ποιοτικών χαρακτηριστικών έγιναν με τη δοκιμασία χ². Ο συντελεστής συσχέτισης (Pearson's correlation coeffi-

cient, r) χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο των συσχετίσεων μεταξύ των μελετηθεισών ποσοτικών παραμέτρων. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε η απλή γραμμική ανάλυση εξάρτησης, για τη μελέτη της σχέσης των τιμών του σεληνίου και του χαλκού πλάσματος και μιας σειράς παραμέτρων στα άτομα της μελέτης. Στη συνέχεια, έγινε πολυπαραγοντική ανάλυση με τη χρήση της πολλαπλής γραμμικής ανάλυσης εξάρτησης για την αναζήτηση ανεξάρτητων συσχετίσεων μεταξύ των τιμών του σεληνίου και του χαλκού πλάσματος και των μεταβλητών που βρέθηκαν να έχουν στατιστική συσχέτιση ($P < 0,05$)

ή τάση για συσχέτιση ($P < 0,10$) με το σελήνιο και τον χαλκό πλάσματος στις μονοπαραγοντικές ανάλυσεις. Όλες οι ανεξάρτητες μεταβλητές στα μοντέλα πολυπαραγοντικής ανάλυσης ελέγχθηκαν για συγγραμμικότητα. Τιμές $P < 0,05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

Αποτελέσματα

Όπως φαίνεται από τον πίνακα 1, τα διαβητικά άτομα με και χωρίς ΣΝ δεν διέφεραν ως προς το φύλο (52 άνδρες / 48 γυναίκες έναντι 52 ανδρών / 48 γυναικών), την ηλικία ($65,60 \pm 8,16$ έναντι $66,68$

Πίνακας 1. Συνοπτικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ατόμων της μελέτης.

	ΣΝ (-)	ΣΝ (+)	P
Φύλο (Ανδρες / Γυναίκες) (n)	52 / 48	52 / 48	-
Ηλικία (έτη)	$66,68 \pm 9,52$	$65,60 \pm 8,16$	0,38
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m^2)	$32,66 \pm 5,20$	$33,20 \pm 5,53$	0,48
Περίμετρος μέσης (cm)	$104,31 \pm 12,51$	$106,62 \pm 12,10$	0,18
ΣΑΠ (mmHg)	$148,65 \pm 19,34$	$142,75 \pm 18,24$	0,02
ΔΑΠ (mmHg)	$80,74 \pm 9,68$	$77,70 \pm 9,27$	0,02
Διάρκεια ΣΔΤ2 (έτη)	$11,83 \pm 8,28$	$13,23 \pm 8,27$	-
Κάπνισμα (ναι) (%)	21,8	35,7	0,03
Κατανάλωση αλκοόλ (ναι) (%)	38,6	35,7	0,67
Χρήση βιταμινών (ναι) (%)	15,0	5,1	0,02
Αρτηριακή υπέρταση (ναι) (%)	86,1	93,4	0,07
Δυσλιπιδαιμία (ναι) (%)	89,1	93,4	0,22
Αμφιβληστροειδοπάθεια (ναι) (%)	14,9	27,6	0,03
Νευροπάθεια (ναι) (%)	5,9	9,2	0,67
Μικρολευκωματινουρία (ναι) (%)	52,7	61,1	0,24
ΠΑΝ (ναι) (%)	5,9	14,3	0,09
ΑΕΕ (ναι) (%)	6,0	11,0	0,18
ΧΝΑ (ναι) (%)	5,0	8,0	0,46
Νευροπάθεια (ναι) (%)	6,0	9,0	0,67
Θεραπεία ΣΔΤ2	-	-	-
Δισκία (ναι) (%)	80,2	67,3	0,04
Ινσουλίνη (ναι) (%)	44,6	51,5	0,32
HbA1c (%)	$7,58 \pm 1,72$	$7,74 \pm 1,74$	0,51
Σάκχαρο (mg/dl)	$159,83 \pm 53,63$	$160,74 \pm 58,53$	0,90
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	$181,56 \pm 40,80$	$168,48 \pm 43,85$	0,03
HDL-χοληστερόλη (mg/dl)	$46,52 \pm 10,99$	$43,40 \pm 10,38$	0,04
LDL-χοληστερόλη (mg/dl)	$106,13 \pm 37,92$	$94,26 \pm 37,25$	0,03
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	$153,14 \pm 82,00$	$158,08 \pm 87,97$	0,68
Ουρία (mg/dl)	$44,91 \pm 23,34$	$45,77 \pm 21,00$	0,78
Κρεατινίνη (mg/dl)	$1,00 \pm 0,55$	$0,99 \pm 0,24$	0,88
Ουρικό οξύ (mg/dl)	$5,54 \pm 1,61$	$5,65 \pm 1,68$	0,64
CRP (mg/dl)	$4,32 \pm 1,16$	$3,7 \pm 1,8$	0,52
Ht (%)	$40,16 \pm 3,66$	$40,41 \pm 3,55$	0,11
Αριθμός WBC (n)	$7.561,68 \pm 2.038,28$	$8.040,91 \pm 2.196,38$	0,11
Αριθμός PLT (n)	$250.980,20 \pm 72.600,54$	$242.969,07 \pm 17.043,47$	0,66
Σελήνιο (microg/L)	$108,86 \pm 33,88$	$102,40 \pm 31,10$	0,16
Διαιτητικό σελήνιο (microg/L)	$1,04 \pm 0,47$	$1,15 \pm 0,65$	0,19
Χαλκός (microg/L)	$117,58 \pm 33,79$	$115,60 \pm 33,68$	0,67
Διαιτητικός χαλκός (microg/L)	$9,29 \pm 3,86$	$10,09 \pm 3,60$	0,64

Παρουσιάζονται οι μέσες τιμές (± 1 σταθερή απόκλιση).

ΣΝ: στεφανιαία νόσος, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΠΑΝ: περιφερική αγγειακή νόσος, ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΧΝΑ: χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, HbA1c: γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, Ht: αιματοκρίτης, WBC: λευκά αιμοσφαίρια, PLT: αιμοπετάλια.

$\pm 9,52$ ετών, $P=0,39$) και το BMI ($33,20 \pm 5,53$ έναντι $32,66 \pm 5,20$ Kg/m², $P=0,23$). Τα διαβητικά άτομα χωρίς ΣΝ είχαν υψηλότερες τιμές συστολικής αρτηριακής πίεσης ($148,65 \pm 19,34$ έναντι $142,75 \pm 18,24$ mmHg, $P=0,02$) και διαστολικής αρτηριακής πίεσης ($80,74 \pm 9,68$ έναντι $77,70 \pm 9,27$ mmHg, $P=0,02$) σε σχέση με τα διαβητικά άτομα με ΣΝ. Τα διαβητικά άτομα με ΣΝ είχαν συχνότερα αμφιβληστροειδοπάθεια (27% έναντι 15%, $P=0,03$), χαμηλότερες συγκεντρώσεις ολικής χοληστερόλης ($168,48 \pm 43,85$ έναντι $181,56 \pm 40,80$ mg/dl, $P=0,03$), χαμηλότερες τιμές LDL-χοληστερόλης πλάσματος ($94,26 \pm 37,25$ έναντι $106,13 \pm 37,92$ mg/dl, $P=0,03$) και κάπνιζαν συχνότερα έναντι των διαβητικών ατόμων χωρίς ΣΝ (35% έναντι 22%, $P=0,03$).

Τα επίπεδα σεληνίου πλάσματος δεν διέφεραν μεταξύ διαβητικών ατόμων με και χωρίς ΣΝ ($102,40 \pm 31,10$ έναντι $108,86 \pm 33,88$ microg/L, αντίστοιχα, $P=0,16$). Όμοια, τα επίπεδα χαλκού πλάσματος δεν διέφεραν μεταξύ διαβητικών ατόμων με και χωρίς ΣΝ ($115,60 \pm 33,68$ έναντι $117,58 \pm 33,79$ microg/L, αντίστοιχα, $P=0,67$).

Στη συνέχεια προχωρήσαμε σε μονοπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιώντας ως εξαρτημένη μεταβλητή τα επίπεδα σεληνίου και τα επίπεδα χαλκού πλάσματος. Ανάλογα με τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης δημιουργήσαμε μοντέλα πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης προκειμένου να διερευνήσουμε την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων σεληνίου και χαλκού πλάσματος και των υπό μελέτη μεταβλητών.

Στα άτομα με ΣΔτ2 και ΣΝ η μονοπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι τα επίπεδα σεληνίου πλάσματος σχετιζόνταν σημαντικά με το φύλο ($P=0,009$), το BMI ($P=0,02$), τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος ($P=0,03$), τον αριθμό των αιμοπεταλίων ($P=0,05$) και τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ($P=0,04$). Στη συνέχεια δημιουργήσαμε ένα μοντέλο πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης που περιελάμβανε τις μεταβλητές που βρέθηκαν να συσχετίζονται σημαντικά με τα επίπεδα σεληνίου πλάσματος στη μονοπαραγοντική ανάλυση και περιελάμβαναν: το φύλο, το BMI, τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος, τον αριθμό των αιμοπεταλίων και τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη. Η ανάλυση πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης έδειξε ότι το φύλο ($P=0,03$) και τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος ($P=0,008$) σχετιζόνταν σημαντικά και ανεξάρτητα με τα επίπεδα σεληνίου πλάσματος (Πίν. 2).

Στα άτομα με ΣΔτ2 χωρίς ΣΝ η μονοπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι τα επίπεδα σεληνίου πλάσμα-

Πίνακας 2. Ανάλυση πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης: η επίδραση στα επίπεδα σεληνίου πλάσματος του φύλου, της περιφερικής αγγειακής νόσου και των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με και χωρίς στεφανιαία νόσο.

	β	P
<i>Άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και στεφανιαία νόσο</i>		
Φύλο (άνδρες έναντι γυναικών)	0,21	0,03
Επίπεδα γλυκόζης πλάσματος (mg/dl)	0,25	0,008
<i>Άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 χωρίς στεφανιαία νόσο</i>		
Περιφερική αγγειακή νόσος (ναί έναντι όχι)	0,16	0,05
Επίπεδα γλυκόζης πλάσματος (mg/dl)	-0,09	0,06

τος σχετιζόταν σημαντικά με τη συστολική αρτηριακή πίεση ($P=0,01$), την περιφερική αγγειακή νόσο ($P=0,05$) και τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος ($P=0,05$). Και εδώ δημιουργήσαμε ένα μοντέλο πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης που περιελάμβανε τις παρακάτω μεταβλητές: συστολική αρτηριακή πίεση, περιφερική αγγειακή νόσο και τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος. Η ανάλυση πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης έδειξε ότι η παρουσία περιφερικής αγγειακής νόσου ($P=0,05$) και τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος ($P=0,05$) σχετιζόνταν σημαντικά και ανεξάρτητα με τα επίπεδα σεληνίου πλάσματος (Πίν. 2).

Στα άτομα με ΣΔτ2 και ΣΝ η μονοπαραγοντική ανάλυση όπου ως εξαρτημένη μεταβλητή χρησιμοποιήθηκαν τα επίπεδα του χαλκού στο πλάσμα έδειξε ότι αυτά σχετιζόνταν σημαντικά με το φύλο ($P<0,001$), το BMI ($P<0,001$), την κατανάλωση αλκοόλ ($P=0,02$), την παρουσία χρόνιας νεφρικής νόσου ($P=0,02$), τα επίπεδα χοληστερόλης πλάσματος ($P=0,01$), τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης πλάσματος ($P=0,003$), τον αιματοκρίτη ($P=0,03$) και τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ($P<0,001$). Το μοντέλο πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης περιελάμβανε τις μεταβλητές που βρέθηκαν να συσχετίζονται σημαντικά με τα επίπεδα χαλκού πλάσματος στη μονοπαραγοντική ανάλυση και περιελάμβαναν: το φύλο, το BMI, την κατανάλωση αλκοόλ, την παρουσία χρόνιας νεφρικής νόσου, τα επίπεδα χοληστερόλης πλάσματος, τα επίπεδα LDL-χοληστερόλης πλάσματος, τον αιματοκρίτη και τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη. Η ανάλυση πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης έδειξε ότι το φύλο ($P=0,05$), το BMI ($P=0,01$) και η παρουσία χρόνιας νεφρικής νόσου ($P=0,01$) σχετιζόνταν σημαντικά και ανεξάρτητα με τα επίπεδα χαλκού πλάσματος (Πίν. 3).

Πίνακας 3. Ανάλυση πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης: η επίδραση στα επίπεδα σεληνίου πλάσματος του φύλου, της περιφερικής αγγειακής νόσου και των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με και χωρίς στεφανιαία νόσο.

	β	P
Άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και στεφανιαία νόσο		
Φύλο (άνδρες έναντι γυναικών)	-0,22	0,05
BMI (mg/dl)	0,25	0,01
Χρόνια νεφρική νόσος (ναι)	-0,22	0,01
Άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 χωρίς στεφανιαία νόσο		
Αιματοκρίτης (%)	-0,19	0,05

Στα άτομα με ΣΔτ2 χωρίς ΣΝ η μονοπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι τα επίπεδα χαλκού πλάσματος σχετιζόνταν σημαντικά με το φύλο ($P=0,008$), το BMI ($P=0,07$), τα επίπεδα της HbA1c ($P=0,01$), τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος ($P=0,09$), τον αιματοκρίτη ($P=0,003$), τον αριθμό των αιμοπεταλίων ($P=0,001$) και τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ($P=0,01$). Και εδώ δημιουργήσαμε ένα μοντέλο πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης που περιελάμβανε τις παρακάτω μεταβλητές: φύλο, BMI, HbA1c, γλυκόζη πλάσματος, αιματοκρίτη, αριθμό των αιμοπεταλίων και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη. Η ανάλυση πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης έδειξε ότι ο αιματοκρίτης ($P=0,05$) σχετιζόταν σημαντικά και ανεξάρτητα με τα επίπεδα χαλκού πλάσματος (Πίν. 3).

Συζήτηση

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι τα επίπεδα σεληνίου πλάσματος δεν διέφεραν μεταξύ των ατόμων με ΣΔτ2 και ΣΝ έναντι των διαβητικών ατόμων χωρίς ΣΝ. Στα διαβητικά άτομα με ΣΝ τα επίπεδα σεληνίου πλάσματος σχετιζόνταν με το φύλο και τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος. Στα διαβητικά άτομα χωρίς ΣΝ τα επίπεδα σεληνίου πλάσματος σχετιζόνταν με την παρουσία περιφερικής αρτηριακής νόσου και τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τη συσχέτιση των επιπέδων σεληνίου πλάσματος και του ΣΔτ2 είναι αντικρουόμενα⁵⁻⁷. Μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ασία έδειξε ότι δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα σεληνίου πλάσματος

μεταξύ των ατόμων με ΣΔτ2 και των μη διαβητικών ατόμων⁸. Συγκεκριμένα, στη μελέτη συμμετείχαν 126 διαβητικά άτομα που ελάμβαναν αγωγή με δι-σκία και 530 μη διαβητικά άτομα ηλικίας 40-69 ετών. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν διαφορές ως προς τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου μεταξύ των δύο ομάδων όπως ήταν η αρτηριακή υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία. Ωστόσο, ανάμεσα στις δύο ομάδες της μελέτης δεν παρατηρήθηκε διαφορά όσον αφορά τα επίπεδα των βιταμινών A, C και E, καθώς και του σεληνίου πλάσματος⁸.

Ωστόσο, δύο άλλες μελέτες έδειξαν ότι τα επίπεδα σεληνίου πλάσματος ήταν χαμηλότερα στα άτομα με ΣΔτ2 έναντι των μη διαβητικών ατόμων⁹⁻¹⁰. Στη μία μελέτη των Ruiz και συν., βρέθηκε ότι τα επίπεδα του νικελίου, του χαλκού και του χρωμίου ήταν υψηλότερα στα άτομα με ΣΔτ2 έναντι των μη διαβητικών ατόμων ($P<0,05$) και, μάλιστα, οι τιμές τους ήταν υψηλότερες στα άτομα με διαταραχή της γλυκόζης νηστείας ($P<0,05$). Τέλος, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων πλάσματος των τριών παραπάνω ιχνοστοιχείων και της HbA1c⁹. Στη μελέτη των Navarro-Alarcin και συν., τα επίπεδα σεληνίου πλάσματος στα άτομα με ΣΔτ2 ($64,9 \pm 22,8$ micrograms/l) ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σύγκριση με τα μη διαβητικά άτομα ($74,9 \pm 27,3$ micrograms/l) ($P<0,05$). Στη μελέτη αυτή δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα σεληνίου πλάσματος μεταξύ των δύο φύλων και στις δύο ομάδες ($P>0,05$)¹⁰.

Σε άλλες μελέτες, ωστόσο, βρέθηκε ότι τα άτομα με ΣΔτ2 είχαν υψηλότερα επίπεδα σεληνίου πλάσματος σε σχέση με τα μη διαβητικά άτομα^{11,12}. Η ανάλυση των δεδομένων από τη μεγάλη επιδημιολογική μελέτη Third National Health and Nutrition Examination Survey, που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ σε σύνολο 8.876 ενηλίκων ηλικίας άνω των 20 ετών, έδειξε ότι τα υψηλά επίπεδα σεληνίου πλάσματος σχετιζόνταν ισχυρά με τον επιπολασμό του ΣΔτ2¹¹. Μετά από προσαρμογή ως προς την ηλικία, το φύλο, τη φυλή και το BMI τα επίπεδα σεληνίου πλάσματος ήταν $126,8$ ng/ml στα διαβητικά άτομα έναντι $124,7$ ng/ml στα μη διαβητικά άτομα ($P=0,02$). Σε μία υπο-ανάλυση στα πλαίσια της ίδιας μελέτης βρέθηκε ότι τα επίπεδα σεληνίου πλάσματος σχετιζόνταν θετικά με τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας και την HbA1c¹². Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα της μελέτης Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals

(SU.VI.MAX) trial στην οποία βρέθηκε ότι τα επίπεδα σεληνίου πλάσματος σχετίζονταν θετικά με τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας τόσο κατά την έναρξη της περιόδου παρακολούθησης όσο και μετά από 7,5 έτη παρακολούθησης των ατόμων της μελέτης¹³.

Σε μία άλλη μελέτη, που διερεύνησε τη σχέση των επιπέδων του σεληνίου με την παρουσία ΣΝ σε διαβητικούς άνδρες, βρέθηκε ότι οι διαβητικοί άνδρες με και χωρίς γνωστή ΣΝ είχαν χαμηλότερα επίπεδα σεληνίου σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες¹⁴. Ωστόσο, η μελέτη απέτυχε να δείξει την ύπαρξη οποιασδήποτε σχέσης μεταξύ των επιπέδων του σεληνίου και της ΣΝ σε διαβητικούς άνδρες, εύρημα που έρχεται σε συμφωνία με αυτά της παρούσας μελέτης¹⁴. Μία άλλη μελέτη σε υγιή πληθυσμό δεν έδειξε καμία συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων σεληνίου και του κινδύνου ΣΝ¹⁵. Συγκεκριμένα, σε ανάλυση ασθενών-μαρτύρων στα πλαίσια της μελέτης Health Professionals Follow-up Study μεταξύ των ετών 1987 και 1992 παρατηρήθηκαν 470 νέες περιπτώσεις ΣΝ. Τα επίπεδα του σεληνίου, μετά από προσαρμογή ως προς την ηλικία, τις καπνιστικές συνήθειες και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, δεν σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο ΣΝ (σχετικός κίνδυνος: 0,86, 95% όρια αξιοπιστίας: 0,55-1,32, $P=0,75$), μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου (σχετικός κίνδυνος: 0,54, 95% όρια αξιοπιστίας: 0,31-0,93, $P=0,07$), θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου (σχετικός κίνδυνος: 0,79, 95% όρια αξιοπιστίας: 0,39-1,60, $P=0,61$), ενώ σχετίζονταν με τη συχνότητα επέμβασης επαναγγείωσης των στεφανιαίων αγγείων (σχετικός κίνδυνος: 2,38, 95% όρια αξιοπιστίας: 1,11-5,09, $P=0,02$)¹⁵.

Μελέτη σε 130 άνδρες με ΣΝ και ίσο αριθμό υγιών μαρτύρων έδειξε ότι τα επίπεδα σεληνίου πλάσματος ήταν χαμηλότερα στα άτομα με ΣΝ ($P<0,001$) και σημαντικό ποσοστό των ατόμων της μελέτης (52%) είχε επίπεδα σεληνίου κάτω από 79 μg/L έναντι της ομάδας ελέγχου (22%, $P<0,0001$)¹⁶.

Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση της Cochrane που διερεύνησε τον ρόλο των συμπληρωμάτων σεληνίου στην πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου και στην εμφάνιση ΣΔτ2 χρησιμοποιήθηκαν 12 κλινικές δοκιμές στις οποίες συμμετείχαν συνολικά 19.715 άτομα¹⁷. Η μετα-ανάλυση των κλινικών δοκιμών έδειξε ότι τα συμπληρώματα σεληνίου δεν συνδέονται με αύξηση της ολικής θνητότητας (σχετικός κίνδυνος: 0,97, 95% όρια αξιοπιστίας: 0,88-1,08), την καρδιαγγειακή θνητότητα (σχετικός κίν-

δυνος: 0,97, 95% όρια αξιοπιστίας: 0,79-1,2), τα μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά συμβάματα (σχετικός κίνδυνος: 0,96, 95% όρια αξιοπιστίας: 0,89-1,04) ή τα καρδιαγγειακά συμβάματα (θανατηφόρα και μη) (σχετικός κίνδυνος: 1,03, 95% όρια αξιοπιστίας: 0,95-1,11). Όσον αφορά την εμφάνιση του ΣΔτ2 παρατηρήθηκε μία μικρή, αλλά όχι στατιστικά σημαντική, αύξηση (σχετικός κίνδυνος: 1,06, 95% όρια αξιοπιστίας: 0,97-1,15). Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα υπάρχοντα δεδομένα των κλινικών μελετών, αν και είναι περιορισμένα, δεν δείχνουν κάποιο όφελος στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου από τη χορήγηση των συμπληρωμάτων σεληνίου¹⁷.

Σε μία πρόσφατη μελέτη εξετάστηκε η σχέση μεταξύ των επιπέδων σεληνίου πλάσματος και της λειτουργίας των αγγείων σε άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου¹⁸. Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 306 άτομα (35% με στεφανιαία νόσο, 40% με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και 54% με σακχαρώδη διαβήτη). Η εκτίμηση της λειτουργίας των αγγείων έγινε με τη μέθοδο της ταχύτητας του κύματος σφυγμού (Pulse wave velocity, PWV). Μετά από προσαρμογή προς πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες βρέθηκε ότι τα άτομα της μελέτης με χαμηλά επίπεδα διατροφικής πρόσληψης σεληνίου παρουσίαζαν υψηλές τιμές PWV, που αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου¹⁸.

Όπως παρατηρήθηκε με τα επίπεδα σεληνίου πλάσματος, όμοια και τα επίπεδα του χαλκού δεν διέφεραν μεταξύ των διαβητικών ατόμων με και χωρίς ΣΝ. Στα διαβητικά άτομα με ΣΝ η ανάλυση πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης έδειξε ότι το φύλο, το BMI και η παρουσία χρόνιας νεφρικής νόσου σχετίζονταν σημαντικά και ανεξάρτητα με τα επίπεδα χαλκού πλάσματος. Αντίθετα, στα άτομα με ΣΔτ2 χωρίς ΣΝ η ανάλυση πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης έδειξε ότι μόνο ο αιματοκρίτης σχετιζόταν σημαντικά και ανεξάρτητα με τα επίπεδα χαλκού πλάσματος.

Είναι γνωστό ότι η οξειδωτική καταπόνηση αποτελεί έναν από τους κυριότερους παθογενετικούς παράγοντες των επιπλοκών του ΣΔτ2. Πρόσφατα πειραματικά δεδομένα σε διαβητικά ποντίκια μετά από χορήγηση στρεπτοζοτοκίνης¹⁹ έδειξαν ότι ο χαλκός διαθέτει αντιοξειδωτικές ικανότητες οι οποίες δρουν προστατευτικά έναντι των διαβητικών επιπλοκών. Όμοια, σε άλλη μελέτη σε διαβητικά πο-

ντία βρέθηκε ότι διαίτα φτωχή σε χαλκό είχε ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη υπεργλυκαιμίας με πιθανό παθογενετικό μηχανισμό τη δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων των β-κυττάρων του παγκρέατος²⁰.

Σε πρόσφατη μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 132 άτομα με ΣΔτ2, βρέθηκε ότι τα επίπεδα χαλκού πλάσματος σχετιζόνταν θετικά με την HbA1c ($P=0,044$). Στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι η μείωση της HbA1c από 8,7% σε 6,8% ($P<0,001$) συνοδεύτηκε από αντίστοιχη μείωση των επιπέδων χαλκού πλάσματος (από 105,7 $\mu\text{g/dL}$ σε 101,8 $\mu\text{g/dL}$, $P=0,069$)²¹. Όμοια, σε άλλη μελέτη μετρήθηκαν τα επίπεδα του χαλκού σε 60 άτομα με ΣΔτ2 (χωρίς διαβητικές επιπλοκές) και 60 μη διαβητικά άτομα. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι τα διαβητικά άτομα είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα χαλκού στο πλάσμα ($144,00 \pm 12,87 \mu\text{g/dl}$) έναντι των μη διαβητικών απόμων ($138,50 \pm 11,00 \mu\text{g/dl}$)²². Παρόμοια ήταν τα ευρήματα και σε άλλη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 20 διαβητικά άτομα νεαρής ηλικίας έναντι αντίστοιχου αριθμού υγιών μαρτύρων²³. Όμοια, μία άλλη μελέτη έδειξε υψηλότερα επίπεδα χαλκού στα διαβητικά άτομα έναντι των μη διαβητικών και την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων του χαλκού και της HbA1c²⁴. Ωστόσο, σε άλλη μελέτη βρέθηκε ότι τα διαβητικά άτομα είχαν υψηλότερα επίπεδα χαλκού έναντι των μη διαβητικών απόμων αλλά όχι σε βαθμό στατιστικά σημαντικό²⁵.

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι τα επίπεδα του χαλκού σχετίζονται με την παρουσία διαβητικών επιπλοκών. Συγκεκριμένα, σε μελέτη στην οποία μετρήθηκαν τα επίπεδα του χαλκού σε συλλογή ούρων 24ώρου σε 42 διαβητικά άτομα με μικρολευκωματινουρία και 40 διαβητικά άτομα χωρίς μικρολευκωματινουρία βρέθηκε ότι η μέση συγκέντρωση (95% όρια αξιοπιστίας) του χαλκού στα ούρα ήταν 36,14 (14,54-57,74) και 14,77 $\mu\text{g/L}$ (10,17-19,37), αντίστοιχα ($P=0,003$)²⁶. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του χαλκού στα ούρα και της διάρκειας του διαβήτη ή της HbA1c²⁶. Τα παραπάνω ευρήματα συμφωνούν με αυτά της παρούσας μελέτης. Όμοια, άλλη μελέτη σε 76 διαβητικά άτομα [(μέσης ηλικίας 52 ± 8 ετών, διάρκειας διαβήτη 5-16 έτη) 52 άτομα με ήπιες διαβητικές επιπλοκές και 24 άτομα με σοβαρές διαβητικές επιπλοκές] έδειξε την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων του χαλκού και της παρουσίας διαβητικών επιπλοκών²⁷. Ωστόσο, σε άλλη μελέτη στην οποία εκτιμή-

θηκαν τα επίπεδα του χαλκού σε 40 άτομα με διαβητική νεφροπάθεια έναντι 40 υγιών μαρτύρων δεν βρέθηκε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ($165,42 \pm 5,71$ έναντι $166,6 \pm 5,48 \mu\text{g/dl}$, $P>0,05$)²⁸.

Όσον αφορά τις επιδράσεις του χαλκού στο καρδιαγγειακό σύστημα, η μελέτη Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study έδειξε ότι τα υψηλά επίπεδα χαλκού πλάσματος σχετιζόνταν με διαταραχή της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε ηλικιωμένα άτομα ακόμα και μετά από προσαρμογή για γνωστούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου²⁹. Σε άλλη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 30 ασθενείς με ΣΝ και 20 υγιείς μάρτυρες βρέθηκε ότι τα επίπεδα του χαλκού ήταν χαμηλότερα στα άτομα με ΣΝ, σε βαθμό, όμως, μη στατιστικά σημαντικό ($1,0164 \pm 0,2672$ έναντι $1,1934 \pm 0,4164 \mu\text{g/dl}$, $P=0,073$)³⁰. Ωστόσο, σε άλλη μελέτη σε 33 ασθενείς με ΣΝ (14 με νόσο ενός αγγείου και 19 με νόσο πολλών αγγείων) στην οποία μελετήθηκε η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των συγκεντρώσεων του καδμίου, του χαλκού, του ψευδαργύρου και του σεληνίου και της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας βρέθηκε ότι μόνο το κάδμιο σχετίζεται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με την παρουσία ΣΝ³¹.

Σε μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 67 ασθενείς με ΣΝ και 26 υγιείς μάρτυρες, εκτιμήθηκε η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων του χαλκού και του βαθμού των αθηρωματικών αλλοιώσεων. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων του χαλκού και της παρουσίας αθηρωματικών αλλοιώσεων αλλά όχι μεταξύ των επιπέδων του χαλκού και της βαρύτητας των αλλοιώσεων³². Στη μελέτη Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study εκτιμήθηκε ο κίνδυνος ΣΝ σε 1.016 άτομα μέσης ηλικίας 70 ετών με τη χρήση του Framingham Risk Score σε συνδυασμό με τη συγκέντρωση 11 διαφορετικών ιχνοστοιχείων. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι στις γυναίκες το κάδμιο ήταν ο κυριότερος προβλεπτικός παράγοντας του Framingham Risk Score ($P<0,0001$) ενώ στους άνδρες ο χαλκός ($P<0,0001$)³³. Σε άλλη μελέτη σε 2.233 άτομα, ηλικίας 15-65 ετών [1.106 (49,5%) άνδρες και 1.127 (50,5%) γυναίκες], βρέθηκε ότι τα επίπεδα χαλκού πλάσματος ήταν υψηλότερα στα παχύσαρκα άτομα και τα άτομα με αρτηριακή υπέρταση ($P<0,001$). Επίσης, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του χαλκού και του BMI ($P<0,001$) καθώς και

του 10ετή κινδύνου θανάτου από ΣΝ ($P < 0,001$)³⁴. Σε άλλη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 30 ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια έναντι 27 υγιών μαρτύρων, βρέθηκε ότι υπήρχε διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες όσον αφορά τα επίπεδα χαλκού πλάσματος ($1,54 \pm 0,52$ έναντι $1,31 \pm 0,24$ mg/, $P = 0,048$, αντίστοιχα)³⁵. Μάλιστα τα άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου NYHA III είχαν υψηλότερα επίπεδα χαλκού πλάσματος σε σύγκριση με τα άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου NYHA II.

Σε άλλη μελέτη βρέθηκε ότι οι αθηρωματικές αλλοιώσεις ασθενών με ΣΝ παρουσίαζαν υψηλές συγκεντρώσεις χαλκού³⁶. Αντίθετα με τα παραπάνω ευρήματα, μελέτη που έγινε στο Ιράν έδειξε ότι τα άτομα που παρουσίαζαν αλλοιώσεις των στεφανιαίων αγγείων είχαν χαμηλότερα επίπεδα χαλκού πλάσματος σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική στεφανιογραφία³⁷. Σε άλλη μελέτη σε ασθενείς με εκτασία των στεφανιαίων αγγείων δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα επίπεδα του χαλκού πλάσματος έναντι της ομάδας ελέγχου, που περιελάμβανε υγιείς μάρτυρες και άτομα με ΣΝ. Αντίθετα, τα άτομα με εκτασία των στεφανιαίων αγγείων είχαν χαμηλότερα επίπεδα σεληνίου έναντι της ομάδας ελέγχου³⁸.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι τα επίπεδα σεληνίου και χαλκού πλάσματος δεν διέφεραν μεταξύ των ατόμων με ΣΔτ2 με και χωρίς ΣΝ. Στα διαβητικά άτομα με ΣΝ τα επίπεδα σεληνίου πλάσματος σχετίζονταν με το φύλο και τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος, ενώ τα επίπεδα χαλκού πλάσματος σχετίζονταν με το φύλο, το BMI και την παρουσία χρόνιας νεφρικής νόσου. Στα διαβητικά άτομα χωρίς ΣΔτ2 τα επίπεδα σεληνίου πλάσματος σχετίζονταν με την παρουσία περιφερικής αρτηριακής νόσου και τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος, ενώ τα επίπεδα χαλκού πλάσματος σχετίζονταν μόνο με τον αιματοκρίτη.

Abstract

Papazafiropoulou AK, Sotiropoulos A, Kokolaki A, Kardara MS, Koutsovasilis A, Pappas S. Serum selenium and copper levels between subjects with type 2 diabetes with and without coronary artery disease. *Hellenic Diabetol Chron* 2013; 4: 243-252.

The existing literature data show a relationship between specific trace element and diabetes mellitus.

According to experimental and human studies, selenium and copper may have a key role in the pathogenesis of diabetes mellitus contributing to the insulin resistance and development of diabetic complications. Therefore the aim of the present study was to investigate whether selenium and copper levels differ between type 2 diabetes (T2D) subjects with and without coronary artery disease (CAD). A total of 200 subjects with T2D (100 with CAD and 100 without CAD), consecutively selected from the diabetes outpatient clinic of our hospital were enrolled into the study. Serum selenium levels did not differ between diabetic subjects with and without CAD (102.40 ± 31.10 vs. 108.86 ± 33.88 microg/L, $P=0.16$). In diabetic subjects with CAD multivariate linear regression analysis demonstrated significant independent associations between selenium and sex ($\beta=0.21$, $P=0.03$) and glucose levels ($\beta=0.25$, $P=0.008$). In diabetic subjects without CAD multivariate linear regression analysis demonstrated significant independent associations between selenium and peripheral artery disease ($\beta=0.16$, $P=0.05$) and glucose levels ($\beta=-0.09$, $P=0.05$). In accordance, copper levels did not differ between diabetic subjects with and without CAD (115.60 ± 33.68 vs. 117.58 ± 33.79 microg/L, $P=0.67$). In diabetic subjects with CAD multivariate linear regression analysis demonstrated significant independent associations between copper and sex ($\beta=-0.22$, $P=0.05$), body mass index ($\beta=0.25$, $P=0.01$) and chronic kidney disease ($\beta=-0.22$, $P=0.01$). In diabetic subjects without CAD multivariate linear regression analysis demonstrated significant independent associations between copper and hematocrit ($\beta=-0.19$, $P=0.05$). In conclusion, serum selenium and copper levels did not differ between diabetic subjects with and without CAD.

Βιβλιογραφία

1. Kilander L, Berglund L, Boberg M, Vessby B, Lithell H. Education, lifestyle factors and mortality from cardiovascular disease and cancer. A 25-year follow-up of Swedish 50-year-old men. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1119-26.
2. Wei WQ, Abnet CC, Qiao YL, et al. Prospective study of serum selenium concentrations and esophageal and gastric cardia cancer, heart disease, stroke, and total death. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 80-5.
3. Ford ES. Serum copper concentration and coronary heart disease among US adults. *Am J Epidemiol* 2000; 15: 1182-8.
4. Thomson CD. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 391-402.
5. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of

- type 2 diabetes: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 147: 217-23.
6. Kornhauser C, Garcia-Ramirez JR, Wrobel K, Pérez-Luque EL, Garay-Sevilla ME, Wrobel K. Serum selenium and glutathione peroxidase concentrations in type 2 diabetes mellitus patients. *Primary Care Diabetes* 2008; 2: 81-5.
 7. Marcason W. What is the latest research on the connection between selenium and diabetes? *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 188.
 8. Hughes K, Choo M, Kuperan P, Ong CN, Aw TC. Cardiovascular risk factors in non-insulin-dependent diabetics compared to non-diabetic controls: a population-based survey among Asians in Singapore. *Atherosclerosis* 1998; 136: 25-31.
 9. Ruíz C, Alegría A, Barberá R, Farré R, Lagarda J. Selenium, zinc and copper in plasma of patients with type 1 diabetes mellitus in different metabolic control states. *J Trace Elem Med Biol* 1998; 12: 91-5.
 10. Navarro-Alarcón M, López-G de la Serrana H, Pérez-Vale-ro V, López-Martínez C. Serum and urine selenium concentrations as indicators of body status in patients with diabetes mellitus. *Sci Total Environ* 1999; 228: 79-85.
 11. Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium and diabetes in U.S. adults. *Diabetes Care* 2007; 30: 829-34.
 12. Laclaustra M, Navas-Acien A, Stranges S, Ordovas JM, Guallar E. Serum selenium concentrations and diabetes in U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 1409-13.
 13. Czernichow S, Couthouis A, Bertrais S, et al. Antioxidant supplementation does not affect fasting plasma glucose in the Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals (SU.VI.MAX) study in France: association with dietary intake and plasma concentrations. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 395-99.
 14. Rajpathak S, Rimm E, Morris JS, Hu F. Toenail selenium and cardiovascular disease in men with diabetes. *J Am Coll Nutr* 2005; 24: 250-6.
 15. Yoshizawa K, Ascherio A, Morris JS, et al. Prospective study of selenium levels in toenails and risk of coronary heart disease in men. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 852-60.
 16. Alissa EM, Bahijri SM, Ferns GA. The controversy surrounding selenium and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Med Sci Monit* 2003; 9: RA9-18.
 17. Rees K, Hartley L, Day C, Flowers N, Clarke A, Stranges S. Selenium supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD009671.
 18. Chan YH, Siu CW, Yiu KH, et al. Adverse systemic arterial function in patients with selenium deficiency. *J Nutr Health Aging* 2012; 16: 85-8.
 19. Qazzaz M, Abdul-Ghani R, Metani M, Husein R, Abu-Hijleh AL, Abdul-Ghani AS. The antioxidant activity of copper(II) (3,5-diisopropyl salicylate)₄ and its protective effect against streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats. *Biol Trace Elem Res* 2013; 154: 88-96.
 20. Weksler-Zangen S, Jörns A, Tarsi-Chen L, et al. Dietary copper supplementation restores β -cell function of Cohen diabetic rats: a link between mitochondrial function and glucose-stimulated insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 304: E1023-34.
 21. Naka T, Kaneto H, Katakami N, et al. Association of serum copper levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Endocr J* 2013; 60: 393-6.
 22. Ferdousi S, Mia AR. Serum levels of copper and zinc in newly diagnosed type-2 diabetic subjects. *Mymensingh Med J* 2012; 21: 475-8.
 23. Basaki M, Saeb M, Nazifi S, Shamsaei HA. Zinc, copper, iron, and chromium concentrations in young patients with type 2 diabetes mellitus. *Biol Trace Elem Res* 2012; 148: 161-4.
 24. Viktorínová A, Toserová E, Krizko M, Duracková Z. Altered metabolism of copper, zinc, and magnesium is associated with increased levels of glycated hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Metabolism* 2009; 58: 1477-82.
 25. Kazi TG, Afridi HI, Kazi N, et al. Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients. *Biol Trace Elem Res* 2008; 122: 1-18.
 26. Talaie A, Jabari S, Bigdeli MH, Farahani H, Siavash M. Correlation between microalbuminuria and urinary copper in type two diabetic patients. *Indian J Endocrinol Metab* 2011; 15: 316-9.
 27. Flores CR, Puga MP, Wrobel K, Garay Sevilla ME, Wrobel K. Trace elements status in diabetes mellitus type 2: possible role of the interaction between molybdenum and copper in the progress of typical complications. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 91: 333-41.
 28. Prabodh S, Prakash DS, Sudhakar G, Chowdary NV, Desai V, Shekhar R. Status of copper and magnesium levels in diabetic nephropathy cases: a case-control study from South India. *Biol Trace Elem Res* 2011; 142: 29-35.
 29. Lind PM, Olsén L, Lind L. Elevated circulating levels of copper and nickel are found in elderly subjects with left ventricular hypertrophy. *Ecotoxicol Environ Saf* 2012; 86: 66-72.
 30. Cebi A, Kaya Y, Gungor H, et al. Trace elements, heavy metals and vitamin levels in patients with coronary artery disease. *Int J Med Sci*. 2011; 8: 456-60.
 31. Kosmala W, Kuliczkowski W, Jolda-Mydlowska B, Przewlocka-Kosmala M, Kucharski W, Antonowicz-Juchniewicz J. Relation between heavy metals and left ventricular diastolic function in patients with coronary artery disease. *Toxicol Mech Methods*. 2004; 14: 177-82.
 32. Islamoglu Y, Evliyaoglu O, Tekbas E, et al. The relationship between serum levels of Zn and Cu and severity of coronary atherosclerosis. *Biol Trace Elem Res* 2011; 144: 436-44.
 33. Olsén L, Lind PM, Lind L. Gender differences for associations between circulating levels of metals and coronary risk in the elderly. *Int J Hyg Environ Health* 2012; 215: 411-7.
 34. Ghayour-Mobarhan M, Taylor A, Kazemi-Bajestani SM, et al. Serum zinc and copper status in dyslipidaemic patients with and without established coronary artery disease. *Clin Lab*. 2008; 54: 321-9.
 35. Shokrzadeh M, Ghaemian A, Salehifar E, Aliakbari S, Sar-

- avi SS, Ebrahimi P. Serum zinc and copper levels in ischemic cardiomyopathy. *Biol Trace Elem Res.* 2009; 127: 116-23.
36. Stadler N, Lindner RA, Davies MJ. Direct detection and quantification of transition metal ions in human atherosclerotic plaques: evidence for the presence of elevated levels of iron and copper. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 949-54.
37. Kazemi-Bajestani SM, Ghayour-Mobarhan M, Ebrahimi M, et al. Serum copper and zinc concentrations are lower in Iranian patients with angiographically defined coronary artery disease than in subjects with a normal angiogram. *J Trace Elem Med Biol* 2007; 21: 22-8.
38. Kosar F, Taskapan C, Kucukbay Z. Serum levels of selenium, zinc and copper in patients with coronary artery ectasia. *Indian Heart J.* 2007; 59: 38-41.

Λέξεις-κλειδιά:

Σελήνιο

Χαλκός

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Στεφανιαία νόσος

Key-words:

Selenium

Copper

Type 2 diabetes mellitus

Coronary artery disease