

Παράγοντες κινδύνου που επηρεάζουν τη συχνότητα εμφάνισης Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας (ΔΑ) σε διαβητικούς τύπου 1. Στοιχεία από την EURODIAB Prospective Complications Study

Χ. Μανές
Γ. Τριανταφύλλου
Δ. Καραγιάννη
Α. Τσιανάκα
Ε. Φραγκουλίδου
Δ. Σκούτας
Ν. Παπάζογλου

Περίληψη

Παρουσιάζουμε την εξέλιξη 33 διαβητικών ασθενών τύπου 1 χωρίς στοιχεία ΔΑ κατά την εκκίνηση σε διάστημα 7,3 ετών. Οι ασθενείς συμμετείχαν στην EURODIAB Prospective Complications Study. Στην μελέτη αυτή της EURODIAB συμμετείχαν 764 ασθενείς από όλη την Ευρώπη χωρίς στοιχεία ΔΑ κατά την εκκίνηση. Αμφιβληστροειδοπάθεια παρουσίασαν 18 από τους 33 ασθενείς (54,5%) (429 από 764 ασθενείς της EURODIAB Prospective Complications Study [56%] και για το 95% των ασθενών: 52-59%). Περισσότεροι από 20 παράγοντες λαμβάνονται υπ' όψιν στην εργασία μας και μεταξύ αυτών η HbA1c, η AER, η ολική χοληστερίνη, τα τριγλυκερίδια νηστείας, το vWF, η σχέση περιμέτρου μέσης - ισχίων, το βάρος και το κάπνισμα. Για την εκτίμηση των αποτελεσμάτων οι τιμές προσαρμόστηκαν για 2 βασικές παραμέτρους: την διάρκεια του ΣΔ και την HbA1c κατά την εκκίνηση. Μετά την προσαρμογή αυτή οι μόνοι παράγοντες που παρέμειναν κλινικά σημαντικοί ήταν τα τριγλυκερίδια νηστείας (0,90 έναντι 0,83 mmol/l, $R=0.04$), η σχέση περιμέτρου μέσης - ισχίων (0,86 έναντι 0,83 $P=0,001$) και η HbA1c κατά την επανεξέταση (6,3 έναντι 6,1% $P=0,03$). Και οι δύο παράγοντες αυτοί αποτελούν ισχυρούς δείκτες ανοχής στην ινσουλίνη. Συμπεράσματα: 1) Η συχνότητα της εμφάνισης ΔΑ σε διαβητικούς τύπου 1 παραμένει υψηλή 54,5% στα 7,5 χρόνια. 2) Βασικούς επιβαρυντικούς παράγοντες, λαμβάνοντας υπ' όψιν την διάρκεια της νόσου και τον γλυκαιμικό έλεγχο, αποτελούν η σχέση περιμέτρου μέσης - ισχίων και τα τριγλυκερίδια νηστείας.

Ο μόνος αποδεδειγμένα αποτρεπτικός παράγοντας για την εμφάνιση της ΔΑ είναι ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος ο οποίος όμως από μόνος του δεν είναι ικανοποιητικός μια και σε ένα ποσοστό παρά τον εντατικό έλεγχο εξακολουθεί η εμφάνιση ΔΑ¹. Είναι προφανές ότι υπεισέρχονται και άλλοι παράγοντες κινδύνου που πρέπει να διερευνηθούν. Ήδη στο παρελθόν ανακοινώσαμε από την ίδια θέση τα ευρήματά μας από τη συμμετοχή μας στην πολυκεντρική μελέτη της EURODIAB με ιδιαίτερη επισήμανση στην υπέρταση και στη μικρολευκωματουρία², στην διάρκεια της νόσου³, στις διατροφικές συνήθειες και στα επίπεδα

Β' Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Κέντρο ΓΠΝ «Παπαγεωργίου» Θεσσαλονίκης

χοληστερόλης⁴ ενώ μια συλλογική εικόνα για το σύνολο της EURODIAB δόθηκε από την κεντρική ομάδα ερευνής⁵. Η εικόνα όμως αυτή υπήρξε στατική. Είναι προφανής η ανάγκη διερεύνησης των παραγόντων κινδύνου στο χρόνο.

Υλικό και Μέθοδος

Η μελέτη αυτή παρουσιάζει τα αποτελέσματα όσον αφορά στους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ΔΑ 33 ασθενών μας με ΣΔ τύπου 1 οι οποίοι έλαβαν μέρος στην EURODIAB Prospective Complications Study και οι οποίοι δεν παρουσίαζαν στοιχεία ΔΑ κατά την εκκίνηση. Ο αρχικός έλεγχος έγινε μεταξύ των ετών 1989 και 1991 και αποτελεί μέρος του υλικού της συμμετοχής μας στην πολυκεντρική μελέτη EURODIAB η μεθοδολογία της οποίας καθώς και η φωτογραφική τεκμηρίωση της ΔΑ περιγράφηκαν εκτεταμένα στο παρελθόν^{1,6}. Οι ασθενείς αυτοί επανεξετάστηκαν μετά από διάστημα 7,3 κατά μέσο όρο ετών (6-8 έτη). Οι αριθμοί για το σύνολο της EURODIAB Prospective Complications Study ήταν 764 ασθενείς από όλη την Ευρώπη χωρίς στοιχεία ΔΑ κατά την εκκίνηση. Η εκτίμηση της ΔΑ έγινε σε κέντρο διαβάθμισης στην Αγγλία με βάση φωτογραφίες του βυθού που ελήφθησαν κατά την εκκίνηση και κατά την επανεξέταση μετά 7,3 έτη με την γνωστή μεθοδολογία που ήδη περιγράψαμε⁶.

Η στατιστική επεξεργασία έγινε κεντρικά μεν με το στατιστικό πακέτο SAS λόγω του μεγάλου αριθμού των παραγόντων (1800), για το κέντρο μας όμως ζητήθηκε η μεταφορά των δεδομένων στο στατιστικό πακέτο SPSS. Από την κεντρική ομάδα της EURODIAB μας παραχωρήθηκαν πίνακες των βασικών στοιχείων αυτής της μελέτης με τα ευρήματα σε προτυποποιημένο μοντέλο παλινδρόμησης "standardized regression model", το οποίο λάβαμε υπ' όψιν στην μελέτη μας, και το οποίο όμως δεν μπορεί να εφαρμοσθεί στην δική μας ομάδα λόγω του μικρού αριθμού των περιστατικών (18 μόνο ασθενείς).

Αποτελέσματα

Αμφιβληστροειδοπάθεια παρουσίασαν 18 από τους 33 ασθενείς (54,5%) (429 από 764 ασθενείς της EURODIAB Prospective Complications Study [56%] και για το 95% των ασθενών: 52-59%).

Περισσότεροι από 20 παράγοντες λαμβάνονται υπ' όψιν στην εργασία μας και μεταξύ αυτών η HbA1c, η AER, η ολική χοληστερόλη, τα τριγλυ-

κερίδια νηστείας, το vWF, η σχέση περιμέτρου μέσης - ισχίων, το βάρος, το κάπνισμα, και η δόση ινσουλίνης ανά χιλιόγραμμα βάρους σώματος.

Τα στοιχεία αυτά παρατίθενται στον πίνακα 1 σε σχέση με την συνολική σειρά της EURODIAB.

Είναι προφανής η σχέση της εμφάνισης της ΔΑ με την ηλικία, την διάρκεια νόσου, τον γλυκαιμικό έλεγχο (HbA1c), την διαστολική πίεση, την μικρολευκωματουρία, το επίπεδο χοληστερόλης και την σχέση μέσης-ισχίων.

Συζήτηση

Πολλοί παράγοντες μπορεί να συγχέονται με τη διάρκεια νόσου και τον γλυκαιμικό έλεγχο (HbA1c). Για την εκτίμηση των αποτελεσμάτων οι τιμές προσαρμόστηκαν (με τη χρήση ενός προτυποποιημένου μοντέλου παλινδρόμησης) για 2 βασικές παραμέτρους: την διάρκεια του ΣΔ και την HbA1c κατά την εκκίνηση. Μετά την προσαρμογή αυτή οι μόνοι παράγοντες που παρέμειναν κλινικά σημαντικοί ήταν τα τριγλυκερίδια νηστείας (0,90 έναντι 0,83 mmol/l, P 0,04), η σχέση περιμέτρου μέσης - ισχίων (0,86 έναντι 0,83 P= 0,001) και η HbA1c κατά την επανεξέταση (6,3 έναντι 6,1% P = 0,03).

Αμφότερα (τριγλυκερίδια και σχέση μέσης-ισχίων) είναι δείκτες κλειδιά για το σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη⁷. Παρ' όλο που υπάρχουν εργασίες που υποστηρίζουν ότι δεν υφίσταται σχέση μεταξύ ΔΑ και ανοχής στην ινσουλίνη στους διαβητικούς τύπου 1⁸ η ομάδα μελέτης της EURODIAB σε μια εντελώς πρόσφατη δημοσίευσή της⁹ υποστήριξε βασιζόμενη στο υλικό που σας παρουσιάζουμε ότι οι δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη είναι ισχυροί παράγοντες εμφάνισης ΔΑ στους διαβητικούς τύπου 1. Προφανώς η επίδραση της σχέσης μέσης-ισχίων δεν μπορεί να συσχετισθεί με το βάρος σώματος μια και δεν μπορεί να καθορισθεί κάποια κλινικά σημαντική τιμή γι' αυτό (P=0,1).

Είναι προφανές ότι η σχέση μέσης-ισχίων χρειάζεται περισσότερη έρευνα μια και θα μπορούσε να στρέψει τις προσπάθειες αγωγής προς την κατεύθυνση της ελάττωσης της κεντρικής παχυσαρκίας στους διαβητικούς τύπου 1.

Τέλος η μικρολευκωματουρία (AER με P = 0,001) μπορεί να ενταχθεί στο ίδιο πλάνο μια και είναι γνωστό ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε αυτή¹⁰.

Υπήρξαν και δύο άλλοι λιγότερο ισχυροί παράγοντες, ο παράγων Von Willebrand και η γ-γλουταμινοτρανσφεράση με δείκτες σημαντικότητας P=0,04 και P=0,02 αντίστοιχα, αλλά το πιθανό

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου για εξέλιξη προς αμφιβληστροειδοπάθεια

Παράγοντες κινδύνου	Εξέλιξη προς αμφιβληστροειδοπάθεια				
	Ομάδα Θεσσαλονίκης			Σύνολο EURODIAB *	
Αριθμός	ΝΑΙ 18	ΟΧΙ 15	P Ομάδας Θεσ/κης	ΝΑΙ 429	ΟΧΙ 335
Μέση ηλικία	28.2	28.6	0.4	29 ± 0.5	30 ± 0.4
Διάρκεια νόσου	11.4 ± 0.4	8.9 ± 0.6	0.0004	11 ± 0.3	9 ± 0.4
HbA1c αρχική	9.4 ± 0.4	7.2 ± 0.4	0.0001	6.9 ± 0.1	5.6 ± 0.1
HbA1c τελ. 2ετίας	9.3 ± 0.6	7 ± 0.2	0.0001	6.7 ± 0.1	5.7 ± 0.1
Συστολική ΑΠ	115 ± 0.7	114 ± 0.8	0.3	116 ± 0.7	115 ± 0.7
Διαστολική ΑΠ	73 ± 0.9	73 ± 0.6	0.7	74 ± 0.5	73 ± 0.6
AER (μg/min)	13(6-19)	11(6-15)	0.001	12(6-19)	10(6-14)
Χοληστερόλη mmol/l	5.5 ± 0.1	5.0 ± 0.1	0.008	5.2 ± 0.05	5.0 ± 0.05
Τριγλυκερίδια πείνας	1.1 (0.8-1.3)	0.8 (0.6-1)	0,0001	0,94 (0.68-1.16)	0,80 (0.60-0.96)
HDL χοληστερόλη mmol/l	1.45 ± 0.6	1.53 ± 0.1	0.60	1.48 ± 0.02	1,54 ± 0.02
LDL χοληστερόλη mmol/l	3.2 ± 0.1	3.1 ± 0.1	0.2	3.18 ± 0.06	3.07 ± 0.06
vWF (U/ml)	1.2 ± 0.03	1.11 ± 0.03	0.04	1.23 ± 0.03	1,14 ± 0.03
γGT (U/l)	10.9 ±(7.6-12.4)	9,5 ±(7.1-12.5)	0,02	10,7 ± (7.5-14.0)	9,6 ±(7.0-12.5)
Βάρος σχέση	68.1 0,86	67.6 0,81	0.1 0,0001	67.7 ± 0.5 0,87	66.3 ± 0.6 0,83
μέσης - ισχίων	±0.007	±0.003		±0.006	±0.007
Ενεργοί καπνιστές	50.1%	39.6%	0.08	32% ± 2	27% ± 2

* για το 95% των περιστατικών της EURODIAB

νότερο είναι ότι συσχετίζονται με τον γλυκαιμικό έλεγχο και την διάρκεια νόσου μια και χάνουν την σημαντικότητά τους μόλις συνυπολογισθούν οι δύο αυτοί παράγοντες.

Συμπεράσματα

– Η συχνότητα της εμφάνισης ΔΑ σε διαβητικούς τύπου 1 παραμένει υψηλή 54,5% στα 7,5 χρόνια.

– Βασικούς επιβαρυντικούς παράγοντες, λαμβάνοντας υπ' όψιν την διάρκεια της νόσου και τον γλυκαιμικό έλεγχο, αποτελούν η σχέση περιμέτρου μέσης - ισχίων και τα τριγλυκερίδια νηστείας.

Summary

Manes Ch, Triantafyllou G, Karagianni D, Tsianaka A, Fragkoulidou E, Skoutas D, Papazoglou N. Risk factors influencing the Diabetic Retinopathy incidence (DR) in type 1 diabetics. Data from the EURODIAB prospective complications study. Hellen Diabetol Chron 2001; 2: 193 - 196.

We present the evolution of DR in 7.3years, 33 diabetic type 1 subjects without DR at the entry to the

study. The patients are part of 57 patients of Thessaloniki center who participated in the EURODIAB Prospective Complications Study, 24 out of them had already DR at the beginning. 18 out 33 patients (54.5%) had retinopathy [429 out of 764 patients of EURODIAB Prospective Complication study (56%) and for 95% of patients: 52-59%]. More than 20 factors are taken into consideration in our study and among them HbA1c, AER, total cholesterol, fasting triglyceride, waist-to-hip ratio, weight and smoking. For the results assessment the values were adjusted for two basic parameters: diabetes mellitus duration and HbA1c at the beginning. After this adaptation the only factors clinically significant were the fasting triglyceride (0.90 vs 0.83 mmol/l P 0.04), the waist-to-hip ratio (0.86 vs 0.83 P 0.001) and the HbA1c at the re-examination (6.3 vs 6.1% P 0.03) both markers of Insulin Resistance. Conclusions: Diabetic Retinopathy incidence in type 1 diabetics remains high (54.5%) after 7.3 years. 2) Basic aggravating factors, given the disease duration and sugar control, are the waist-to-hip ratio and the fasting triglyceride.

Βιβλιογραφία

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus con-

- ventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology* 1995; 102(4): 647-61.
2. Τριανταφύλλου Γ., Παπάζογλου Ν., Μανές Χρ., Δημητρίκογλου Ν., Τερζής Β., Ματίδης Ν., Καλλιγκάτσος Χ., Τραιανίδης Π. Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια σε διαβητικούς ασθενείς τύπου Ι (ευρήματα εκ της EURODIAB IDDM Complications Study) *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 1994; 7, 1: 55-62.
 3. Τριανταφύλλου Γ., Παπάζογλου Ν., Μανές Χρ., Παπαδέλη Ε., Καραγιάννη Δ., Χατζηαχμέτ Α., Τραιανίδης Π. Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑΜ), οπτική οξύτητα και τυφλότητα σε διαβητικούς ασθενείς τύπου Ι (ευρήματα εκ της EURODIAB IDDM Complications Study). *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 1994; 7, 2: 131-136.
 4. Παπάζογλου Ν., Σκαραγκάς Γ., Μανές Χ., Γκουντίδου Σ., Νικολακόπουλος Α., Ιωαννίδης Η. Χρόνιες επιπλοκές, μεταβολικός έλεγχος και διατροφικές συνήθειες σε διαβητικούς τύπου Ι. (σύγκριση και με τα ευρήματα EURODIAB IDDM Complications Study) *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 2000; 13, 2: 168-172.
 5. The EURODIAB IDDM Complications Study Group. Microvascular and acute complications in insulin dependent diabetes mellitus: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994; 37: 278-285.
 6. Τριανταφύλλου Γ., Παπάζογλου Ν., Μανές Χρ., Κοντογιάννης Ι., Σκαραγκάς Γ., Βούκιος Μ., Λιούτας Α., Πασαλίδου Κ. Εκτίμηση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας με βάση φωτογράφιση βυθού με Κάμερα 45° (μεθοδολογία της EURODIAB IDDM Complications Study) *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 1994; 7:2: 121-6.
 7. Stuhldreher WL, Orchard TJ, Ellis D. The association of waist-hip ratio and risk factors for development of IDDM complications in an IDDM adult population. *Diabetes Res Clin Pract (Netherlands)*, 1992; 17(2): 99-109.
 8. Yki-Jarvinen H, Helve E, Laatikainen L, Karonen SL, Koivisto VA. No association between retinopathy and insulin resistance in type 1 diabetes. *Acta Endocrinol (Copenh) (Denmark)*, 1986; 111(4): 522-7.
 9. Chaturvedi N, Sjoelie AK, Porta M, Aldington SJ, Fuller JH, Songini M, Kohner EM. The EURODIAB Prospective Complications Study. Markers of insulin resistance are strong risk factors for retinopathy incidence in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(2): 284-9.
 10. Yip J, Mattock MB, Morocutti A, Sethi M, Trevisan R, Viberti G. Insulin resistance in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Lancet (England)*, 1993; 342(8876): 883-7.

Λέξεις κλειδιά:

Τύπος 1 ΣΔ
Επιπλοκές

Key words:

Type 1 DM
Chronic Complications