

Πρωτότυπες εργασίες

Η διαβητική νεφροπάθεια στο διαβήτη τύπου 1

Περίληψη

Α. Κωνσταντινίδου
Μ. Σταματοπούλου
Ν. Δημητσικόγλου
Θ. Δεμιρτζόγλου
Ε. Ναβροζίδου
Ιορδ. Δημητσικόγλου

Η επίμονη μικρολευκωματινουρία (ΜΛ) αποτελεί το πρωιμότερο ανιχνεύσιμο στάδιο της διαβητικής νεφροπάθειας (ΔΝ) στους διαβητικούς τύπου 1, και – χωρίς αντιμετώπιση – ακολουθείται σε μεγάλη αναλογία από το στάδιο της κλινικής πρωτεϊνουρίας (ΚΠ) και της νεφροπάθειας προτελικού ή τελικού σταδίου (ΜΠΤΣ), λίγο αργότερα. Σκοπός της μελέτης είναι η εκτίμηση της συχνότητας της ΔΝ και των σταδίων της (ΜΛ, ΚΠ, ΝΠΤΣ), ο προσδιορισμός της επίδρασης σ' αυτή άλλων σημαντικών παραμέτρων του διαβήτη (της διάρκειας του διαβήτη (ΔΔ) και του βαθμού γλυκαιμικού ελέγχου των ασθενών στο παρελθόν), καθώς επίσης και η συσχέτιση της ανάπτυξης ή όχι ΔΝ προς τη συχνότητα άλλων μικροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη, παραγόντων κινδύνου για μακροαγγειακές επιπλοκές, των ίδιων των μακροαγγειακών επιπλοκών και της υπέρτασης. Σε 100 διαβητικούς τύπου 1 μετρήσαμε την αποβολή λευκωματίνης (με ανοσοθολωσιμετρική μέθοδο) και κρεατινίνης (με χρωματομετρική μέθοδο) σε δείγματα πρώτων πρωινών ούρων με το σύστημα DCA 2000. Βρέθηκαν 23 ασθενείς με ΜΛ (23%), 4 με ΚΠ (4%) και 2 (2%) με ΝΠΤΣ - σύνολο 29% με ΔΝ. Η ΔΔ επηρεάζει τα μέγιστα τη συχνότητα της ΔΝ και οι διαβητικοί με ΔΝ έχουν πτωχότερο γλυκαιμικό έλεγχο, σε σύγκριση προς αυτούς χωρίς. Όλες οι άλλες μικροαγγειακές επιπλοκές (αμφιβληστροειδοπάθεια, περιφερική διαβητική νευροπάθεια, δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος), οι παράγοντες κινδύνου για μακροαγγειοπάθεια που ελέγχθηκαν, οι ίδιες οι μακροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη και η υπέρταση είναι, όλα, συχνότερα στους διαβητικούς με ΔΝ, σε σύγκριση προς αυτούς χωρίς ΔΝ. Κάθε δυνατή προσπάθεια, συνεπώς, για την πρόληψη, την πιο πρόωμη διάγνωση και την καθυστέρηση της εξέλιξης της ΔΝ είναι απόλυτα επιβεβλημένη και πρέπει ν' αποτελεί βασικό μέλημα στη φροντίδα των διαβητικών τύπου 1.

Παιδιατρική Κλινική,
Διαβητολογικό Ιατρείο,
Οφθαλμολογική Κλινική
Νοσοκομείου Σερρών

Οι γνώσεις για τη ΔΝ του διαβήτη τύπου 1, στη διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών αυξήθηκαν ραγδαία. Σήμερα πλέον είναι βέβαιο ότι η επίμονη ΜΛ αποτελεί το πρωιμότερο ανιχνεύσιμο στάδιο της ΔΝ¹, έχουν καθορισθεί standards στις μεθόδους προσδιορισμού της² και η εφαρμογή των τελευταίων έχει απλοποιηθεί και γενικευθεί. Καθορίστηκαν στάδια στην εξέλιξη της ΔΝ¹ και ο κύριος στόχος της έρευνας είναι η ακόμη

πιο πρόωμη ανίχνευση της ΜΑ, η επιβράδυνση της εξέλιξής της, η αποσαφήνιση πιθανών παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη της^{3,4} και – ακόμη και – η πρωτογενής πρόληψή της^{4,5}.

Το πρωιμότερο σημείο της ΔΝ είναι η εμφάνιση ελάχιστων μεν, αλλά μεγαλύτερων των φυσιολογικών, ποσοτήτων ($> 30 \text{ mg}/24\text{h}$ ή $> 20 \text{ }\mu\text{g}/\text{min}$ ή $> 30 \text{ }\mu\text{g}/\text{mg}$ κρεατινίνης των ούρων) λευκωματινής στα ούρα [μικρολευκωματινουρία (microalbuminuria) ή πρόωμη (incipient) ΔΝ]. Το στάδιο αυτό ανιχνεύεται μόνο με ειδικό εργαστηριακό εξοπλισμό για τον προσδιορισμό της μικρολευκωματινουρίας.

Χωρίς ειδική θεραπευτική παρέμβαση, περίπου 80% των διαβητικών τύπου 1 με επίμονη ΜΑ θα συνεχίσουν να αυξάνουν την αποβολή λευκώματος στα ούρα με ρυθμό $\sim 10\text{-}20\%$ ανά έτος, μέχρι να φθάσουν, μετά 10-15 έτη, το στάδιο της κλινικής (overt) ΔΝ ή της κλινικής πρωτεϊνουρίας (clinical albuminuria)² (λευκωματινή ούρων $> 300 \text{ mg}/24\text{h}$ ή $> 200 \text{ }\mu\text{g}/\text{min}$ ή $> 300 \text{ }\mu\text{g}/\text{mg}$ κρεατινίνης ούρων – ανιχνεύεται με τις συνήθεις μεθόδους προσδιορισμού του λευκώματος στα ούρα), ενώ παράλληλα αρχίζει να εμφανίζεται και υπέρταση. Στη συνέχεια, και χωρίς ειδική θεραπευτική παρέμβαση, ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate, GFR) μειώνεται βαθμιαία (κατά 2-20 ml/min/έτος), και η κατάσταση εξελίσσεται στο 50% μέσα σε 10 χρόνια (ή στο $> 75\%$ μέσα σε 20 χρόνια) των διαβητικών τύπου 1 με κλινική νεφροπάθεια προς το στάδιο της ΝΠΤΣ (end stage renal disease). Με την ειδική θεραπευτική παρέμβαση, η εξέλιξη του κάθε σταδίου της ΔΝ είναι δυνατό να επιβραδύνεται^{6,7} και σήμερα η δευτερογενής αυτή προληπτική παρέμβαση (secondary prevention) έχει φθάσει μέχρι το σημείο να χορηγούνται αντιυπερτασικά φάρμακα σε νορμοτασικούς τύπου 1 διαβητικούς με επίμονη ΜΑ, με στόχο την επιβράδυνση της επιδείνωσής της^{1,6,7}.

Η πρόωμη ανίχνευση του σταδίου της ΜΑ, συνεπώς, και η όσο το δυνατό πιο έγκαιρη έναρξη της ειδικής θεραπευτικής παρέμβασης με στόχο την επιβράδυνσή της είναι περισσότερο από αναγκαία – και πολλές φορές έργο του παιδίατρο. Στην προσπάθεια μάλιστα της όσο το δυνατόν πιο πρόωμης ανίχνευσης της ΜΑ, μερικοί⁸ μείωσαν το μικρολευκωματινουρικό όριο στο μέσο του μέχρι τώρα θεωρούμενου ως νορμολευκωματινουρικού εύρους (στο $> 16 \text{ }\mu\text{g}/\text{mg}$ κρεατινίνης ούρων), ενώ παράλληλα αναζητούν υπερπρώιμες διαταραχές που ν' αποτελούν δείκτες ή πα-

ράγοντες υψηλού κινδύνου για επερχόμενη ΜΑ σε νορμολευκωματινουρικούς διαβητικούς τύπου 1^{3,5,9,10}.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση της συχνότητας της ΔΝ και των σταδίων της σε 100 τύπου 1 διαβητικούς που παρακολουθούνται τακτικά στο διαβητολογικό ιατρείο του νοσοκομείου μας, ο προσδιορισμός της επίδρασης σ' αυτήν άλλων σημαντικών παραμέτρων του διαβήτη (της διάρκειας του διαβήτη και του βαθμού του γλυκαιμικού ελέγχου), καθώς επίσης και η συσχέτιση της ανάπτυξης ή όχι ΔΝ προς τη συχνότητα των άλλων μικροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη (της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, της περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας, και της δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος), της υπέρτασης, παραγόντων κινδύνου για μακροαγγειακές επιπλοκές και των ίδιων των μακροαγγειακών επιπλοκών.

Υλικό και μέθοδοι

Ασθενείς: Πρόκειται για 100 τύπου 1 διαβητικούς, 50 με έναρξη του διαβήτη πριν από την ηλικία των 30 ετών και 50 με έναρξη του διαβήτη στην ηλικία των 30 ετών ή αργότερα, οι οποίοι παρακολουθούνται τακτικά στο διαβητολογικό ιατρείο του νοσοκομείου Σερρών, από το χρόνο της πρώτης εισβολής του διαβήτη τους ή από το 1985 και μετά, και για τους οποίους υπάρχουν καταχωρημένα πλήρη στοιχεία. Τα βασικά χαρακτηριστικά των διαβητικών αυτών της μελέτης φαίνονται στον πίνακα 1. Η ταυτοποίηση του τύπου του διαβήτη όλων των διαβητικών της μελέτης έγινε, πλην των άλλων, και με βάση το πολύ χαμηλό C-πεπτιδίο νηστείας του πλάσματος (Πίν. 1)¹¹.

Μικρολευκωματινουρία. Η λευκωματινή των ούρων προσδιορίστηκε σε δείγμα πρώτων πρωινών ούρων με το σύστημα DCA 2000, το οποίο προσδιορίζει ταυτόχρονα και την κρεατινίνη των ούρων – ώστε να γίνεται αυτόματα διόρθωση για την πυκνότητα των ούρων – και εκφράζει το αποτέλεσμα με μg λευκωματινής ούρων/ mg κρεατινίνης ούρων. Η λευκωματινή προσδιορίζεται με ανοσοθολωσιμετρική και η κρεατινίνη με χρωματομετρική μέθοδο, με βάση την αντίδραση Benedict-Behre. Η αξιοπιστία της μεθόδου έχει επιβεβαιωθεί σε πολλές μελέτες¹² και σήμερα είναι η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη στα πλαίσια εξωτερικού διαβητολογικού ιατρείου. Νορμολευκωματινουρία (ΝΑ) θεωρείται συνήθως ότι υπάρχει όταν οι τιμές είναι μικρότερες από 30 μg λευκω-

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά των 100 τύπου 1 διαβητικών της μελέτης ($X \pm (SD)$)

Φύλο (Α/Γ)	Ηλικία κατά την εισβολή	Ηλικία (έτη)	Διάρκεια διαβήτη (έτη)	B.M.I.* (Kg/m)	HbA1c (%)	C-πεπτιδίο πλάσμ. νήστ. (ng/ml)
58/42	27,3	38,6	11,2	23,3	7,84	0,575
(1,38)	(8,4)	(11,0)	(7,5)	(3,5)	(1,75)	(0,35)

* B.M.I. = Body Mass Index = Δείκτης Μάζας Σώματος

ματινης/mg κρεατινίνης ούρων, σε δύο τουλάχιστον από τρεις μετρήσεις, σε διάστημα έξι μηνών. ΜΑ υπάρχει όταν σε δύο τουλάχιστον από τρεις μετρήσεις μέσα σε διάστημα έξι μηνών οι τιμές ανέρχονται σε 30-300 μg λευκωματινης/mg κρεατινίνης, και ΚΠ υπάρχει όταν αυτές είναι μεγαλύτερες από 300 μg/mg, εφ' όσο προηγουμένως έχουν αποκλεισθεί άλλα - πλην της ΔΝ - αίτια αυξημένης αποβολής λευκωματινης στα ούρα. Τα κριτήρια αυτά εφαρμόστηκαν και στην παρούσα μελέτη και οι τιμές που δίνονται στους πίνακες είναι ο μέσος όρος δύο νορμολευκωματινουργικών ή δύο μικρολευκωματινουργικών ή δύο (μακρο)-πρωτεϊνουρικών, αντιστοίχως, τιμών, μέσα σε διάστημα έξι ή περίπου τόσων μηνών. Οξεία εμπύρετα νοσήματα, ακραίες βραχυπρόθεσμες υπεργλυκαιμίες, έντονη σωματική άσκηση στο προηγούμενο 24ωρο, έκδηλη αρτηριακή υπέρταση, ουρολοιμώξεις ή καρδιακή ανεπάρκεια μας οδηγούσαν στην αναβολή του προσδιορισμού της απέκκρισης λευκώματος στα ούρα, μέχρι την πλήρη ύφεσή τους, διότι είναι γνωστό ότι μπορούν ν' αυξάνουν την αποβολή λευκώματος στα ούρα βραχυπρόθεσμα².

Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c). Η αναφερόμενη στην εργασία μας μέση HbA1c αποτελεί για κάθε ένα διαβητικό το μέσο όρο πολλών τιμών της HbA1c του σε μετρήσεις στο παρελθόν, από το 1987 ή από την έναρξη του διαβήτη του μέχρι σήμερα. Συνήθως πρόκειται για το μέσο όρο 10-20 μετρήσεων ανά άτομο, αλλά μερικές φορές πρόκειται για το μέσο όρο 4-6 μετρήσεων μόνο ή, αντίθετα, 20-30 μετρήσεων ανά άτομο. Θεωρήσαμε ότι μόνο με τον τρόπο αυτό, παρά τις ατέλειές του (άλλοτε άλλος αριθμός μετρήσεων ανά άτομο) μπορεί να γίνεται αντικειμενική εκτίμηση του βαθμού γλυκαιμικού ελέγχου του ασθενή για ολόκληρο το παρελθόν του - το οποίο κυρίως ενδιαφέρει για την εκτίμηση της τυχόν υπάρχουσας σχέσης ανάμεσα στο βαθμό γλυκαιμικής ρύθμισης από τη μία μεριά, και την

ανάπτυξη ΔΝ από την άλλη.

Περιφερική διαβητική νευροπάθεια (ΠΔΝ). Το πρωτόκολλο για την εκτίμηση της ΠΔΝ είναι αυτό που εφάρμοσαν οι Young και συν. σε μια πολυκεντρική μελέτη του επιπολασμού της ΠΔΝ σε ασθενείς 118 διαβητολογικών ιατρείων της Αγγλίας¹³. Το έχουμε εφαρμόσει και σε μια προηγούμενη μελέτη μας του επιπολασμού της ΠΔΝ (σε διαβητικούς τύπου 2 ως επί το πλείστον)¹⁴ και το θεωρούμε πολύ πρόσφορο και αντικειμενικό. Περιλαμβάνει σύστημα βαθμολόγησης των συμπτωμάτων (από 0 μέχρι 9) και των κλινικών νευρολογικών σημείων (από 0 μέχρι 5 για κάθε σκέλος, 0 μέχρι 10 για τα δύο σκέλη) της ΠΔΝ, και τα ελάχιστα κριτήρια για τη διάγνωση της ΠΔΝ είναι: α) μέτρια τουλάχιστον νευρολογικά σημεία (score ≥ 6), άσχετα με το εάν συνυπάρχουν και συμπτώματα ή όχι, και β) ελαφρά μεν νευρολογικά σημεία (score 3-5), αλλά σε συνδυασμό με μέτρια τουλάχιστον (score ≥ 5) συμπτώματα.

Δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ). Για την εκτίμηση της δυσλειτουργίας του ΑΝΣ εφαρμόσαμε υπό συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο τη δοκιμασία βαθύς καθίσματος, στις δύο φάσεις της οποίας (βαθύ καθίσμα, ανόρθωση) ελέγχονται και τα δύο σκέλη του ΑΝΣ σε σχέση με την πριν από την έναρξη της δοκιμασίας βασική κατάσταση¹⁵. Το αποτέλεσμα εκφράζεται ως % μεταβολή της καρδιακής συχνότητας κατά το βαθύ καθίσμα (έλεγχος παρασυμπαθητικού) ή κατά την ανόρθωση (έλεγχος συμπαθητικού). Αθροιστικό Score είναι το άθροισμα της % βραδυκαρδίας κατά το βαθύ καθίσμα και της % ταχυκαρδίας κατά την ανόρθωση. Κατώτερες φυσιολογικές τιμές για κάθε σκέλος της δοκιμασίας ορίσαμε το 10% και για το αθροιστικό score το 20%¹⁶.

Αμφιβληστροειδοπάθεια. Η ανίχνευση της αμφιβληστροειδοπάθειας έγινε με βυθοσκόπηση μέσω μυδριασμένων κορών από έναν από μας (ΔΘ).

Υπέρταση, στεφανιαία νόσος, εγκεφαλοαγγειακό επεισόδιο, περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια. Η ηλικία των ασθενών της μελέτης εμφανίζει πολύ μεγάλο εύρος (περιλαμβάνονται μικρά παιδιά, έφηβοι, νέοι ενήλικες, ώριμοι ενήλικες, ακόμη και ηλικιωμένοι) και είναι ακατάλληλη για τη μελέτη της συχνότητας παθήσεων που έχουν ηλικιακή προτίμηση, όπως η υπέρταση και οι μακροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη. Για το λόγο αυτό η μελέτη της συχνότητας των διαταραχών αυτών περιορίστηκε στους 50 διαβητικούς με ηλικία κατά την εισβολή του διαβήτη 30 ετών ή μεγαλύτερη, και σημερινή ηλικία $51,2 \pm 11,5$ (εύρος 30-77) ετών. Στους 50 αυτούς διαβητικούς της μελέτης αναζητήθηκαν και καταγράφηκαν τα εξής: 1) Ιστορικό υπέρτασης αντιμετωπιζόμενης με αντιυπερτασικά φάρμακα (= υπέρταση). 2) Ιστορικό στηθάγχης αντιμετωπιζόμενης με τα ειδικά φάρμακα ή ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ιστορικό παρακαμπτηρίου χειρουργικής επέμβασης στα στεφανιαία αγγεία (= στεφανιαία νόσος), 3) Ιστορικό εγκεφαλοαγγειακού επεισοδίου για το οποίο απαιτήθηκε νοσηλεία στο νοσοκομείο και επιβεβαιώθηκε με αξονική τομογραφία (=εγκεφαλοαγγειακό επεισόδιο), 4) Ιστορικό διαλείπουσας χωλότητας κατά τη βάδιση στο ένα ή και στα δύο σκέλη και σφυροβραχιόνιος δείκτης (Ankle-Brachial Index, ABI) $< 0,80$ ή ιστορικό αγγειοχειρουργικής επέμβασης στα κάτω άκρα ή ακρωτηριασμός στα

κάτω άκρα με αιτία αρτηριακή νόσο (= περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια των κάτω άκρων).

Αποτελέσματα

Συχνότητα ΔΝ. Η συχνότητα της ΜΛ, της ΚΠ και της διαβητικής ΝΠΤΣ που βρήκαμε φαίνονται στον πίνακα 2. Βλέπουμε ότι ΝΛ έχει το 71,0% των διαβητικών της μελέτης, ενώ το 29,0% από αυτούς εμφανίζει κάποιου βαθμού ΔΝ (ΜΛ το 23%). Από τις δύο περιπτώσεις με ΝΠΤΣ, στη μία πρόκειται για τον υιό θανόντος ήδη από ΔΝ τύπου 1 διαβητικού, και στην άλλη για τον αδελφό διαβητικού τύπου 1, η μητέρα των οποίων πάσχει από διαβήτη τύπου 2, επιπλακέντα ήδη με ΔΝ. Αναλυτικά, οι τιμές της λευκωματινής και της κρεατινίνης των ούρων που βρέθηκαν, καθώς και η τιμή της σχέσης τους, ταξινομημένες στις παραπάνω κατηγορίες, και σύμφωνα με τα προαναφερθέντα κριτήρια, φαίνονται στον πίνακα 3.

Διάρκεια διαβήτη και συχνότητα ΔΝ. Στον πίνακα 4 φαίνεται η συχνότητα της ΔΝ (οποιοδήποτε σταδίου), ανάλογα με τη διάρκεια του διαβήτη. Σημειωτέον ότι ο ένας διαβητικός με ΔΝ στην ομάδα διάρκειας διαβήτη 0-5 έτη εμφανίζει οριακή μόλις ΜΛ (λευκωματινή/κρεατινίνη ούρων = $31,3 \mu\text{g}/\text{mg}$), και ότι οι 4 από τους 6 διαβητικούς με ΔΝ της ομάδας διάρκειας διαβήτη 21-25+έτη πάσχουν από διαβήτη για περισσότερα από 25 έτη.

Βαθμός γλυκαιμικού ελέγχου και συχνότητα ΔΝ. Στον πίνακα 5 φαίνεται η μέση γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) των διαβητικών χωρίς ΔΝ, των διαβητικών με ΜΛ, καθώς και αυτών με ΚΠ ή ΝΠΤΣ. Βλέπουμε ότι οι διαβητικοί με πιο προχωρημένο στάδιο ΔΝ έχουν υψηλότερη αναλογία HbA1c απ' αυτούς με πρωιμότερο, και οι τελευταίοι από τους διαβητικούς χωρίς ΔΝ.

ΔΝ και άλλες μικροαγγειακές επιπλοκές του

Πίνακας 2. Συχνότητα της νεφροπάθειας στο διαβήτη τύπου 1

ΝΛ	ΜΛ	ΚΠ	ΝΠΤΣ
71/100	23/100	4/100	2/100
(71,%)	(23%)	(4%)	(2%)

Πίνακας 3. Οι τιμές της λευκωματινής των ούρων, της κρεατινίνης των ούρων και της σχέσης τους σε 100 διαβητικούς τύπου 1 ($X \pm SD$)

Διαβητικοί με:	Λευκωματινή ούρων (μg)	Κρεατινίνη ούρων (mg)	Λευκωματινή/κρεατινίνης ($\mu\text{g}/\text{mg}$)
ΝΛ	$14,9 \pm 30,5$	$123,3 \pm 67,1$	$12,08 \pm 9,04$
ΜΛ	$138,5 \pm 79,0$	$139,9 \pm 77,1$	$98,99 \pm 40,02$
ΚΠ-ΝΠΤΣ	$372,1 \pm 123,2$	$87,2 \pm 46,0$	$426,7 \pm 111,8$

Πίνακας 4. Συχνότητα της νεφροπάθειας (πρώιμης κλινικής ή τελικού σταδίου) σε 100 διαβητικούς τύπου 1, ανάλογα με τη διάρκεια του διαβήτη τους

Διάρκεια διαβήτη (έτη)	Διαβητική νεφροπάθεια (%)	
0-5 (n=26)	1/26 (3,8%) p = NS	p < 0,001
6-10 (n=22)	4/22 (18,1%) p = 0,05	
11-15 (n=25)	11/25 (44,0%) p = NS	
16-20 (n=16)	7/16 (43,7%) p = NS	
21-25 (n=11)	6/11 (54,5%)	
Σύνολο (n=100)	29/100 (29,0%)	

Πίνακας 5. Βαθμός γλυκαιμικής ρύθμισης (HbA1c%) σε διαβητικούς τύπου 1 με - και χωρίς νεφροπάθεια

Διαβητικοί τύπου 1 με: HbA1c % [X ± (SD)]		
NΛ (n=71)	7,58 (1,60) p = NS	p < 0,05
ΜΛ (n = 23)	8,27 (2,25) p = NS	
ΚΠ-ΝΠΤΣ (n=6)	9,40 (1,77)	
Σύνολο (n=100)	7,84 (1,75)	

διαβήτη. Στους επόμενους τρεις πίνακες (6,7 και 8) φαίνεται η συχνότητα της αμφιβληστροειδοπάθειας (Πίν. 6), της περιφερικής (σωματικής) διαβητικής νευροπάθειας (Πίν. 7), καθώς και της δυσλειτουργίας του ΑΝΣ στους διαβητικούς χωρίς ΔΝ, σ' αυτούς με ΜΛ και σ' αυτούς με ΚΠ ή ΝΠΤΣ. Παρατηρούμε μια σταθερή κλιμακωτή αύξηση της συχνότητας των άλλων μικροαγγειακών επιπλοκών καθώς βαίνουμε από τη μικρότερη προς τη μεγαλύτερη αποβολή λευκωματίνης στα ούρα, αν και θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψη ότι και η διάρκεια του διαβήτη αυξάνεται παράλληλα.

ΔΝ και λιπίδια του πλάσματος. Στον πίνακα 9 φαίνονται η ολική χοληστερόλη, η HDL-χοληστερόλη, ο αθηρωματικός δείκτης και τα τριγλυκερίδια του πλάσματος των διαβητικών της μελέ-

Πίνακας 6. Συχνότητα της αμφιβληστροειδοπάθειας σε διαβητικούς τύπου 1 με και χωρίς νεφροπάθεια

Διαβητικοί τύπου 1 με:	ΑΜΦΒΛΑΣΤΡ*	ΠΑΡΑΓ**
NΛ	7/71 (12,6%) p < 0,001	3/71 (4,2%) p = NS
ΜΛ	12/23 (52,1%) p = NS	5/23 (21,7%) p < 0,001
ΚΠ-ΝΠΤΣ	5/6 (83,3%)	5/6 (83,3%)
Σύνολο	24/100 (24,0%)	13/100 (13,0%)

* ΑΜΒΛΑΣΤΡ = Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια οποιουδήποτε σταδίου

** ΠΑΡΑΓ = Παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια

Πίνακας 7. Συχνότητα της περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας σε διαβητικούς τύπου 1, με και χωρίς νεφροπάθεια

Διαβητικοί τύπου 1 με:	Περιφερική διαβητική νευροπάθεια (%)
NΛ	3/71 (4,2%) p < 0,001
ΜΛ	10/23 (43,4%) p = NS
ΚΠ-ΝΠΤΣ	4/6 (66,6%)
Σύνολο	17/100 (17%)

Πίνακας 8. Συχνότητα δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε διαβητικούς τύπου 1, με - και χωρίς νεφροπάθεια

Διαβητικοί τύπου 1 με:	Δυσλειτουργία του ΑΝΣ	
	Σ και Π†	Π ή Σ μόνο
NΛ	1/71 (1,4%)	12/71 (16,9%) p < 0,05
ΜΛ	2/23 (8,6%)	6/23 (26,0%)
ΚΠ-ΝΠΤΣ	3/6 (50,0%)	3/6 (50,0%)

* Π = παρασυμπαθητικό, Σ = συμπαθητικό.

της. Παρατηρούμε και πάλι μια σταθερή κλιμακωτή επιδείνωση όλων αυτών των κλασσικών παραγόντων κινδύνου της αγγειακής νόσου, καθώς βαίνουμε από τη μικρότερη προς τη μεγαλύτερη αποβολή λευκωματίνης στα ούρα. Οι διαφο-

Πίνακας 9. Λιπίδια του πλάσματος σε 100 διαβητικούς τύπου 1, με και χωρίς νεφροπάθεια

Διαβητικοί τύπου 1 με:	Ολ. Χοληστερόλη	Τριγλυκερίδια [X ± SD] (mg/dl)	HDL-χοληστ.	A.Δ.*
ΝΛ (n = 71)	209,9 (44,2)	86,1 (33,7)	58,35 (15,90)	3,59
ΜΛ (n = 23)	228,5 (38,4)	94,0 (33,8)	54,35 (15,81)	4,20
ΚΠ-ΝΠΤΣ (n = 6)	236,5 (50,5)	134,5 (66,3)	52,85 (14,67)	4,47
Σύνολο (n = 100)	215,7 (43,2)	90,8 (35,6)	57,1 (15,80)	3,78

* A.Δ. = Αθηρωματικός Δείκτης

ρές συχνά δε φθάνουν τη στατιστική σημαντικότητα (προφανώς λόγω του μικρού αριθμού των παρατηρήσεων), αλλά το ουσιώδες είναι η κλιμακωτή επιδείνωση.

Διαβητική νεφροπάθεια και υπέρταση, στεφανιαία νόσος, εγκεφαλοαγγειακό επεισόδιο, περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια (Πίν. 10). Παρά τον πολύ μικρό αριθμό των ασθενών (n = 50) για μελέτη συχνότητας, είναι φανερή και πάλι η μονότονη πλέον κλιμακωτή αύξηση της συχνότητας της υπέρτασης και των μακροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη, καθώς βαίνουμε από τη ΝΛ προς τη ΜΛ και την ΚΠ-ΝΠΤΣ.

Συμπεράσματα και Συζήτηση

Τα βασικά συμπεράσματα από την παρούσα μελέτη είναι τα εξής:

1. Στο διαβήτη τύπου 1 ή ΔΔ αποτελεί κύριο καθοριστικό παράγοντα για την ανάπτυξη ΔΝ. Η συχνότητα της ΔΝ είναι μηδαμινή μέχρι τα πρώτα 5 χρόνια από την εισβολή του διαβήτη, αλλά αυξάνεται σταθερά από πενταετία σε πενταετία

ΔΔ μέχρι και πάνω από 50% μετά 25 χρόνια (Πίν. 4). Ο Mogensen¹⁷ θεωρεί απίθανη την εμφάνιση επίμονης ΜΛ κατά τα πρώτα 5 έτη από την εισβολή του διαβήτη τύπου 1. Στην παρούσα μελέτη βρήκαμε μικρή μεν, αλλά όχι μηδενική συχνότητα κατά τα 5 πρώτα έτη ΔΔ (3,8%, αλλά θα πρέπει να υπενθυμίσουμε ότι η ΜΛ του ενός, μεταξύ των 26, διαβητικών της ομάδας με ΔΔ 0-5 έτη είναι μόλις οριακή (λευκωματίνη/κρεατινίνη ούρων = 31,3 μg/mg).

Πολλοί συγγραφείς εξ άλλου^{18,19} βρήκαν ότι ο μέγιστος ρυθμός αύξησης της συχνότητας της ΔΝ παρατηρείται κατά τη δεύτερη δεκαετία από την εισβολή του διαβήτη τύπου 1, ενώ αργότερα ο ρυθμός αύξησης της εμφανίζει υποχώρηση. Παρόμοια ήταν και τα δικά μας ευρήματα, αν και στο τέλος της πρώτης δεκαετίας είχαμε επίσης μια σημαντική αύξηση της συχνότητας της ΔΝ (Πίν. 4).

2. Συνολικά, αναλογία 23% των διαβητικών τύπου 1 [με ΔΔ (X ± SD) = 11,2 (± 7,5) έτη] εμφανίζει ΜΛ, και επιπλέον, μια αναλογία 6% έχει ήδη αναπτύξει ΚΠ-ΝΠΤΣ (σύνολο για ΔΝ οποι-

Πίνακας 10. Συχνότητα υπέρτασης, στεφανιαίας νόσου, εγκεφαλοαγγειακού επεισοδίου και περιφερικής αποφρακτικής αρτηριοπάθειας των κάτω άκρων σε 50 διαβητικούς τύπου 1 με και χωρίς νεφροπάθεια (βλ. κείμενο)

Διαβητικοί τύπου 1 με:	Υπέρταση	Στεφανιαία νόσος	Εγκεφαλοαγγ. επεισόδιο	Περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια
ΝΛ (n = 33)	5/33 (5,1%) p < 0,05	2/33 (6,0%) p = NS	0/33 (0%) p = NS	0/33 (0%) p = NS
ΜΛ (n = 13)	5/13 (38,4%)	2/13 (15,3%)	1/13 (7,6%)	2/13 (15,3%)
ΚΠ-ΝΠΤΣ (n = 4)	2/4 (50,0%)	1/4 (25,0%)	1/4 (25,0%)	2/4 (50,0%)
Σύνολο (n = 50)	12/50 (24%)	5/50 (10%)	2/50 (4%)	4/50 (8%)

ουδήποτε βαθμού 29%) (Πίν. 2). Η μέση συχνότητα ανάπτυξης ΔΝ στους διαβητικούς τύπου 1 που αναφέρεται συνήθως είναι ~30% – ή αδρώς «ένας στους τρεις»^{18,19} – και παρόμοια είναι και η ανευρεθείσα στην παρούσα μελέτη.

Σπουδαιότατη είναι η παρατήρηση των Quinn και συν.²⁰, ότι η ΔΝ εμφανίζεται πολύ συχνότερα στους απόγονους διαβητικών με διαβήτη τύπου 1, εάν και οι ίδιοι εμφανίζουν ΔΝ, απ' ό,τι εάν οι ίδιοι είναι νορμολευκωματινουργικοί (71,5% έναντι 25,4%, με μέση συχνότητα 35,0%). Η μελέτη αυτή, αλλά και άλλες^{21,22} παρέχουν ισχυρή ένδειξη για την ύπαρξη γενετικού στοιχείου στην ανάπτυξη της ΔΝ, και ήδη πολλοί ερευνητές σήμερα επιχειρούν να το διευκρινίσουν. Και στις δύο περιπτώσεις των διαβητικών μας με ΝΠΤΣ υπήρχε γνωστή οικογενής επιβάρυνση (βλ. «αποτελέσματα, συχνότητα ΔΝ»).

3. Οι διαβητικοί τύπου 1 με ΔΝ έχουν πιο πτωχή γλυκαιμική ρύθμιση, απ' ό,τι αυτοί χωρίς (Πίν. 5). Αν και μόνη της η παρατήρηση αυτή δεν αποτελεί απόδειξη του αιτιολογικού ρόλου της υπεργλυκαιμίας στην πρόκληση ΔΝ, είναι εντούτοις μια ισχυρή ένδειξη. Επιβεβαιώνεται, εξάλλου, και σε πολλές άλλες μελέτες^{5,8,19}. Σε μια μάλιστα απ' αυτές⁸ καθορίσθηκε και η μορφή της συσχέτισης ανάμεσα στη μέση τιμή της HbA1c των τελευταίων 4 ετών και τον κίνδυνο ανάπτυξης ΔΝ-βρέθηκε μη γραμμική. Οι μεγάλες μελέτες DCCT (Diabetes Control and Complication Trial)⁵ και UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes study)²³, αλλά και άλλες, εξάλλου, απέδειξαν οριστικά ότι ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος μπορεί να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης ΜΑ και ΚΠ σε διαβητικούς, τόσο τύπου 1, όσο και τύπου 2.

4. Η συχνότητα των άλλων μικροαγγειακών επιπλοκών το διαβήτη τύπου 1 αυξάνεται παράλληλα με την αύξηση της αποβολής λευκώματος στα ούρα ή όσο πιο προχωρημένη η ΔΝ, τόσο πιο συχνές και οι άλλες μικροαγγειακές επιπλοκές (Πίν. 6-8). Εάν αυτό οφείλεται στην παράλληλη αύξηση της ΔΔ ή στην πτωχότερη γλυκαιμική ρύθμιση μόνο ή και στην εμπλοκή και της ΜΑ, δεν είναι δυνατό να αποσαφηνισθεί στη μελέτη αυτή.

5. Στην παρούσα μελέτη 41,1% των διαβητικών τύπου 1, με έναρξη του διαβήτη τους στην ηλικία των 30 ετών ή αργότερα και σημερινή ηλικία $X \pm SD = 51,2 \pm 11,5$ έτη ($n = 50$), με ΜΑ ή ΚΠ-ΝΠΤΣ εμφανίζει υπέρταση που χρειάζεται ειδική φαρμακευτική αγωγή, ενώ η αναλογία για

τους διαβητικούς τύπου 1 χωρίς ΔΝ είναι μόλις 5,1% (Πίν. 10). Η υπέρταση στους διαβητικούς τύπου 1 οφείλεται συνήθως σε υποκείμενη ΔΝ, πρωτοεμφανίζεται όταν ο ασθενής αναπτύσσει ΜΑ, με τη σειρά της επιταχύνει την επιδείνωση της ΔΝ, ενώ η κατάλληλη αντιυπερτασική θεραπεία επιβραδύνει τη μείωση της GFR, μειώνει την ανάγκη υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας και αυξάνει το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών^{6,7,9}. Οι αναστολές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης θα πρέπει να αποτελούν τα φάρμακα πρώτης επιλογής²⁴.

6. Πολλοί παράγοντες κινδύνου για μακροαγγειακή νόσο επιδεινώνονται παράλληλα με την αύξηση αποβολής λευκώματος στα ούρα, και η συχνότητα των μακροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη αυξάνεται (Πίν. 9,10). Ότι η ΜΑ είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για μακροαγγειοπάθεια σε διαβητικούς τύπου 1 επιβεβαιώνεται από πολλές μελέτες²⁵⁻²⁷.

7. Ο διαβητικός τύπου 1, επομένως, με προχωρημένη ΔΝ είναι πολύ πιθανό να είναι ένας δυστυχισμένος πολυ-ασθενής, ο οποίος εκτός από το διαβήτη του, θα υποφέρει και από τις περισσότερες ή όλες τις μικρο- και μακροαγγειακές επιπλοκές της αρχικής νόσου. Είναι επιβεβλημένη συνεπώς, κάθε προσπάθεια για την όσο το δυνατόν πιο έγκαιρη ανίχνευση της ΔΝ και την επιβράδυνση της εξέλιξής της. Η μέγιστη δυνατή βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου για την πρωτογενή πρόληψη της ΔΝ⁵, ο έλεγχος για ΜΑ μια φορά το χρόνο (ή περισσότερες εφ' όσον πρόκειται για υψηλές φυσιολογικές τιμές), σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA)² για την όσο το δυνατόν πρωιμότερη ανίχνευση της ΜΑ, και η στενή παρακολούθηση και ο αυστηρός έλεγχος της υπέρτασης (αυστηρότερος απ' ό,τι στο γενικό πληθυσμό) για τη δευτερογενή πρόληψη (= την επιβράδυνση της επιδείνωσης) της ΜΑ πρέπει σήμερα ν' αποτελούν στοιχειώδη τακτική μας στην παρακολούθηση όλων των διαβητικών τύπου 1.

Summary

Konstantinidou L, Stamatopoulou M, Dimitsikoglou N, Demirtzoglou Th, Navrozidou E, Dimitsikoglou I. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes. Hellen Diabetol Chron 2000; 1: 36-44.

Persistent microalbuminuria (MA) is the earliest recognised stage of diabetic nephropathy

(DN) (incipient DN) in type 1 diabetes, and – without specific intervention – is followed in the great majority of the patients by clinical proteinuria (CP) (over nephropathy), and finally by end-stage renal disease (ESRD). The aim of the study is to estimate the incidence of DN and its stages (MA, CP, ESRD) and determine the effect on it of other significant parameters of diabetes, such as diabetes duration (DD) and degree of glycemic control in the past (mean glycosylated hemoglobin, HbA1c). Furthermore, to determine the impact of DN on the incidence of the other microvascular diabetic complications (peripheral diabetic neuropathy, retinopathy and autonomic dysfunction), as well as of macrovascular disease risk factors, the macrovascular diabetic complications themselves, and of hypertension. Using the DCA 2000 microalbumin/creatinine assay system, we estimated the incidence of DN in 100 type 1 diabetic patients. The assay system detects albumin by an immunoturbidimetric direct antibody-antigen aggregation and measures creatinine colorimetrically. Results are expressed in μg of albumin per mg of urine creatinine-that is corrected for urine density. Twenty three patient found with MA (23%), 4 with CP (4%) and 2 (2%) with ESRD - total 29% with DN of any degree. DD proved to be a main determinant of DN, and glycemic control is worse in patients with, than without DN. All other microvascular diabetic complications, the macrovascular disease risk factors tested and the macrovascular complications, as well as hypertension, are, all, more frequent in patients with, than without DN. All efforts, therefore, for primary and secondary prevention of DN should be undertaken.

Βιβλιογραφία

1. *Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving H-H, Passa P, Steffes MW, Striker GE, Viberti GC.* Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; 346: 1080-1084.
2. *American Diabetes Association.* Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care* 1990, 22 suppl 1: 66-69.
3. *Pulsen PL, Ebbelohj E, Hansen KW, Mogensen CE.* Characteristics and prognosis of normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22 suppl 2: 72-75.
4. *Microalbuminuria Collaborative Study Group UK.* Risk factors for development of microalbuminuria in insulin dependent diabetic patients: a cohort study. *Br Med J* 1993; 306: 1235-1239.
5. *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 insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
6. *Reggimenti P, Remuzzi G.* Anti-hypertensive agents and incipient diabetic nephropathy. In: Marshall SM, Home PD, Rizza R eds. *The Diabetes Annual*, Vol 9. Amsterdam: Elsevier 1995: 295-318.
7. *Parving H-H.* Hypertension and Diabetes. In: Marshall SM, Home PD, Alberti KGMM, Krall LP, eds. *The Diabetes Annual*, Vol 7. Amsterdam: Elsevier 1993: 127-145.
8. *Krolewski AS, Laffel LMB, Krolewski M, Quinn M, Warram JH.* Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 332: 1251-1255.
9. *Pulsen PL, Hansen KW, Mogensen CE.* Ambulatory blood pressure in the transition from normo- to microalbuminuria: a longitudinal study in IDDM patients. *Diabetes* 1994; 43: 1248-1253.
10. *Mathiesen ER, Ronn B, Storm B, Foght H, Deckert T.* The natural course of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: a 10-year prospective study. *Diabet Med* 1995; 12: 482-487.
11. *Κωνσταντινίδου Α, Ευσταθιάδου Μ, Δημητσογιάννη Ν, Παύλου Α, Ψωμά Ε, Δημητσογιάννη Ι.* Η βασική εκκρηκτική επεδρεία του παγκρέατος στην ταυτοποίηση του διαβήτη τύπου 1. *Παιδιατρική 2000* (υπό εκτύπωση).
12. *Pulsen PL, Mogensen CE.* Clinical evaluation of a test for immediate and quantitative determination of urine albumin-to-creatinine ratio. *Diabetes Care* 1998; 1: 97-98.
13. *Young MJ, Boulton AJM, MacLeod AF, Williams DRR, Sonksen PH.* A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom Hospital Clinic Population. *Diabetologia* 1993; 36: 150-154.
14. *Δημητσογιάννη Ν, Κωνσταντινίδου Α, Γεωργιφένδης Κ, Πετρά Β, Παπαϊωάννου Π, Μόσχου Κ.* Ο επιπολασμός της (χρόνιας αισθητικοκινητικής) περιφερικής διαβητικής πολυνευροπάθειας σε ασθενείς του εξωτερικού διαβητολογικού ιατρείου. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 1999; 1: 69-76.
15. *Marfella R, Glugliano D, di Maro G, Acampora R, Guinza R, D'Onofrio F.* The Squatting test. A useful tool to assess both parasympathetic and sympathetic involvement of the cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes* 1994; 43: 607-612.
16. *Κωνσταντινίδου Α, Σταματοπούλου Μ, Σκέμπερης Β, Δίπλα Β, Ζερβάκης Ι, Μυταφτσής Α, Δημητσογιάννη Ν.* Η δοκιμασία βαθύς καθίσματος στην ανίχνευση της αυτόνομης νευροπάθειας σε διαβητικά παιδιά και νέους. *Παιδιατρική* 1999; 62: 141-150.
17. *Mogensen CE, et al.* *Diabetes* 1983; 32 suppl 2: 64-78.

18. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kremer S, Deckert T. Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia* 1983; 25: 496-501.
19. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. The changing natural history of nephropathy in type 1 diabetes. *Am J Med* 1985; 78: 785-794.
20. Quinn M, Angelico MC, Warram JH, Krolewski AS. Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM. *Diabetologia* 1996; 39: 940-945.
21. Seaquist ER, Goetz FC, Rich SS, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease: evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320: 1161-1165.
22. Borch-Johnsen K, Norgaard K, Hommel E, Mathiesen ER, Jensen JS, Deckert T et al. Is diabetic nephropathy an inherited complication? *Kidney Int* 1992; 41: 719-722.
23. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
24. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in diabetes (Consensus Statement). *Diabetes Care* 1993; 16: 1394-1401.
25. Messeri J, Elliott T, Hill RD, Jarrett RJ, Viberti GC. Prognostic significance of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus: a twenty-three year study. *Kidney Int* 1992; 41: 836-839.
26. Rossing P, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observation follow up study. *Br Med J* 1996; 313: 779-784.
27. Deckert T, Yokoyama H, Mathiesen ER, Ronn B, Jensen T, Feldt-Rasmussen B, et al. Cohort study of predictive value of urinary albumin excretion for atherosclerotic vascular disease in patients with insulin dependent diabetes. *Br Med J* 1996; 312: 871-874.

Λέξεις ευρημασμού:

Διαβητική νεφροπάθεια, Διαβήτης τύπου 1

Key words:

Diabetic nephropathy, Type 1 diabetes