

Λιπίδια πλάσματος και λευκωματουρία σε τύπου 1 σακχαρώδη διαβήτη: The Eurodiab IDDM Complications Study Συγκριτικά αποτελέσματα με το κέντρο μας

Περίληψη

Ν. Παπάζογλου
Κ. Σούλης
Ε. Παπαδέλη
Α. Κυρκούδης
Ι. Καζάρας
Ε. Χαριτίδης
Α. Τσιανάκα

Διερεύνηση σχέσης μεταξύ της λευκωματουρίας και των λιπιδίων νηστείας στους συμμετέχοντες στην Eurodiab IDDM Complications Study και σύγκριση των αποτελεσμάτων της με τα επί μέρους του κέντρου μας (Θεσσαλονίκη). Η Eurodiab IDDM Complications Study είναι διατομική μελέτη 3.250 ασθενών από 31 κέντρα 16 Ευρωπαϊκών χωρών που διενεργήθηκε το χρονικό διάστημα 1989-1990. Τα λιπίδια ορού και η λευκωματινή ούρων μετρήθηκαν κεντρικά. Η παρούσα μελέτη αναφέρεται σε 2.205 ασθενείς, εκ των οποίων 106 από το κέντρο μας, που εξετάστηκαν μετά από ολονόκτια νηστεία 10-12 ωρών. Η μέση ηλικία των ασθενών της μελέτης του κέντρου μας ήταν 33 έτη (10) και 31,3 (10,5) αντίστοιχα και η μέση διάρκεια του διαβήτη 15 έτη (9) και 12,7 (8,8) έτη. Ο επιπολασμός της μικρολευκωματουρίας ήταν 21,7% (Eurodiab) και 37% (Θεσ/κη) και της μακρο- 7,8% και 6% αντίστοιχα. Και στις δύο ομάδες παρατηρήθηκε συσχέτιση της μακρολευκωματουρίας με τα λιπίδια και τις σχέσεις τους. Η μικρολευκωματουρία στην Eurodiab συσχετίστηκε μόνο με αυξημένα τριγλυκερίδια, ενώ στην ομάδα μας δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση. Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώνουν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των λιπιδίων νηστείας και την απέκκριση λευκώματος από τα ούρα, τόσο στην Eurodiab όσο και στο κέντρο μας, σε τύπου 1 διαβητικούς ασθενείς. Στους μικρολευκωματουρικούς ασθενείς, όμως, η συσχέτιση είναι πολύ ασθενέστερη, γεγονός που μπορεί να αποδοθεί στην παρουσία και άλλων παραγόντων που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση δισλιπιδαιμίας.

Είναι γνωστό ότι οι τύπου 1 διαβητικοί έχουν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου¹. Επίσης είναι γνωστό ότι οι διαταραχές των λιπιδίων και της σύνθεσης τους είναι αρκετά συνήθεις στον τύπον 1 διαβήτη και πιθανόν να συμβάλουν στην εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου²⁻⁷.

Αυτό που προκαλεί εντύπωση είναι η αυξημένη συχνότητα στεφανιαίας νόσου στον τύπου 1 ΣΔ παρατηρείται στο 35% περίπου των ασθενών οι οποίοι εάν αφεθούν χωρίς ιατρική παρέμβαση εμφανίζουν κλινική διαβητική νεφροπάθεια^{4,8,9}. Αυτοί οι

Β' Παθολογική Κλινική &
Διαβητολογικό Κέντρο
Γ.Π.Ν. Παπαγεωργίου
Θεσσαλονίκη

ασθενείς εμφανίζουν συχνά σημαντικές διαταραχές των λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα τους που σχετίζονται με κλινική λευκωματουρία, η οποία μαζί με την συνυπάρχουσα υπέρταση και τις διαταραχές των αιμοστατικών παραγόντων συμβάλλει σημαντικά στην αυξημένη συνχρότητα εμφάνισης ΣΝ. Η υποκλινική λευκωματουρία, η μικρολευκωματινουρία, είναι ισχυρό προγνωστικό στοιχείο της μακρολευκωματουρίας και της μεγαλύτερης θνησιμότητας από καρδιαγγειακούς παράγοντες¹⁰⁻¹⁶.

Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι υπάρχουν διαταραχές των λιπιδίων ήδη από τα πρώτα στάδια της διαβητικής νεφροπάθειας, μικρολευκωματινουρία, χωρίς όμως αυτό το εύρημα να υποστηρίζεται από όλες. Οι μέχρι σήμερα μελέτες βασίζονταν σε μικρό και επιλεγμένο δείγμα κυρίως ανδρών ασθενών, και μόνο σε λίγες συσχετίστηκαν με το φύλο. Τα ευρήματα έδειξαν ότι οι διαταραχές των λιπιδίων ήταν πλέον εμφανείς στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες. Οι λίγες μελέτες που εξέτασαν τα λιπίδια και την λευκωματουρία σε τύπου 1 διαβητικούς είχαν περιορισμούς στην γενίκευση των ευρημάτων τους^{11,13,7,18}.

Η Eurodiab IDDM Complications Study σχεδιάστηκε για να εκτιμήσει τον επιπολασμό και την βαρύτητα των διαβητικών επιπλοκών, περιλαμβανομένων της νεφροπάθειας και των παθήσεων από το καρδιαγγειακό, σε τυχαίο δείγμα Ευρωπαίων τύπου 1 διαβητικών ασθενών και για να εξετάσει τις σχέσεις μεταξύ των διάφορων δυνητικών παραγόντων κινδύνου με αυτές τις επιπλοκές. Σε αυτή την μελέτη συμμετείχε το κέντρο μας με 105 ασθενείς¹⁹. Αποτελώντας τμήμα αυτής της μελέτης, μετρήθηκαν τα λιπίδια 2.000 και πλέον ασθενών κεντρικά. Στην παρούσα μελέτη εξετάζεται η σχέση μεταξύ της απέκκρισης λευκωματινής από τα ούρα και των τιμών των λιπιδίων σε αυτήν την ομάδα και επιχειρείται σύγκριση των ευρημάτων αυτών με τα επί μέρους ευρήματα του κέντρου μας.

Ασθενείς και μέθοδοι

Ασθενείς

Η Eurodiab IDDM Complications Study έχει περιγραφεί λεπτομερώς αλλού. Συνοπτικά, ο ΣΔ τύπου 1 ορίστηκε ο διαβήτης που διαγνώστηκε σε ηλικία μικρότερη των 36 ετών που απαιτήσε την συνεχή χορήγηση ινσουλίνης από το πρώτο έτος της διάγνωσης του. Οι ασθενείς ηλικίας 15-60 ετών επιλέχθηκαν τυχαία από δείγματα τα-

ξινομημένα ανάλογα με την ηλικία, φύλο και διάρκεια της νόσου από τους ασθενείς 31 διαβητολογικών κέντρων 16 Ευρωπαϊκών χωρών. Εκ των επιλεγθέντων ατόμων στην μελέτη συμμετείχε το 85%. Από κάθε κέντρο συμμετείχαν έως 140 ασθενείς και συνολικά συμμετείχαν 3.250.

Μέθοδοι

Μετά από μια προκαταρκτική εξέταση και γενική ιατρική εξέταση, γινόταν εξέταση πρόσφατων ούρων με ταινίες Nephur test Leuco (Boehringer-Mannheim, Germany). Τα άτομα με ενδείξεις ουρολοίμωξης υποβάλλονταν σε περαιτέρω εξετάσεις και θεραπεία. Μετά από οδηγίες για τον τρόπο συλλογής των ούρων εδίδοντο στα άτομα πλαστικές φιάλες μέσα στις οποίες συνέλεξαν τα ούρα 24/ώρου πριν από την επόμενη επίσκεψη. Δεν γινόταν συλλογή ούρων κατά την διάρκεια ασθενειών ή τον καταμήνιο κύκλο στις γυναίκες. Εν συνεχεία ελαμβάνετο δείγμα αίματος σε σωληνάρια με EDTA. Η συλλογή γινόταν το πρωί μετά από νηστεία 10-12 ωρών. Τα λαμβανόμενα δείγματα διατηρούνταν σε βαθιά κατάψυξη (-20°C).

Η ΑΠ ελαμβάνετο με την χρήση σφυγμομόμετρου τυχαίου μηδενός Hawksley. Ως υπέρταση ορίστηκε ΣΑΠ μεγαλύτερη ή ίση των 140 mmHg ή ΔΑΠ μεγαλύτερη ή ίση των 90 mmHg. Καταγράφηκαν οι συνήθειες καπνίσματος, ενώ το ύψος και το βάρος μετρήθηκαν χωρίς τα παπούτσια και με ελαφρά ενδύματα. Μετρήθηκαν επίσης οι περιμετροί μέσης και ισχίων. Καρδιαγγειακή νόσος ορίστηκε η ύπαρξη δυνητικών ή πιθανών ισχαιμικών διαταραχών στο ΗΚΓ/μα, ή ιστορικό στηθάγχης, ΕΜ, στεφανιαίας παράκαμψης ή ΑΕΕ. Καταχωρήθηκαν επίσης λεπτομέρειες αναφορικά με την δοσολογία της ινσουλίνης, τη λήψη αντιυπερτασικής ή υπολιπιδαιμικής ή αντιστηθαγχικής αγωγής και πληροφορίες αναφορικά με τον καταμήνιο κύκλο στις γυναίκες.

Στατιστική ανάλυση

Χρησιμοποιήθηκαν το t-test, Mann Whitney U-test και το χ^2 test, η πολυπαραγοντική και μονοπαραγοντική παλινδρομη ανάλυση και συσχετίσεις κατά Spearman.

Αποτελέσματα

Στον πίνακα 1 παραθέτονται συγκριτικά τα χαρακτηριστικά των ασθενών της συνολικής με-

Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά

N	Άνδρες Eurodiab 1144	Θες/κη 49 Μέσος όρος (sd)	Γυναίκες Eurodiab 1061	Θες/κη 57
Ηλικία	32,7 (10,2)	29,1 (9,6)*	32,7 (10,3)	33,1 (10,9)
Διάρκεια ΣΔ	14,4 (9,4)	11,1 (7,7)	14,9 (9,3)	14,7 (13,1)
ΔΜΣ (Kg/m ²)	23,3 (2,7)	23,2 (2,7)	23,4 (3,3)	24,4 (4,2)
Λόγος Περ. Μ/Ι	0,90 (0,11)***	0,83 (0,01)	0,84 (0,15)	0,82 (0,19)
HbA _{1c} (%)	6,77 (1,91)	9,00 (2,97)	6,81 (1,91)	9,73 (1,90)
ΣΑΠ (mmHg) ⁺	122 (47)	129 (19)	117 (51)	130 (20)
ΔΑΠ (mmHg) ⁺	75 (33)	85 (12)	74 (35)	83 (12)
Επιπολασμός της:	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Υπέρτασης	286 (25)*	1 (2)	218 (21)	0(0)
Καρδιαγγειακή νόσος	111 (10)	1 (2)	113 (11)	4(7)
Ενεργείς καπνιστές	406 (36)***	26 (53)*	279 (27)	16 (28)
Πρώην καπνιστές	238 (21)***	7 (14)*	141 (13)	4 (7)

*** p < 0,001 μεταξύ ανδρών και γυναικών, + p < 0,05 μεταξύ ανδρών και γυναικών, + Διάμεσος (median)

λέτης με αυτά των ασθενών του κέντρου μας. Στο κέντρο μας παρατηρήθηκε υπεροχή των γυναικών αντίθετα με την συνολική μελέτη. Στην συνολική μελέτη παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο φύλων στο λόγο των περιμέτρων Μέσης/Ισχίων και τον επιπολασμό της υπέρτασης αντίθετα με το κέντρο μας, ενώ παρατηρήθηκαν διαφορές στις συνήθειες καπνίσματος τόσο στην συνολική ομάδα όσο και στην ομάδα του κέντρου μας.

Λιπίδια πλάσματος (Πίν. 2)

Στην κεντρική ομάδα τα τριγλυκερίδια ήταν υψηλότερα στους άνδρες, ενώ στις γυναίκες παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες τιμές ολικής χοληστε-

ρόλης που οφείλονταν κατά κύριο λόγο στην μεγαλύτερη πυκνότητα της HDL χοληστερόλης στις γυναίκες, το τελευταίο εύρημα ισχύει και για την ομάδα μας. Αναφορικά με τον λόγο ολικής/HDL χοληστερόλης στην συνολική ομάδα διαπιστώθηκε διαφορά μεταξύ των δύο φύλων με υπεροχή των ανδρών. Στην ομάδα μας παρατηρήθηκε ανάλογη τάση χωρίς όμως να φθάνει σε στατιστική σημαντικότητα.

Συχνότητα λευκωματουρίας

Μικρολευκωματινουρία παρατηρήθηκε στο 37% των ασθενών μας αντίθετα με το 21,7% της συνολικής ομάδας. Αντίθετα η συχνότητα μακρολευκωματουρίας δεν διέφερε μεταξύ των δύο

Πίνακας 2

N	Άνδρες Eurodiab 1144	Θες/κη 49 Μέσος όρος (sd)	Γυναίκες Eurodiab 1061	Θες/κη 57
Τριγλυκερίδια (mg%)	90 (88,94)***	110	83 (81,85)	118
Ολική χοληστερόλη	202 (43)***	193 (41)	212 (44)	218 (49)
LDL χοληστερόλη	129 (38)	113 (81)	131 (40)	131 (110)
HDL χοληστερόλη	52 (15)***	50 (13)	62 (16)	56 (15)
Ολική/HDL χολ.***	3,95 (3,87-4,03)	3,89	3,48 (3,41-3,55)	3,86

Γεωμετρικοί μέσοι

*** π < 0,001 μεταξύ των φύλων

ομάδων (6% σε μας και 7.8% στην συνολική ομάδα). Τόσο στην συνολική ομάδα όσο και στην δική μας παρατηρήθηκε υπεροχή των ανδρών στον επιπολασμό τόσο της μικρο- όσο και της μακρολευκωματουρίας, όμως χωρίς να φτάνει σε στατιστική σημαντικότητα στην ομάδα μας.

Συσχετισμοί με την λευκωματουρία

Η διάρκεια του ΣΔ ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς (σύνολο και άνδρες) με μικρο- και μακρολευκωματουρία τόσο στην συνολική ομάδα όσο και στην δική μας ($p < 0,044$ και $p < 0,030$ αντίστοιχα), ενώ δεν συσχετίστηκε στις γυναίκες της ομάδας μας όπως παρατηρήθηκε στις γυναίκες της συνολικής ομάδας. Αναφορικά με την συσχέτιση της λευκωματουρίας με την HbA1c παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση στην ομάδα μας ($p < 0,044$) και ειδικότερα στους άνδρες ($p < 0,030$). Στην συνολική ομάδα οι συσχετίσεις δεν ήταν σημαντικές. Η αρτηριακή πίεση, τόσο η συστολική όσο και η διαστολική αυξάνονταν παράλληλα με την αύξηση της λευκωματουρίας. Η κρεατινίνη δεν συσχετίστηκε με την λευκωματουρία στην ομάδα μας, προφανώς λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών μας. Όμως στην συνολική ομάδα παρατηρήθηκε συσχέτιση με την μακρολευκωματουρία. Στην συνολική μελέτη δεν παρατηρήθηκαν συσχετίσεις μεταξύ της λευκωματουρίας και του ΔΜΣ, του λόγου των περιμέτρων Μέσης/Ισχιών ή της δόσης ινσουλίνης. Στην ομάδα μας παρατηρήθηκε συσχέτιση του λόγου των περιμέτρων M/I με την λευκωματουρία στις γυναίκες. Στην συνολική ομάδα παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερος επιπολασμός της μακροαγγειοπάθειας στους άνδρες με μικρολευκωματουρία. Ανάλογες ήταν και οι τάσεις στην ομάδα μας, όπου όμως δεν είχαμε στατιστική σημαντικότητα. Το ποσοστό των καπνιστών, ενεργών και πρώην, ήταν μεγαλύτερο του αναμενόμενου στις ομάδες της μικρο- και μακρολευκωματουρίας τόσο στην συνολική ομάδα όσο και στην δική μας.

Λιπίδια πλάσματος και λευκωματουρία (Πίν. 3)

Στην κεντρική μελέτη παρατηρήθηκε υπεροχή των ανδρών με μικρολευκωματουρία έναντι των φυσιολογικών στις τιμές των τριγλυκεριδίων, της ολικής και LDL χοληστερόλης και του λόγου Ολική/HDL χοληστερόλη. Αντίθετα στις μικρολευκωματουρικές γυναίκες παρατηρήθηκε υπεροχή μόνο των τριγλυκεριδίων και του λόγου ολική/HDL χοληστερόλη. Δεν παρατηρήθη-

κε σημαντική μείωση της HDL χοληστερόλης στην μικρολευκωματουρική ομάδα. Στην ομάδα της μακρολευκωματουρίας παρατηρήθηκαν σημαντικές αυξήσεις των τριγλυκεριδίων, της ολικής και LDL χοληστερόλης και του λόγου ολική/HDL χοληστερόλη και σημαντική μείωση της HDL χοληστερόλης. Στην ομάδα μας δεν παρατηρήθηκε καμιά σημαντική υπεροχή της ομάδας των μικρολευκωματουρικών συγκριτικά με την φυσιολογική ομάδα, ενώ παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην ομάδα της μακρολευκωματουρίας τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Όμως θα πρέπει να τονισθεί ότι παρατηρήθηκε μια σταδιακή επιδείνωση των τιμών των λιπιδίων από την μία ομάδα στην άλλη και στους ασθενείς της Θεσσαλονίκης χωρίς όμως να φθάνει σε στατιστική σημαντικότητα.

Διάρκεια ΣΔ, λιπίδια και λευκωματουρία

Μεταξύ των 292 (14%) ασθενών με διάρκεια διαβήτη < 5 ετών στην συνολική ομάδα η μακρολευκωματουρία ήταν σπάνια (3 άνδρες και 0 γυναίκες), αλλά ο επιπολασμός της μικρολευκωματουρίας ήταν ίδιος με αυτόν των ασθενών με διάρκεια ≥ 5 ετών τόσο στους άνδρες (21% προς 24%) όσο και στις γυναίκες (19% προς 20%). Στην ομάδα μας στους ασθενείς με διάρκεια διαβήτη $<$ των 5 ετών η μακρολευκωματουρία ήταν μηδενική, ενώ η μικρολευκωματουρία ήταν ίδια με αυτή της ομάδας \geq των 5 ετών στους άνδρες (40% προς 43%), αντίθετα στις γυναίκες παρατηρήθηκε σημαντική υπεροχή στην ηλικία \geq των 5 ετών (25% προς 36%). Επίσης στην ομάδα των μικρολευκωματουρικών με διάρκεια διαβήτη \geq των 5 ετών παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα τριγλυκερίδια, την ολική χοληστερόλη και τον λόγο ολική/HDL χοληστερόλη συγκριτικά με τους φυσιολογικούς ασθενείς, διαφορές που δεν παρατηρήθηκαν στην ομάδα με διάρκεια διαβήτη $<$ των 5 ετών. Στην δική μας ομάδα δεν παρατηρήθηκαν διαφορές σε καμιά από αυτές τις ομάδες.

Συζήτηση

Στην μελέτη αυτή επιβεβαιώνεται το εύρημα της διατομικής συσχέτισης της λευκωματουρίας με τα επίπεδα των λιπιδίων νηστείας στον τύπου 1 διαβήτη. Αυτές οι διαταραχές των λιπιδίων αρχίζουν να φαίνονται από τα πρώτα στάδια της νεφροπάθειας αλλά είναι πλέον εμφανές στην ομάδα της μακρολευκωματουρίας. Στην κεντρική

Πίνακας 3

	Σύνολο N = 104	AER < 20 µg/min N = 60	AER:20-200 N = 38	AEP > 200 N = 6	p
Χολ/ρόλη ¹	205,0 (36,7)	201,5 (32,7)	202,7 (36,0) ns	261,8 (56,5) ⁴	0,333
Τριγλ/δια ¹	111,7 (60,2)	102,6 (42,3)	111,1 (64,6) ns	270,9 (111,4) ⁴	0,0613
HDL χολ ²	55,0 (14,2)	57,0 (14,3)	53,8 (12,9) ns	41,9 (16,1) ³	0,021
LDL χολ ²	128,8 (41,8)	125,9 (40,0)	127,1 (39,4) ns	168,6 (59,9) ⁴	0,110
ΟΛ/ΗΔΛ ¹	3,86 (1,20)	3,65 (1,00)	3,86 (0,99) ns	6,83 (2,43) ⁴	0,024
Άνδρες					
	Σύνολο N = 49	AER < 20 µg/min N = 26	AER:20-200 N = 19	AEP > 200 N = 4	p
Χολ/ρόλη ¹	193,2 (32,4)	191,5 (32,3)	188,6 (27,7) ns	228,9 (48,3) ⁴	0,865
Τριγλ/δια ¹	110,0 (59,3)	100,7 (36,7)	107,4 (71,1) ns	218,7 (90,2) ⁴	0,196
HDL χολ ²	51,6 (13,1)	54,3 (13,6)	49,8 (10,0) ns	42,6 (20,7) ³	0,071
LDL χολ ²	120,2 (40,8)	119,5 (40,8)	116,4 (38,3) ns	143,1 (56,2) ⁴	0,552
ΟΛ/ΗΔΛ ¹	3,89 (1,15)	3,64 (0,82)	3,87 (1,02) ns	6,13 (2,92) ⁴	0,149
Γυναίκες					
	Σύνολο N = 55	AER < 20 µg/min N = 34	AER:20-200 N = 19	AEP > 200 N = 2	p
Χολ/ρόλη ¹	216,1 (40,7)	209,5 (34,9)	217,8 (40,0) ns	342,7 (18,8) ⁴	0,107
Τριγλ/δια ¹	113,2 (61,0)	104,0 (46,4)	114,8 (58,5) ns	415,6 (4,3) ⁴	0,186
HDL χολ ²	58,0 (14,6)	59,1 (14,6)	57,8 (14,5) ns	40,5 (1,9) ³	0,234
LDL χολ ²	136,5 (41,5)	130,9 (39,1)	137,8 (38,5) ns	219,6 (25,9) ⁴	0,038
ΟΛ/ΗΔΛ ¹	3,84 (1,24)	3,66 (1,15)	3,86 (0,95) ns	8,47 (0,18) ⁴	0,085

¹ Γεωμετρικός μέσος όρος (average deviation), ² Μέσος όρος (sd), ³ p < 0,05, ⁴ p < 0,001
ns μη σημαντικό στατιστικά

ομάδα παρατηρήθηκε συσχέτιση των διαταραχών των λιπιδίων με διάρκεια διαβήτη πλέον των 5 ετών στην ομάδα της μικρολευκωματονυρίας. Ανάλογο εύρημα δεν διαπιστώθηκε στην ομάδα μας, προφανώς λόγω του μικρότερου αριθμού των συμμετεχόντων.

Το ενδιαφέρον αυτών των ευρημάτων έγκειται στο γεγονός ότι προέρχονται από μια από τις μεγαλύτερες επιδημιολογικές μελέτες στην Ευρώπη με μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων ασθενών¹⁹.

Όπως έχει αναφερθεί και παλαιότερα από τη μελέτη Eurodiab, η μικρολευκωματονυρία επιπολάζει με την ίδια συχνότητα τόσο στα άτομα με διάρκεια νόσου μικρότερη των 5 ετών όσο και σε αυτά με διάρκεια ίση ή μεγαλύτερη των 5 ετών^{20,21}. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το εύρημα της κεντρικής μελέτης ότι η συσχέτιση των διαταρα-

χών των λιπιδίων με την λευκωματονυρία περιορίζεται στην ομάδα με διάρκεια μεγαλύτερη των 5 ετών. Αυτό το εύρημα έρχεται σε αντίθεση με το εύρημα της πρόσφατης ισπανικής μελέτης Estudio Diamante²², που διαπίστωσε σημαντική συσχέτιση των λιπιδίων με την μικρολευκωματονυρία και στην ομάδα με διάρκεια διαβήτη < των 5 ετών. Ο λόγος αυτής της διαφωνίας δεν είναι σαφής. Θα μπορούσαμε όμως να πιθανολογήσουμε ότι μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η μικρολευκωματονυρία σε αυτήν ομάδα είναι παροδική και ίσως αναστρέψιμη, και από τον περιορισμό της μελέτης μας στην μέτρηση ενός μόνο δείγματος ούρων 24/ώρου, αντίθετα με την Ισπανική όπου ελήφθησαν 3 δείγματα²⁰. Όμως σε εκείνη την μελέτη άλλα κέντρα χρησιμοποίησαν ολονύκτια συλλογή ούρων και άλλα 24/ωρη. Υπάρχουν διαφωνίες αναφορικά με τις τιμές των

λιπιδίων στους Τύπου 1 ασθενείς με και χωρίς μικρολευκωματινουρία με μερικές μελέτες να δείχνουν σημαντικές διαφορές και άλλες όχι.

Οι λόγοι για αυτά τα αντιφατικά ευρήματα ίσως να περιλαμβάνουν ανεπαρκή εκτίμηση των υπόλοιπων παραγόντων που επηρεάζουν την λιπιδαιμία, όπως είναι ο γλυκαιμικός έλεγχος, το κάπνισμα, το φύλο και οι παρουσίες διαβητικών επιπλοκών. Από την μια πλευρά ο Τύπου 1 διαβήτης επηρεάζεται ισχυρά από τον γλυκαιμικό έλεγχο και παράγοντες όπως την ηλικία, το φύλο, τη παχυσαρκία και την κατανομή της, την δόση ινσουλίνης και το κάπνισμα. Από την άλλη η μικρολευκωματινουρία σχετίζεται με την μεγαλύτερη διάρκεια του διαβήτη, την αυξημένη αρτηριακή πίεση και το κάπνισμα τουλάχιστον στους άνδρες. Επιπλέον, όπως έχουμε ήδη αναφέρει παλαιότερα υπάρχει συσχέτιση των διαβητικών επιπλοκών, όπως η καρδιαγγειακή νόσος, τόσο με τα λιπίδια του πλάσματος όσο και με την απέκκριση λευκώματος από τα ούρα. Στην κεντρική μελέτη όταν λήφθηκε υπ' όψη η ηλικία, ο γλυκαιμικός έλεγχος, το κάπνισμα και η διάρκεια του διαβήτη παρατηρήθηκε άμβλυνση των συσχετίσεων^{10,11,13}.

Ένας άλλος λόγος διαφωνίας μεταξύ των αποτελεσμάτων των διάφορων μελετών είναι η μεθοδολογία στην συλλογή των ούρων. Μελέτες με ολονύκτια συλλογή ούρων διαπίστωσαν ισχυρότερες συσχετίσεις αντίθετα με τις μελέτες με 24/ωρη συλλογή ή ημερήσια. Αυτό ερμηνεύεται σχετικά εύκολα εάν λάβουμε υπ' όψη την διαλείπουσα φύση της μικρολευκωματινουρίας που είναι μεγαλύτερη κατά την διάρκεια της ημέρας.

Οι μηχανισμοί που υπόκεινται της συσχέτισης της μικρολευκωματινουρίας και των λιποπρωτεϊνών δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητοί. Φαίνεται ότι στον τύπου 1 διάβητη παρατηρείται αυξημένη σύνθεση πλούσιων σε apo-B-σωματιδίων VLDL2 και IDL. Η αυξημένη διαπερατότητα του ενδοθηλίου μαζί με την αυξημένη αρτηριακή πίεση μπορεί να τονίζουν τις αθηρογόνες δράσεις αυτών των λιποπρωτεϊνών. Συνοψίζοντας παρατηρήθηκε μια διατομική συσχέτιση μεταξύ των λιπιδίων του πλάσματος και του ρυθμού απέκκρισης λευκώματος από τα ούρα σε μια μεγάλη αντιπροσωπευτική ομάδα Ευρωπαίων ανδρών και γυναικών με τύπου 1 διαβήτη. Στους ασθενείς με μικρολευκωματινουρία παρατηρήθηκε συσχέτιση μόνο με τα τριγλυκερίδια μετά από παλινδρομη ανάλυση. Τα ευρήματα των ασθενών του κέντρου μας, της Θεσσαλονίκης, συμφωνούν

με αυτά της κεντρικής μελέτης.

Summary

Papazoglou N, Soulis K, Papadeli E, Kirkoudis A, Kazaras I, Charitidis E, Tsianaka A. Plasma lipids and urinary albumin excretion rate in type 1 diabetes mellitus: The Eurodiab IDDM Complications Study. Hellen Diabetol Chron 2000; 2: 161-167.

To examine the relationship between urinary albumin excretion rate and fasting plasma lipids among the participants in the Eurodiab IDDM Complications Study and to compare Eurodiab data with those from our center (Thessaloniki). Eurodiab IDDM Complications Study is a cross-sectional study of 3.250 patients from 31 centers in 16 European countries that was carried out during 1989-1990. Plasma lipids and urinary albumin were measured centrally. This report is confined to 2.205 patients, 106 of whom from our center, attending after a 10-12 hour overnight fasting. Mean ages of the Study participants and of our center were 33(10) and 31.3 (10.5) years respectively and mean duration on diabetes 15(9) and 12.7 (8.8) years. The prevalence of microalbuminuria was 21.7% (Eurodiab) and 37% (Thessaloniki) and of macro-7.8% and 6% respectively. Macroalbuminuria was associated in both groups with plasma lipids and their ratio. Microalbuminuria was associated with increased plasma triglycerides in Eurodiab group but not in our group. Data from Eurodiab and our center, confirm the existence of association between fasting plasma lipids and urinary albumin excretion rate in Type 1 diabetes mellitus. In microalbuminuric patients, however, the association was weaker, which can be explained by the presence of other confounding factors responsible for dyslipidemia.

Βιβλιογραφία

1. Barrett-Conor E, Orchard T. Diabetes and heart disease. Washington DC, National Diabetes Data Group, 1985, p. XVI-1-XVII-41 (DHHS/NIH publ. No 85-1468).
2. Winocour PH, Durrington PN, Ishola M, Anderson DC. The prevalence of hyperlipidaemia and related clinical features in insulin-dependent diabetes mellitus. *Q J Med* 1989; 70: 265-276.
3. Rivellesse A, Riccardi G, Romano G, Giacco R, Patti L,

- Marotta G, Annuzzi G, Mancini M. Presence of very-low-density lipoprotein compositional abnormalities in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: effects of blood glucose optimization. *Diabetologia* 1988; 31: 884-888.
4. Jensen T, Borch-Johnsen K, Enevoldsen AK, Deckert T. Coronary heart disease in young diabetic patients with and without diabetic nephropathy incidence and risk factors. *Diabetologia* 1987; 30: 44-148.
5. Maser RE, Wolfson SK, Ellis D, Stein EA, Drash AL, Dorman JS, Orchard TJ. Cardiovascular disease and arterial calcification in insulin-dependent diabetes mellitus: interrelations and risk factor profiles. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 958-965.
6. Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, Ebeling P, Stephenson J, Idzior-Valus B, and the Eurodiab IDDM Complications Study Group. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. *Diabetes Care* 1996; 19: 689-697.
7. Nikkila EA, Hormila P. Serum lipids and lipoproteins in insulin-treated diabetes. demonstration of increased high-density lipoprotein concentrations. *Diabetes* 1978; 27: 1078-1986.
8. Andersen AR, Sandahl Christiansen J, Anderson JK, Kreiner S, Deckert T. Diabetic nephropathy in Type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia* 1983; 25: 495-501.
9. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, Leland OS, Busick EJ, Asmal AC, Rand LI, Christlieb AR, Bradley RF, Kahn CR. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987; 59: 750-755.
10. Vannini P, Ciavarella A, Flammini M, Bargossi AM, Forlani G, Borgnino LC, Orsini G. Lipid abnormalities in insulin-dependent diabetic patients with albuminuria. *Diabetes Care* 1984; 7: 151-154.
11. Jensen T, Stender S, Decert T. Abnormalities in plasma concentrations of lipoproteins and fibronogen in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with increased urinary albumin excretion. *Diabetologia* 1988; 31: 142-145.
12. Winocour PH, Durrington PN, Ishola M, Anderson DC, Cohen H. Influence of proteinuria on vascular disease, blood pressure, and lipoproteins in insulin dependent diabetes mellitus. *Br Med J* 1987; 294: 1648-1651.
13. Groop P-H, Viberti GC, Elliott TG, Friedman R, MacKie A, Endolm M, Jauhiainen M, Taskinen M-R. Lipoprotein (a) in type I diabetic patients with renal disease. *Diabet Med* 1994; 11: 961-967.
14. Fuller JH, Keen H, Jarrett RJ, Omer T, Meade TW, Chakrabarti R, North WRS, Stirling Y. Haemostatic variables associated with diabetes and its complications. *Br Med J* 1979; 2(6196): 964-966.
15. Messert JW, Elliott TG, Hill RD, Jarrett RJ, Keen H, Viberti GC. Prognostic significance of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus: a twenty-three year follow-up study. *Kidney Int* 1992; 41: 836-839.
16. Deckert T, Yokoyama H, Mathiesen E, Ronn B, Jensen T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen JS. 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.
17. Jones SL, Cl-ose GF, Mattock MB, Jarrett RJ, Keen H, Viberti GC. Plasma lipid and coagulation factor concentrations in insulin dependent patients with microalbuminuria. *Br Med J* 1989; 298: 487-490.
18. Kahri J, Groop P-H, Elliot T, Viberti GC, Taskinen MR. Plasma cholesteryl ester transfer protein and its relationship to plasma lipoproteins and apolipoprotein A-I containing lipoproteins in IDDM patients with microalbuminuria and clinical nephropathy. *Diabetes Care* 1994; 17: 412-419.
19. The Eurodiab IDDM Complications Study Group. Microvascular and acute complications in insulin dependent diabetes mellitus: The Eurodiab IDDM Complication: Study. *Diabetologia* 1994; 37: 278-285.
20. Stephenson JM, Fuller JH. Microalbuminuria is not rare before 5 years of IDDM. *J Diab Comp* 1994; 8: 166-173.
21. Παπάζογλου Ν, Μανές Χ, Παπαδέλη Ε, Καραγιάννη Δ, Γκουτκίδου Σ, Σταγκίδης Γ, Σακαλλέρου Α, Κουγιουμτζόγλου Δ. Αποβολή λευκοματίνης στα ούρα διαβητικών ασθενών τύπου Ι με διάρκεια νόσου μικρότερη (ή ίση) των 5 ετών. *Ελλ Διαβ Χρον* 1997, 10, 1: 85-88.
22. Estudio diamante. Renal involvement in type I (IDDM) diabetes in Spain. *Diabetic Research and Clinical Practice*. 1997; 38: 129-37.