

Διαβητική νευροπάθεια σε τύπου 1 διαβητικούς ασθενείς

Περίληψη

Χρ. Μανές
Ν. Παπαζογλου
Ε. Σωσσίδου
Ε. Παπαδέλη
Α. Καραγιάννη
Β. Ηλιάδης
Α. Σακαλλέρου

Ελάχιστες βιβλιογραφικές αναφορές υπάρχουν σχετικά με τη συχνότητα της διαβητικής νευροπάθειας (ΔΝ) σε τύπου 1 Σακχ. Διαβήτη (ΣΔ). Στα πλαίσια της Eurodiab IDDM Complications Study υπολογίσθηκε ο επιπολασμός της ΔΝ και εκτιμήθηκαν οι παράγοντες κινδύνου. Μελετήθηκαν 105 ασθενείς τύπου 1 (άρρενες = 48, θήλειες = 57) με τυχαία επιλογή. Η μέση ηλικία ήταν $32,29 \pm 10,82$ έτη, η μέση διάρκεια νόσου $13,13 \pm 7,83$ έτη και η μέση HbA_{1c} $9,61 \pm 2,19$. Η κλινική εικόνα (συμπτώματα, σημεία περιφερικής νευροπάθειας), η ύπαρξη διαταραχών στη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) καθώς και ο προσδιορισμός του ανδού αντίληψης των δονήσεων (Vibrotactometer) χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση της ΔΝ. ΔΝ εμφάνιζαν 17 ασθενείς 16,2% (ομάδα Α) ενώ σε 88 ασθενείς δεν πιστοποιήθηκε η ύπαρξη ΔΝ (ομάδα Β). Μεταξύ ομάδας Α και ομάδας Β υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε μονοπαραγοντική ανάλυση ως προς την ηλικία ($40,94 \pm 12$ προς $30,6 \pm 9,78$ έτη αντίστοιχα, $p < 0,05$), τη διάρκεια του ΣΔ ($19,23 \pm 6,55$ προς $11,94 \pm 7,5$ αντίστοιχα, $p < 0,05$) ενώ δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στις τιμές HbA_{1c} ($9,92 \pm 1,93$ προς $9,58 \pm 2,24$). Σε πολυπαραγοντική στατιστική επεξεργασία η διάρκεια του ΣΔ παρέμενε σημαντικός παράγον ($p < 0,05$) για την εμφάνιση ΔΝ. 1 στους 6 ινσουλινοεξαρτούμενους ασθενείς εμφανίζει ΔΝ με κίνδυνο (που αυξάνεται με τη διάρκεια του ΣΔ) για ανάπτυξη περαιτέρω νευροπαθητικών επιπλοκών. Η κλινική εξέταση βοηθά στην εντόπιση των ασθενών αυτών.

Αν και τα κλινικά σημεία της διαβητικής νευροπάθειας (ΔΝ) είχαν ήδη περιγραφεί εδώ και 200 χρόνια λίγες ήταν οι πλαιότερες ανασκοπήσεις που συνέδεαν τη βλάβη των νεύρων με τα προβλήματα στα πόδια των διαβητικών ασθενών (π.χ. γάγγραινες)^{1,2}. Ωστόσο είναι τώρα πιο αποδεκτό, πως οι διαβητικοί ασθενείς με νευροπάθεια είναι άτομα υψηλού κινδύνου για περαιτέρω εμφάνιση προβλημάτων στα πόδια³.

Παλιότερες προσπάθειες προσδιορισμού του επιπολασμού της ΔΝ σε διάφορους πληθυσμούς διαβητικών ασθενών παρουσίασαν αποτελέσματα με υψηλές διασποράσεις που οφείλονταν στα διαφορετικά κριτήρια που βασιζόνταν η διάγνωση. Άλλες μελέτες χρησιμοποιούσαν ως διαγνωστικά κριτήρια μόνο τα συ-

μπλώματα⁴, ενώ άλλες το συνδυασμό συμπτωμάτων και αντικειμενικών σημείων νευροπάθειας^{5,6}. Στο συνέδριο που έγινε στο San Antonio (Texas) για τη διαβητική νευροπάθεια αποφασίστηκε πως για τη διάγνωση και πλήρη ταξινόμηση της επιπλοκής αυτής πρέπει να γίνουν οι εξής κλινικές (ή όχι) εξετάσεις: έλεγχος συμπτωμάτων και αντικειμενικών σημείων (κινητικών, αισθητικών), ποσοτικές αισθητικές δοκιμασίες και ηλεκτροφυσιολογική μελέτη⁷. Θετικά σημεία σε δύο από τις ανωτέρω κατηγορίες ήταν αρκετά για να τιθεί η διάγνωση της ΔΝ. Αμφιβάνοντας υπόψιν αυτές τις συστάσεις και αναγνωρίζοντας πως η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη δεν είναι εφικτή σε όλα τα διαβητολογικά ιατρεία οργανώθηκε η Eurodiab IDDM Complications Study⁸ για να διαπιστωθεί ο επιπολασμός των χρόνιων επιπλοκών του διαβητικού συνδρόμου, στην προκειμένη περίπτωση της ΔΝ στον Ευρωπαϊκό χώρο σε ασθενείς με ΣΔ τύπου Ι. Ελάχιστες ήταν οι προηγούμενες επιδημιολογικές έρευνες ως την έναρξη της Eurodiab IDDM Complications Study, που αναφερόταν ειδικά σε πληθυσμό τύπου Ι διαβητικών ασθενών⁹.

Στα πλαίσια της ανωτέρω πολυκεντρικής έρευνας προσδιορίστηκε η συχνότητα της εμφάνισης ΔΝ στο Βορειοελλαδικό χώρο στους ινσουλινοεξαρτημένους ασθενείς. Επίσης μελετήθηκαν και οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΔΝ. Την ευθύνη της διεξαγωγής της έρευνας στη Β. Ελλάδα είχε το διαβητολογικό κέντρο του Α' Γ.Ν. «Άγιος Παύλος».

Ασθενείς

Μελετήθηκαν συνολικά 105 ασθενείς τύπου Ι (τυχαία επιλογή από όλη τη Β. Ελλάδα). Άρρενες ήταν 48 και θήλειες 57. Η μέση ηλικία τους ήταν $32,29 \pm 10,82$ έτη, ενώ η μέση διάρκεια του ΣΔ ήταν $13,13 \pm 7,83$ έτη. Σ' όλους τους ασθενείς έγινε προσδιορισμός της γλυκοσυλιωμένης Hb (HbA_{1c}) όπως έχει περιγραφεί σε άλλες μελέτες¹⁰.

Εξετάσθηκε η ύπαρξη συμπτωμάτων νευροπάθειας κατά τους τελευταίους 6 μήνες (μούδιασμα, «τσιμπήματα βελόνων» στα πόδια, καυσalgία, αίσθηση δυσκολίας στο ανέβασμα σκαλοπατιών κλπ.). Ερευνήθηκε επίσης η δυνατότητα παραγωγής των αχίλλαιων ή τενοντίων αναγκάσεων. Προσδιορίστηκε δε και ο ουδός αντίληψης των δονήσεων χρησιμοποιώντας το Βιοθεσιόμετρο (Biothesiometer Newbury Ohio,

USA)¹¹ ως εξής: τρεις προσδιορισμοί έγιναν για κάθε ασθενή στο μεγάλο δάκτυλο του δεξιού ποδιού ή στο δεξιά αστράγαλο, ο δε μέσος όρος των τριών μετρήσεων χρησιμοποιήθηκε για την περαιτέρω ανάλυση. Η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος εκτιμήθηκε με τις καρδιαγγειακές δοκιμασίες δηλαδή τη μεταβολή του καρδιαγγειακού ρυθμού και την αλλαγή (πτώση) στη συστολική αρτηριακή πίεση κατά την έγερση μετά από κατάκλιση 5 λεπτών της ώρας. Χρησιμοποιήθηκε ο λόγος του επιμηκέστερου R.R. διαστήματος μεταξύ 28-32 μετά την έγερση προς το μικρότερο R.R. διάστημα μεταξύ 13ου-17ου καρδιακού κύματος κατά την κατάκλιση για την πρώτη δοκιμασία. Διαβητική νευροπάθεια διαγνώσθηκε όταν βρέθηκαν διαταραχές σε δύο από τα επόμενα 4 (τέσσερα) κριτήρια: α) συμπτώματα, β) αντανάκλαστικά, γ) ουδός αντίληψης δονήσεων¹² και δ) καρδιαγγειακές δοκιμασίες¹¹.

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία t-test για ανεξάρτητα δείγματα και η δοκιμασία χ^2 . Επίσης εφαρμόστηκε η ανάλυση με πολλαπλή παλινδρόμηση (πολυπαραγοντική) για τον έλεγχο της σημαντικότητας ή μη των διαφόρων παραγόντων κινδύνου σε ταυτόχρονη επίδραση. Επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε το 0,05.

Αποτελέσματα

Διαβητική νευροπάθεια (ΔΝ) εμφάνιζαν 17 ασθενείς (16,2%) που αποτέλεσαν την ομάδα Α. Αντίθετα σε 88 ασθενείς δεν πιστοποιήθηκε η ύπαρξη ΔΝ - ομάδα Β. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών ανδρών και γυναικών ($p > 0,05$). Μεταξύ των ομάδων Α και Β διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά: α) την ηλικία $40,94 \pm 12,03$ προς $30,6 \pm 9,78$ έτη αντίστοιχα $p < 0,05$ και β) τη διάρκεια του ΣΔ $19,23 \pm 6,55$ προς $11,4 \pm 7,5$ έτη αντίστοιχα, $p < 0,05$. Οι δύο ομάδες Α και Β δεν παρουσίαζαν ωστόσο σημαντικές διαφορές ως προς τη ρύθμιση όπως εκφράζεται αυτή με την τιμή της HbA_{1c} % ($9,92 \pm 1,93$ προς $9,58 \pm 2,24$ p = ns) και ως προς τη δοσολογία της ινσουλίνης (U/kg) $0,65 \pm 0,19$ προς $0,65 \pm 0,18$ p = ns).

Σε ανάλυση με πολλαπλή παλινδρόμηση εξετάσθηκε όπως ήδη αναφέρθηκε η ταυτόχρονη επίδραση των ανωτέρω παραγόντων κινδύνου σε όλους τους συνδυασμούς για ανάπτυξη ΔΝ. Η διάρκεια νόσου βρέθηκε να έχει σημαντική επίδραση στην εμφάνιση ΔΝ ($p < 0,005$) και στην

ανάλυση αυτή.

Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη αναφέρεται σε πληθυσμό τύπου 1 διαβητικών ασθενών που προέρχονται από όλο το Βορειοελλαδικό χώρο και όχι μόνο από το διαβητολογικό κέντρο του Γεν. Νοσοκομείου «Άγιος Πάυλος».

Τα αποτελέσματα επομένως αφορούν ευρύτερα το χώρο της Βόρειας Ελλάδας και όχι μόνο την περιοχή Θεσ/νίκης όπως συμβαίνει άλλωστε και με όλες τις προηγούμενες που εντάσσονται στο πρόγραμμα της Eurodiab IDDM Complications Study^{10,14}. Με κριτήρια που προτάθηκαν στο San Antonio (TEXAS) για τη διάγνωση της νευροπάθειας στους διαβητικούς ασθενείς και τα οποία, όπως προαναφέρθηκε, χρησιμοποιήθηκαν στην επιδημιολογική έρευνα της Eurodiab βρέθηκε ότι 16,2% των τύπου 1 ασθενών εμφάνιζαν ΔΝ.

Ο επιπολασμός της ΔΝ βρίσκεται σε χαμηλότερα επίπεδα στους Έλληνες ασθενείς από ότι στην Ευρώπη γενικότερα¹⁵ (16,2% προς 28% αντίστοιχα). Ωστόσο πρέπει να αναφερθεί ότι η μέση τιμή HbA_{1c} ήταν ψηλότερη στο βορειοελλαδικό χώρο σε σχέση με την Ευρώπη (9,7% προς 6,7%). Ενώ η διάρκεια του ΣΔ δεν εμφάνιζε σημαντική διαφορά όπως έχει αναφερθεί και σε προηγούμενη δημοσίευση¹⁵. Θα ανέμενε λοιπόν κανείς πως η χειρότερη ρύθμιση θα οδηγούσε σε αύξηση του επιπολασμού της ΔΝ.

Η διαφορά αυτή δεν μπορεί προς το παρόν να ερμηνευτεί πλήρως αν και ο σχετικά μικρός αριθμός των ατόμων της μελέτης (105) σε σχέση με το σύνολο των ασθενών της πολυκεντρικής μελέτης (3250) μπορεί να προσφέρει μια πιθανή ερμηνεία στη δυσαρμονία αυτή. Αναφορικά δε με τους παράγοντες κινδύνου που ερευνήθηκαν στην παρούσα μελέτη δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς τη ρύθμιση μεταξύ διαβητικών ασθενών με ΔΝ και αντίστοιχων ασθενών χωρίς ΔΝ. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στο μικρό αριθμό ατόμων των δύο ομάδων και στη μη επαρκή απεικόνιση της συνολικής ρύθμισης τύπου 1 διαβητικών με τις 2 ή 3 τιμές της HbA_{1c} που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη αυτή.

Είναι ευρύτερα γνωστό πως η ηλικία συμβάλλει θετικά στην ανάπτυξη νευροπάθειας⁵. Στην παρούσα επιδημιολογική έρευνα βρέθηκε πως η ηλικία στην ομάδα Α (με ΔΝ) ήταν σημαντικά ψηλότερη από την ομάδα Β (χωρίς ΔΝ),

επιβεβαιώνοντας τις παρατηρήσεις των Young MJ et al.

Ανάλογες παρατηρήσεις υπάρχουν και για τη διάρκεια του ΣΔ, η οποία στους τύπου 1 ασθενείς είναι γνωστή με μεγάλη ακρίβεια. Στους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη βρέθηκε αντίστοιχη εξάρτηση του επιπολασμού της ΔΝ από τη διάρκεια της νόσου δηλαδή μεγαλύτερη διάρκεια ΣΔ στους ασθενείς με ΔΝ, όπως έχει βρεθεί και από άλλους ερευνητές⁶.

Οι ανωτέρω παράγοντες κινδύνου εξετάθηκαν περαιτέρω με όλους τους δυνατούς συνδυασμούς με στατιστική ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης (multiple logistic regression analysis) όπου βρέθηκε ότι παραμένει σημαντική η επίδραση της διάρκειας του ΣΔ στην εμφάνιση ΔΝ, όταν συνεκτιμηθεί μαζί με την ταυτόχρονη επίδραση των υπολοίπων παραγόντων κινδύνου.

Ανάλογα αποτελέσματα υπάρχουν και στην Ευρώπη. Διάφορες άλλες συσχετίσεις όπως π.χ. μεταξύ καπνίσματος, αμφιβληστροειδοπάθειας, χαμηλής HDL, ύψους ασθενών και εμφάνισης ΔΝ που αναφέρονται στην Eurodiab IDDM Complications Study δεν ερευνήθηκαν στην παρούσα μελέτη⁶. Η σημασία των παραγόντων αυτών για την εμφάνιση ΔΝ δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς σε προοπτικές μελέτες. Ο μικρός λοιπόν σχετικά αριθμός των ασθενών που έλαβαν μέρος στην παρούσα μελέτη και η φύση της μελέτης (cross-sectional, όχι προοπτική) δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών στατιστικών συμπερασμάτων.

Ωστόσο η παρούσα ερευνητική εργασία αποτύπωσε στο χρονικό διάστημα (1992) που έγινε την κατάσταση από την άποψη της διαβητικής νευροπάθειας στους τύπου 1 ασθενείς, δηλαδή 1 στους 6 ασθενείς εμφανίζει ΔΝ που μπορεί να αποκαλυφθεί με την κλινική εξέταση. Πιστοποιησε δε πως η διάρκεια του ΣΔ παραμένει σημαντικός παράγων στην εμφάνιση ΔΝ μαζί με όλους τους άλλους δυνητικούς παράγοντες κινδύνου. Επομένως ασθενείς με μεγάλη διάρκεια ΣΔ τύπου 1 πρέπει να θεωρούνται ως υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση περαιτέρω επιπλοκών της νευροπάθειας (π.χ. ελκών, γάγγραινας). Η κλινική εξέταση βοηθά στην εντόπιση των ασθενών αυτών.

Summary

Manes C, Papazoglou N, Sossidou E, Papadeli E, Karayianni D, Heliadis B, Sakallerou A. Diabetic

neuropathy in type I diabetic patients. *Hellen Diabetol* 1997; 2: 175-178.

The prevalence of diabetic neuropathy (DN) in type I diabetic patients has been investigated in Northern Greece. The present study performed as a part of the Eurodiab IDDM Complications Study. 105 type I patients randomly selected have been included ($n = 48$, $f = 57$). Mean age and mean duration of diabetes were (yrs) $32,29 \pm 10,82$ and $13,13 \pm 7,83$ respectively). Mean HbA_{1c} (%) was $9,61 \pm 2,19$. The diagnosis of DN was based on the clinical symptoms or signs of peripheral and autonomic plus the quantitative sensory test (Biothesiometer). Results: 16,2% of the patients have had DN (Group A) whereas the remainder had not (Group B). Significant trends in the prevalence of DN were established with increasing age ($p < 0,05$), duration of diabetes ($p < 0,05$) but not with HbA_{1c} (p ns). Multivariate analysis showed that mainly the duration of the disease has to be considered as an independent risk factor for neuropathy ($p < 0,05$). In conclusion: Nerve damage problems, a known risk factor for further foot problems are quite common in type I patients. Clinical examination is needed to identify these neuropathic patients.

Βιβλιογραφία

1. Jordan WR. Neuritic manifestations in diabetes mellitus. *Arch Int med* 1936; 57: 307.
2. Rundles RW. Diabetic neuropathy: general review with report of 125 cases. *Medicine* 1945; 24: 111.
3. Boulton AJM. The diabetic foot. *Med Clin North Am* 1988; 72: 1513.
4. Goodman JL, Baumael S, Frankel L, Markus LJ, Wasserman S. The diabetic neuropathies. CC Thomas Springfield, Illinois 1953: 1-66.
5. Young MJ, Boulton AJM, Mackinol AF, Williams DRR, Simksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993; 36: 150-154.
6. The DCCT Research Group. Factors in the development of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1988; 37: 478-481.
7. *Consensus Statement*. Report and recommendations of the San Antonio Conference on diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1988; 37: 1000-1004.
8. The Eurodiab IDDM Complications Study Group. Microvascular and acute complications of IDDM patients: the Eurodiab IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994; 37: 278-285.
9. Maser et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh. *Epidemiology of Diabetes Complications Study*. *Diabetes* 1989; 36: 150-154.
10. Παπαζογλου Ν, Μανός Χ, Παπαδόπουλος Ε, Κορναράκης Δ, Γκουγκιόπουλος Ε, Σαμαράκης Γ, Σιακαλλίτης Α, Κουγιουμτζής Δ. Αποβολή λευκοκυττάρων στα ούρα διαβητικών ασθενών τύπου 1 με διάρκεια νόσου μικρότερη (ή ίση) των 5 ετών. *Ελλ. Διαβ. Χρονικά* 1997; 1: 85-89.
11. Bloom S, Till S, Simksen P, Smith S. Use of biothesiometer to measure individual vibration thresholds and their variation in 519 non-diabetic subjects. *BMJ* 1984; 288: 1793-1795.
12. Wiles PG, Pearce SM, Rice JDS, Mitchell JMO. Vibration perception threshold: Influence of age, height, sex and smoking and calculation of accurated centile values. *Diabet Med* 1991; 8: 157-161.
13. Ewing DJ, Martin CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 491-498.
14. Παπαζογλου Ν, Σουλής Κ, Μανός Χ, Σαμαράκης Γ, Σκληροπούλου Α, Κουγιουμτζής Ι, Λιούτης Α. Κοινωνικοοικονομική κατάσταση και παράγοντες κινδύνου για σπασμωδική νόσο σε τύπου 1 διαβητικούς ασθενείς. *Ελλ. Διαβ. Χρονικά* 1997; 1: 100-105.
15. Παπαζογλου Ν, Σουλής Κ, Μανός Χ, Σαμαράκης Γ, Κουγιουμτζής Ι, Λιαννίτης Α, Βαλοπούλου Κ, Παύλης Β. Καρδιαγγειακές επιπλοκές και παράγοντες κινδύνου σε τύπου 1 διαβητικούς ασθενείς. Επρήματα εκ της Eurodiab IDDM Complications Study. *Ελλ. Διαβ. Χρονικά* 1996; 1: 49-53.