

Η δράση του αναστολέως του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE) Lisinopril στην διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια ασθενών με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη

Περίληψη

Χρ. Μανές
Κ. Σούλης
Μ. Βούκιας
Γ. Τριανταφύλλου
Γ. Σκαραγκάς
Β. Ηλιάδης
Ν. Παπάζογλου

Στα πλαίσια της πολυκεντρικής μελέτης Eurodiab 1DDM Complication Study, the Euclid Study Group, μελετήθηκε για 2 χρόνια σε διπλό τυφλό πείραμα η δράση του αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ACE Lisinopril στην εμφάνιση και εξέλιξη της Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας (ΔΑ) σε 354 ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς ηλικίας 20 έως 59 ετών σε 16 Ευρωπαϊκά Κέντρα. Η συμμετοχή του δικού μας κέντρου στην μελέτη έγινε με 23 ασθενείς. Οι ασθενείς δεν ήταν υπερτασικοί και εμφάνιζαν καθόλου ή ελαχίστη νεφρική βλάβη. Η εξέλιξη της ΔΑ κατά ένα τουλάχιστον επίπεδο παρατηρήθηκε στο 23% της ομάδας placebo και στο 13% της ομάδας Lisinopril, ενώ κατά δύο επίπεδα κατά 11% και 7% αντίστοιχα. Η εμφάνιση νέας ΔΑ παρατηρήθηκε στο 24% της ομάδας placebo και στο 18% της ομάδας Lisinopril, ενώ και η εξέλιξη σε παραγωγική ΔΑ σε ασθενείς στους οποίους δεν προϋπήρχε παρατηρήθηκε στο 7% και 1% αντίστοιχα. Συμπερασματικά αναφέρουμε ότι: Το Lisinopril, στον χρόνο παρακολούθησης των 2 ετών, μειώνει στο μισό την ΔΑ στους ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς. Η εξέλιξη σε παραγωγική ΔΑ είναι αξιολογικά ελαττωμένη. Η συχνότητα εμφάνισης νέας ΔΑ ελαττώνεται στο 30%. Καταλήγουμε στο ότι η θεραπεία με αναστολείς της ACE πρέπει να συζητείται σε όλους τους πάσχοντες από ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔ ανεξάρτητα από τον βαθμό ΔΑ.

Η μόνη αποτελεσματική πρακτική για αποτροπή της εμφάνισης και εξέλιξης της Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας (ΔΑ) στους διαβητικούς τύπου Ι περιορίζεται επί του παρόντος στον αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο. Αυτό όμως πέρα από τις αντικειμενικές δυσκολίες για την επίτευξή του συνοδεύεται και από μεγάλη αύξηση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Τα γνωστά από το 1993 συμπεράσματα του Diabetes Control and Complication Trial Research Group¹ έδειξαν ότι ο εντατικός γλυκαιμικός έλεγχος περιορίζει κατά 76% την ανάπτυξη της ΔΑ αυξάνει όμως στο τριπλάσιο τα σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια.

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί έναν αποδεδειγμένο επιβαρυντικό παράγοντα για την εμφάνιση και εξέλιξη της ΔΑ

Παθολογική Κλινική και
Διαβητολογικό Κέντρο
Γ.Ν. «Άγιος Παύλος»
Θεσσαλονίκης

στους νέους διαβητικούς², οπότε το ενδιαφέρον για την επίδραση των αντισταθμιστικών φαρμάκων υπήρξε πρώιμο. Σποραδικές μελέτες ήδη από το 1990³ και συστηματικότερες το 1992 και 1993^{4,5} έδωσαν ενδείξεις ότι η ευεργετική δράση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης στην εξέλιξη της ΔΑ δεν περιορίζεται μόνο στους υπερτασικούς αλλά επίσης και τους νορμοτασικούς ασθενείς. Και ενώ η ευεργετική δράση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης στην εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας έχει αποδειχθεί⁶, η δράση της στην ΔΑ παρά τις θετικές ενδείξεις παρέμεινε αδιευκρίνιστη.

Υλικό - Μέθοδος

Στο πλαίσιο της Eurodiab συγκροτήθηκε ένα Study Group για την μελέτη της επίδρασης του ACE αναστολέος Lisinopril στις επιπλοκές του ΣΔ στην νεφρική λειτουργία και τον αμφιβληστροειδή σε ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς τύπου I. Το Study Group ονομάστηκε Euclid από τα αρχικά του Eurodiab Controlled trial of Lisinopril in Insulin dependent Diabetes mellitus. Πρόκειται για διπλό τυφλό πείραμα στο οποίο συμμετείχαν 16 Ευρωπαϊκά Κέντρα με 354 ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς (τύπου I) ηλικίας 20-59 ετών στους οποίους χορηγήθηκε τυχαία Lisinopril 10 mg (175 ασθ.) την ημέρα ή ομοιόμορφο Placebo (179 ασθ.). Η συμμετοχή του δικού μας κέντρου στην μελέτη έγινε με 23 ασθενείς από τους οποίους οι 11 έλαβαν θεραπεία Placebo. Όλοι οι ασθενείς ήταν νορμοτασικοί (≥ 75 mmHg - ≤ 90 mmHg διαστολική ή ≤ 155 mmHg συστολική). Οι ασθενείς εμφάνιζαν καθόλου ή ελαχίστη νεφρική βλάβη. Συγκεκριμένα το 85% ήταν νορμολευκωματουρικοί (AER < 20 $\mu\text{g}/\text{min}$) και το 15% μικρολευκωματουρικοί (AER 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$).

Η εκτίμηση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας

Η αμφιβληστροειδοπάθεια εκτιμήθηκε με βάση φωτογράφιση του βυθού με Κάμερα 45° σύμφωνα με την μεθοδολογία της Eurodiab IDDM Complication Study που την περιγράφουμε εκτενώς κατά το παρελθόν από την ίδια θέση⁷.

Η εκτίμηση της ΔΑ έγινε στο Κέντρο grading του Aarhus της Δανίας. Η φωτογράφιση έγινε κατά την εκκίνηση και μετά 24 μήνες. Στα μεσοδιαστήματα ανά εξάμηνο μετρήθηκε η AER

και HbA1c ενώ ανά τρίμηνο ελεγχόταν η αρτηριακή πίεση.

Η κατάταξη από πλευράς ΔΑ έγινε σε 6 στάδια (τα οποία περιγράψαμε εκτενώς κατά το παρελθόν)⁷.

Επιγραμματικά:

- Καθόλου ΔΑ
- Ελαχίστη μη παραγωγική
- Ελαφρά μη παραγωγική
- Σοβαρή μη παραγωγική
- Παραγωγική
- Παρουσία βολών Laser

(οι δύο τελευταίες κατηγορίες συμπτύχθηκαν σε μία).

Επειδή στην ανάλυση αναζητήθηκε η εξέλιξη κατά ένα τουλάχιστον στάδιο αποκλείστηκαν από αυτή άτομα που δεν μπορούσαν πλέον να εξελιχθούν (παραγωγική και με Laser). Από την ανάλυση για την εξέλιξη κατά δύο στάδια αποκλείστηκαν και οι ασθενείς με σοβαρή μη παραγωγική. Η κατάταξη έγινε κατά τον χειρότερο οφθαλμό.

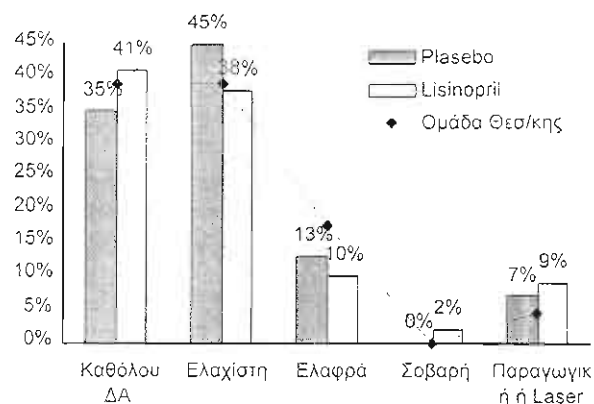
Αξιοπιστία της διαβάθμισης

Σε 60 σετ φωτογραφιών έγινε επανεκτίμηση του σταδίου της ΔΑ και υπήρξε διαφοροποίηση στα 6 σετ. Αυτή η απόκλιση κατά 10% είναι τυπική για τέτοιου είδους μελέτες και πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην εκτίμηση των αποτελεσμάτων.

Αποτελέσματα

Κατανομή της ΔΑ κατά την εκκίνηση.

Το σχήμα 1 δίνει την κατανομή της ΔΑ κατά την εκκίνηση στο υλικό της κλινικής μας και στο σύνολο της σειράς.



Σχ. 1. Κατάσταση του βυθού κατά την εκκίνηση.

Η συχνότητα οποιουδήποτε βαθμού ΔΑ ήταν 65% στην Placebo ομάδα και 59% στην ομάδα της Lisinopril. Στην πλειονότητα εφόσον υπήρχε βλάβη, αυτή ήταν ελαχίστη μη παραγωγική.

Στο υλικό της κλινικής μας: η κατάσταση του βυθού κατά την εκκίνηση είχε ως εξής:

	αμ. ασθ.	%
• καθόλου ΔΑ	9	39,1
• ελαχίστη ΔΑ	9	39,1
• ελαφρά ΔΑ	4	17,4
• σοβαρή ΔΑ	0	0
• παραγωγική ή Laser	1	4,4

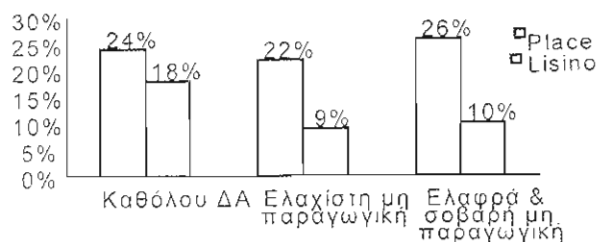
A. Εξέλιξη της ΔΑ κατά ένα τουλάχιστο επίπεδο παρατηρήθηκε σε 3 από τους 11 ασθενείς της ομάδας placebo και σε 2 ασθενείς της ομάδας Lisinopril. Στην συνολική σειρά των 354 ασθ. εξέλιξη κατά ένα τουλάχιστο επίπεδο παρατηρήθηκε στο 23% της ομάδας Placebo και στο 13% της ομάδας Lisinopril (Σχ. 2α και 2β).

Από τους παράγοντες που μπορούν να συνδεθούν με το αποτέλεσμα αναφέρουμε ότι:

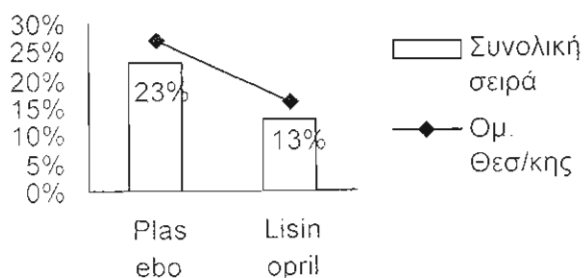
- ο γλυκαιμικός έλεγχος δεν μεταβλήθηκε κατά την διάρκεια της μελέτης για καμιά από τις δύο ομάδες, αν και αυτός καθ' αυτός παραμένει ο ισχυρός παράγοντας που σχετίζεται με την εξέλιξη της ΔΑ.

- η συστολική αρτηριακή πίεση έγινε 3 mmHg χαμηλότερη στην ομάδα της Lisinopril από την ομάδα Placebo ήδη από τον πρώτο μήνα και παρέμεινε αναλλοίωτη μέχρι το τέλος της μελέτης, παρά ταύτα η ανάλυση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της αρτηριακής πίεσης και της εξέλιξης ή μη εξέλιξης της ΔΑ κατά ένα στάδιο.

B. Εξέλιξη της ΔΑ κατά δύο επίπεδα παρουσιάστηκε σε έναν μόνο ασθενή μας (της ομάδας Placebo) ενώ κανείς δεν εξελίχθηκε κατά τρία επίπεδα. Στην συνολική σειρά των 354 ασθενών



Σχ. 2α. Εξέλιξη της ΔΑ κατά ένα τουλάχιστο στάδιο με βάση την ΔΑ κατά την εκκίνηση.

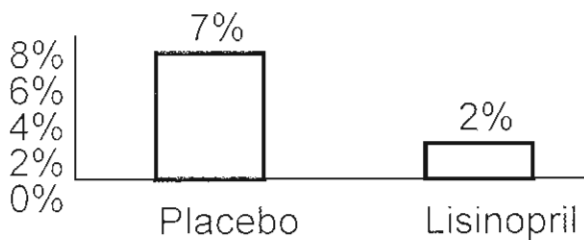


Σχ. 2β. Εξέλιξη της ΔΑ κατά ένα τουλάχιστο στάδιο.

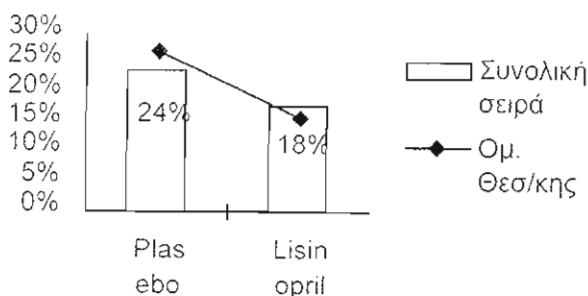
εξέλιξη της ΔΑ κατά δύο επίπεδα παρουσιάστηκε στο 11% των ασθενών της ομάδας Placebo και στο 7% της ομάδας Lisinopril ενώ εξέλιξη κατά τρία επίπεδα στο 7% της ομάδας Placebo και 3% της ομάδας Lisinopril.

Στο σχήμα 3 παρουσιάζεται η εξέλιξη κατά 3 τουλάχιστον επίπεδα στο σύνολο των δύο ομάδων.

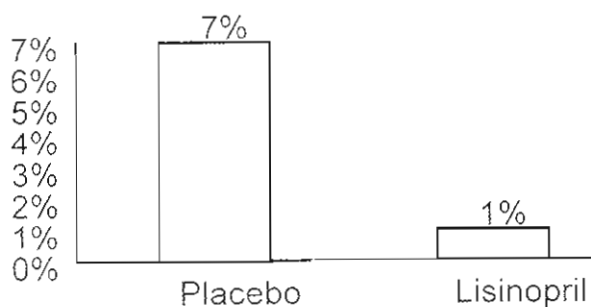
Η εμφάνιση νέας αμφιβληστροειδοπάθειας παρουσιάστηκε σε τρεις ασθενείς μας της ομάδας Placebo και σε δύο της ομάδας Lisinopril ενώ κανείς ασθενής δεν εξελίχθηκε προς παραγωγική ΔΑ. Στην συνολική σειρά των 354 ασθενών η εμφάνιση νέας αμφιβληστροειδοπάθειας παρουσιάστηκε στο 24% της Placebo ομάδας και στο 18% της ομάδας Lisinopril (Σχ. 4) ενώ εξέλιξη προς παραγωγή ΔΑ στο 7 και 1% των αντίστοιχων ομάδων (Σχ. 5).



Σχ. 3. Εξέλιξη της ΔΑ κατά τρία τουλάχιστον επίπεδα.



Σχ. 4. Εμφάνιση νέας ΔΑ.



Σχ. 5. Εξέλιξη προς παραγωγική ΔΑ.

Υποστροφή κατά ένα τουλάχιστον στάδιο παρατηρήθηκε σε δύο από τους ασθενείς μας της ομάδας Lisinopril και έναν της ομάδας Placebo. Και στην συνολική σειρά των 354 ασθενών υποστροφή κατά ένα τουλάχιστον στάδιο παρατηρήθηκε συχνότερα στην ομάδα Lisinopril (23%) παρά στην ομάδα Placebo (14%).

Συζήτηση

Από πρόσφατη ανασκόπηση των στοιχείων που υφίστανται για το Lisinopril⁸ φαίνεται ότι το φάρμακο αυτό παρουσιάζει ένα ευρύτερο ρόλο στην αντιμετώπιση των διαβητικών αγγειακών επιπλοκών δρώντας προστατευτικά στην νεφρική λειτουργία, στην μυοκαρδιακή λειτουργία και στην πορεία της ΔΑ.

Από τα στοιχεία που παρουσιάσαμε καθίσταται προφανές ότι για διάστημα 2 ετών στον μη υπερτασικό πληθυσμό των ινσουλινοεξαρτώμενων τύπου I με καθόλου ή ελαχίστη νεφρική επιβάρυνση με το Lisinopril.

- ελαττώνεται στο μισό ο κίνδυνος εξέλιξης της ΔΑ.

- ελαττώνεται ο κίνδυνος εξέλιξης προς παραγωγική ΔΑ.

- ελαττώνεται κατά 30% η εν γένει εμφάνιση ΔΑ όπου δεν προϋπήρχε.

- παρατηρείται υποστροφή της ΔΑ συχνότερα στην ομάδα του Lisinopril (παρ' ότι η διαφορά είναι μικρή αξίζει, λόγω της κλινικής της σημασίας, να προγραμματισθεί ένα μακρότερο και σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών διπλό τυφλό πείραμα).

Στο προφανές ερώτημα κατά πόσο τα περιστατικά μας (11 με θεραπεία Placebo και 12 με Lisinopril) εμπίπτουν στατιστικά στην «περιοχή αποδοχής» της συνολικής σειράς των 354 ασθενών, και μη διαθέτοντας τα επιμέρους στατιστικά στοιχεία της μελέτης και μάλιστα ανά κέντρο,

απευθυνθήκαμε στην υπεύθυνη της στατιστικής επεξεργασίας του Coordinating Centre της Eurodiab και πήραμε την διαβεβαίωση ότι καμία από τις τιμές μας δεν εμπίπτει στην «περιοχή απόρριψης» της σειράς. Επίκειται άλλωστε σχετική δημοσίευση του EUCLID Study Group.

Ένα σημείο που χρειάζεται περαιτέρω διευκρίνιση είναι η επίδραση του γλυκαιμικού ελέγχου στην εξέλιξη της ΔΑ στις δύο ομάδες – Lisinopril και Placebo –. Είναι γνωστό ότι¹ ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος ελαττώνει στο μισό στα 9 χρόνια της εξέλιξης της ΔΑ και επίσης είναι γνωστό ότι⁹ η δραστηριότητα της ACE του ορού βρίσκεται σε άμεση συνάρτηση προς το επίπεδο της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (αυξάνοντας με την κακή μεταβολική ρύθμιση). Η μελέτη όμως EUCLID δεν σχεδιάσθηκε αρχικά για να διευκρινίσει αυτήν την σχέση, όπως άλλωστε δεν σχεδιάσθηκε για την διερεύνηση της δράσης των αναστολέων της ACE στην ΔΑ. Τα συμπεράσματα που παρουσιάζουμε υπήρξαν δευτερογενή και καθ' ότι μη αναμενόμενα υπήρξε κενό στο πρωτόκολλο του αρχικού σχεδιασμού της EUCLID. Για το σκοπό αυτό ετοιμάζεται ένα νέο πρωτόκολλο της EURODIAB που φιλοδοξεί να συμπεριλάβει 3000 ασθενείς για διάστημα 3 ετών, το οποίο θα πιστοποιήσει και θα διερευνήσει αυτά τα όντως εκπληκτικά και μη αναμενόμενα αποτελέσματα.

Συμπεράσματα

- Το Lisinopril, στον χρόνο παρακολούθησης των 2 ετών, μειώνει στο μισό την ΔΑ στους ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς.

- Η εξέλιξη σε παραγωγική ΔΑ είναι αξιόλογα ελαττωμένη.

- Η συχνότητα εμφάνισης νέας ΔΑ ελαττώνεται στο 30%.

Εισηγήσεις

Η θεραπεία με αναστολείς της ACE πρέπει να συζητείται σε όλους τους πάσχοντες από ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔ με οιοδήποτε βαθμού ΔΑ και ανεξάρτητα από το λευκωματουρικό τους στάδιο.

Μια νέα ειδικά σχεδιασμένη μελέτη για την επίδραση των ACE αναστολέων θα διευκρινίσει περαιτέρω την επίδραση των φαρμάκων αυτών στην εξέλιξη ή υποστροφή της ΔΑ σ' αυτούς τους ασθενείς.

Summary

Manes CH, Soulis K, Voukias M, Triantafyllou G, Skaragas G, Iliadis V, Papazoglou N. The effect of angiotensin converting enzyme inhibitor ACE Lisinopril on diabetic retinopathy in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. (Data from Eurodiab IDDM Complication Study, the Euclid Study Group). *Hellen Diabetol Chron* 1998; 2: 170-174.

During the multicentric study Eurodiab IDDM Complication Study (the Euclid Study Group) a double blind test has been carried out for two years regarding the effect of the angiotensin converting enzyme inhibitor ACE Lisinopril on the appearance and evolution of diabetic Retinopathy in 354 insulin-dependent diabetes mellitus patients aged from 20-59 in 16 European Centres. Our Centre participated to the Study with 23 patients. The patients had no hypertension and no or minimal renal lesion. Diabetic retinopathy evolution was at one at least level observed in 23% of the placebo group and in 13% of the Lisinopril group, while it was observed at two levels in 11 and 7% respectively. Progression of the Diabetic Retinopathy was observed in 24% of the placebo group and in 18% of the Lisinopril group while the progression to proliferative diabetic retinopathy in patients in which it did not exist, was observed in 7 and 1% respectively. In conclusion we could say that: Lisinopril reduces in 50% diabetic retinopathy progression in insulin-dependent diabetes mellitus patients. Progression to proliferative diabetic retinopathy is significantly reduced. New diabetic retinopathy frequency is reduced to 30%. Treatment with ACE inhibitors should be considered in all insulin-dependent diabetes mellitus patients, regardless of the diabetic retinopathy grade.

Βιβλιογραφία

1. *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 (United States)* 1993; 329(4): 977-986.
2. *Klein R, Klein BE, Moss SE, Davies MD, De Mets DL.* Is blood pressure a predictor of the incidence of progression of diabetic retinopathy? *Arch Intern Med (United States)* 1989; 149(11): 2427-2432.
3. *Larsen M, Hommel E, Parving HH, Lund-Andersen H.* Protective effect of captopril on the blood-retina barrier in normotensive insulin-dependent diabetic patients with nephropathy and background retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol (Germany)* 1990; 228(6): 505-509.
4. *Jackson WE, Holmes DL, Garg SK, Harris S, Chase HP.* Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and diabetic retinopathy. *Ann Ophthalmol (United States)* 1992; 24(3): 99-103.
5. *Chase HP, Garg SK, Harris S, Hoops S, Jackson WE, Holmes DL.* Angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for young normotensive diabetic subjects: a two-year trial. *Ann Ophthalmol (United States)* 1993; 25(8): 284-289.
6. *Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, The Collaborative Study Group.* The effect of angiotensin converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med (United States)* 1993; 329(20): 1456-1462.
7. *Τριανταφύλλου Γ, Παπαζογλου 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 Complication Study) *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 1994; 7:2: 121-126.
8. *Goa KL, Haria M, Wilde MI.* Lisinopril A review of its pharmacology and use of the management of the complications of diabetes mellitus. *Drugs* 1997; 53(6): 1081-1105.
9. *Van Dyk DJ, Erman A, Erman T, Chen-Gal B, Sulkes J, Boner G.* Increased serum angiotensin converting enzyme activity in type 1 insulin-dependent diabetes. *Eur J Clin Invest (England)* 1994; 24(7): 463-467.