

Πρωτότυπες εργασίες

Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια σε διαβητικούς τύπου II (Προγνωστικοί παράγοντες)

Περίληψη

Η. Ευθυμίου
Γ. Τριανταφύλλου
Χ. Γιαννούλη
Θ. Καλτσάς
Β. Τζέτζης
Δ. Γάκης
Π. Τραϊανίδης
Χ. Καλλιγιάτσης
Β. Μπαμπάσης

Για την ανάπτυξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (ΔΑ) έχουν ενοχοποιηθεί πολλοί παράγοντες όπως η ρύθμιση του σακχάρου, η διάρκεια της νόσου, το είδος της θεραπείας και πιθανώς η ηλικία, η αρτ. πίεση, το κάπνισμα, ο δείκτης μάζας σώματος, τα λιπίδια του ορού κ.α. Μελετήσαμε 184 διαβητικούς τύπου II με σκοπό την συσχέτιση μερικών από τους παράγοντες αυτούς με την εμφάνιση της ΔΑ. Βρέθηκε ότι η διάρκεια της νόσου, η σωστή ρύθμιση του σακχάρου, όπως αυτή εκφράζεται με την HbA_{1c} και το είδος της θεραπείας συσχετίζονται με την εμφάνιση της ΔΑ.

Η συχνότητα της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (ΔΑ) σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου II - που αποτελούν την μεγάλη πλειοψηφία των διαβητικών 80%¹ - είναι παρόμοια με εκείνη των ασθενών με ΣΔ τύπου I².

Η αιτιολογία της δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη. Πολλοί παράγοντες συμβάλλουν στην ανάπτυξη της με κυριώτερους τον μεταβολικό έλεγχο³, την διάρκεια της νόσου^{4,6}, την αρτηριακή υπέρταση^{7,8}, το κάπνισμα⁸, και την υπερλιπιδαιμία⁹.

Αντικείμενο της παρούσης εργασίας είναι η αξιολόγηση μερικών από τους παράγοντες αυτούς και ιδιαίτερα η εκτίμηση του ρόλου της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c}) στην συχνότητα και στην πρόοδο της ΔΑ.

Ασθενείς και μέθοδοι

Μελετήσαμε 184 ασθενείς με ΣΔ τύπου II, 61 άνδρες και 123 γυναίκες, ηλικίας 45-79 χρόνων, με διάρκεια νόσου από 1-35 χρόνια (ΜΔ: $13 \pm 7,9$ χρόνια). Ανάλογα με την ηλικία τους οι ασθενείς μας ταξινομήθηκαν σε 4 ομάδες ηλικιών: 45-53 χρ., 54-62 χρ., 63-71 χρ. και 72-79 χρ. Από τους ασθενείς μας 73 έκαναν θεραπεία με ινσουλίνη, 104 ελάμβαναν υπογλυκαιμικά δισκία και 7 έκαναν μόνο δίαιτα. Από τους ασθενείς μας 37 ήταν καπνιστές με αριθμό σιγαρέτων άνω των 10 ημερησίως. Τέλος, από τους ασθενείς μας 97 ήταν υπερτασικοί και έπαιρναν αντιυπερτασικά φάρμακα.

Σ' όλους τους ασθενείς συσχετίσθηκε η ΔΑ με το σάκχαρο

αίματος νηστείας, την HbA_{1c}, την χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, την HDL, το ιστορικό υπέρτασης, την αρτηριακή πίεση (ΑΠ), το κάπνισμα, το δείκτη μάζας σώματος (BMI) και το είδος της θεραπείας.

Ο προσδιορισμός του σακχάρου αίματος έγινε με την μέθοδο της περοξειδάσης με το Kit του οίκου Fargo. Ο ποσοτικός προσδιορισμός της HbA_{1c} έγινε με χρωματογραφία στήλης με το Kit του οίκου Biosystems (φυσ. τιμές 4,1-6,0%, μέση τιμή 5,1 ± 0,87%, intra assay <1,5% inter assay <4,0%). Οι λοιπές εξετάσεις προσδιορίστηκαν με συνήθειες και καθιερωμένες μεθόδους.

Η οφθαλμολογική εξέταση περιελάμβανε βυθοσκοπηση και εκτίμηση της οπτικής οξύτητας, οι δε ασθενείς μας ταξινομήθηκαν σε κατηγορίες ανάλογα με τα κριτήρια του πίνακα 1.

Για την στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες Student's t test, χ^2 test, συντελεστής συσχέτισης, γραμμική καλινδρόμηση και διαστρωματική ανάλυση κατά Mantel Haenszel.

Πίνακας 1. Κριτήρια αμφιβληστροειδοπάθειας για την κατάταξη των ασθενών

1. Χωρίς διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ)
2. Ελάχιστη μη παραγωγική ΔΑ
 - α) Ένα ή περισσότερα τριχοειδικά ανευρύσματα
 - β) Τα ανωτέρω + μικρός αριθμός ξηρών εξιδρωμάτων ή μικροαιμορραγιών κυρίως στον οπίσθιο πόλο
3. Αναπτυγμένη μη παραγωγική ΔΑ
 - α) Μεγάλος αριθμός τριχοειδικών ανευρυσμάτων και μικροαιμορραγιών σ' όλη την έκταση του βυθού
 - β) Συρροή μικροαιμορραγιών και εξιδρωμάτων στον οπίσθιο πόλο με οίδημα της ωχράς και σοβαρή πτώση της οπτικής οξύτητας
4. Ελαφρά παραγωγική ΔΑ
Νεοαγγείωση μακράν της θηλής (χωρίς αιμορραγία στο υαλοειδές)
5. Σοβαρή παραγωγική ΔΑ
Νεοαγγείωση της οπτικής θηλής και του υαλοειδούς και έντονη ίνωση

Αποτελέσματα

Από την οφθαλμολογική εξέταση βρέθηκε ότι 95 από τους 184 ασθενείς μας εμφάνιζαν ΔΑ (ποσοστό 51,2%). Το είδος της ΔΑ παρουσιάζεται

συνολικά στον πίνακα 2.

Οι ασθενείς με ΔΑ είχαν μεγαλύτερη μέση διάρκεια νόσου ($p < 0,001$), μεγαλύτερο αριθμό ασθενών σε θεραπεία με ινσουλίνη ($p < 0,001$), υψηλότερη τιμή HbA_{1c} ($p < 0,001$), υψηλότερη μέση τιμή σακχάρου αίματος νηστείας ($p < 0,001$) και μεγαλύτερη μέση τιμή συστολικής ΑΠ ($p < 0,001$) όπως φαίνεται στον πίνακα 3.

Πίνακας 2. Ευρήματα οφθαλμολογικής εξέτασης

95 ασθενείς με αμφιβληστροειδοπάθεια (51,2%)	
89 ασθενείς χωρίς αμφιβληστροειδοπάθεια (48,4%)	
Ελάχιστη μη παραγωγική:	25
Αναπτυγμένη μη παραγωγική:	59
Παραγωγική ελαφρά:	4
Παραγωγική σοβαρή:	7

Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων των ασθενών στη μέση ηλικία, στα λιπίδια του ορού, στο κάπνισμα, στον BMI, στο ιστορικό υπέρτασης και στη μέση τιμή της διαστολικής ΑΠ όπως φαίνεται στον πίνακα 3.

Για την καλύτερη εκτίμηση του παράγοντα διάρκεια της νόσου, χωρίσαμε τους ασθενείς μας σε 4 ομάδες: 32 ασθενείς με διάρκεια νόσου 0-5 χρ., 36 ασθενείς με 6-10 χρ., 39 ασθενείς με 11-15 χρ. και 77 ασθενείς με πάνω από 15 χρόνια. Διαπιστώθηκε ισχυρή γραμμική συσχέτιση της ΔΑ με την διάρκεια της νόσου ($p < 0,001$, $t = 5,88$ και Pearson $r = 0,4$, $p < 0,001$), (Σχ. 1). Η μεγαλύτερη αύξηση του ποσοστού της ΔΑ παρατηρείται μετά δεκαετία από την έναρξη της νόσου (68%) είναι δε υπερδιπλάσιο απ' αυτό που παρατηρείται στους ασθενείς με μικρότερη διάρκεια από δέκα χρόνια (32%).

Διαπιστώθηκε επίσης στατιστικά πολύ σημαντική γραμμική συσχέτιση της ΔΑ με την HbA_{1c} (χ^2 για γραμμική τάση $p < 0,05$, $r = 2,91$, $p < 0,01$) (Σχ. 2). Για κάθε 3% αύξηση της HbA_{1c} έχουμε και αύξηση της ΔΑ κατά 15%. Η τιμή της HbA_{1c} είχε επίσης θετική ισχυρή συσχέτιση με την τιμή του σακχάρου αίματος νηστείας ($p < 0,001$, $r = 2,76$). Για κάθε 3% αύξηση της HbA_{1c} αντιστοιχεί μεταβολή του σακχάρου αίματος νηστείας κατά 60 mg%.

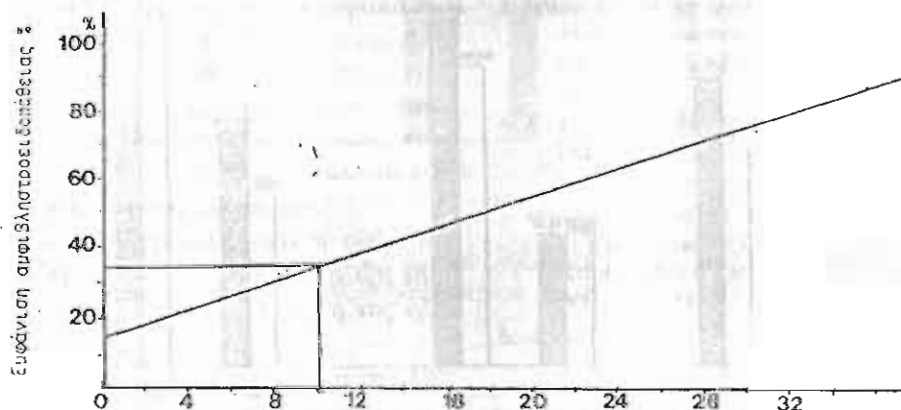
Η θεραπεία με ινσουλίνη σε διαβητικούς τύπου II συσχετίζεται με την εμφάνιση της ΔΑ ($p < 0,001$, $r = 4,35$) και με την διάρκεια της νόσου

Πίνακας 3. Συνοπτικός πίνακας αποτελεσμάτων

	Αμφιβληστροειδοπάθεια		Test	Σημαντικότητα
	Παρούσα N=95	Απούσα N=89		
Διάρκεια (έτη)*	16 ± 7,7	9,6 ± 10,3	t = 6	p < 0,001
Θεραπεία Ινσ. (%)	55	24	$\chi^2 = 18,8$	p < 0,001
HbA _{1c} (%)*	8,9 ± 2,1	7,4 ± 2,5	t = 3,25	p < 0,001
Σάκχαρο (mg%)*	222 ± 59	189 ± 65	t = 3,25	p < 0,001
Συστολική ΑΠ (mmHg)*	157 ± 29	145 ± 29	t = 2,8	p < 0,01
Ηλικία (έτη)*	62,2 ± 8,3	60,5 ± 10,3	t	p > 0,05 NS
Ιστορ. Υπέρτασης (%)	63	52	χ^2	p > 0,05 NS
Διαστολική ΑΠ (mmHg)*	86 ± 13	84 ± 14	t	p > 0,05 NS
Κάπνισμα (%)	16	25	χ^2	p > 0,05 NS
Χοληστερίνη (mg%)*	271,8 ± 61,7	253,8 ± 55,4	t	p > 0,05 NS
Τριγλυκερίδια (mg%)*	201,7 ± 144,9	182,4 ± 95,9	t	NS
HDL (mg%)*	44,2 ± 11,1	43,9 ± 9,81	t	NS

NS: στατιστικά μη σημαντικό

* Μέση τιμή ± 1 σταθερή απόκλιση

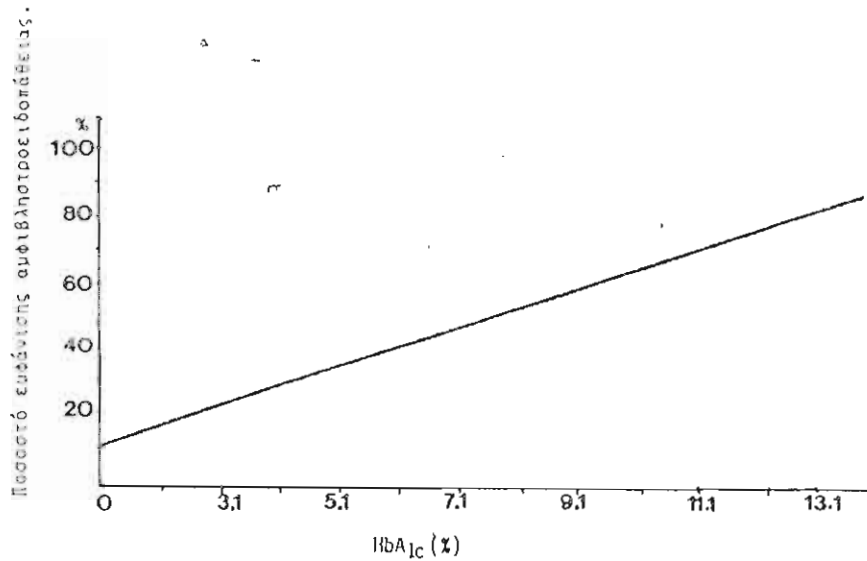


Σχ. 1. Εμφάνιση της αμφιβληστροειδοπάθειας σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II, σε σχέση με την διάρκεια της νόσου.

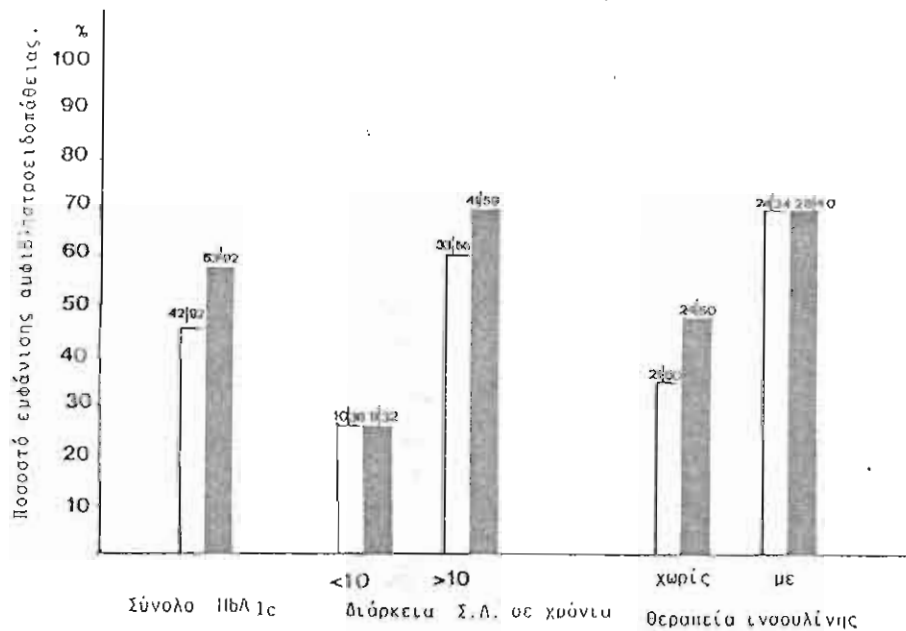
($p < 0,001$), η οποία συσχετίζεται επίσης με την τιμή της HbA_{1c} ($r = 0,40$, $p < 0,001$).

Προκειμένου να εξετασθεί η αμιγής συσχέτιση της HbA_{1c} με την ανάπτυξη της ΔΛ χρησιμοποιήθηκε η διαστρωματική ανάλυση κατά Mantel Haenzel με σκοπό να απομακρυνθούν οι άλλοι παράγοντες (διάρκεια νόσου και ινσουλινοθεραπεία) που πιθανόν να συμβάλλουν στην ανάπτυξη

της ΔΑ. Έτσι χωρίσαμε τους ασθενείς μας σε δύο ομάδες ανάλογα με την τιμή της διαμέσου HbA_{1c} (<8,6% και >8,6%). Η αμιγής συσχέτιση της HbA_{1c} διαπιστώθηκε πως ελαττώνεται όταν συνεξετασθεί με την διάρκεια της νόσου για διάστημα μεγαλύτερο των 10 ετών και σε μικρότερο βαθμό από το είδος της θεραπείας, στην δική μας περίπτωση της ινσουλινοθεραπείας (Σχ. 3).



Σχ. 2. Εμφάνιση της αμφιβληστροειδοπάθειας σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II, σε σχέση με την στάθμη της HbA_{1c}



Σχ. 3. Διαστρωματική ανάλυση της επίπτωσης της αμφιβληστροειδοπάθειας σε διαβητικούς ασθενείς με HbA_{1c} < 8,6% (λευκές στήλες), συγκρινόμενη με HbA_{1c} > 8,6% (μαύρες στήλες).

Συζήτηση

Το κύριο εύρημα της εργασίας είναι το αυξημένο ποσοστό της ΔΑ (51,2%) των ασθενών μας που συσχετίζεται με τον πτωχό μεταβολικό έλεγχο των διαβητικών μας και την μεγαλύτερη διάρκεια της νόσου. Ανάλογα ευρήματα διαπιστώθηκαν στην επιδημιολογική μελέτη του Wisconsin⁴ (60% ΔΑ για διάρκεια ΣΔ 15-20 χρ.) και από τον

Cullen και συν.¹⁰ (50% ΔΑ σε 5.147 διαβητικούς).

Η HbA_{1c} είναι κοινά παραδεκτό ότι αντανάκλα την ρύθμιση του σακχάρου αίματος για τις προηγούμενες 8-12 εβδομάδες¹¹. Υπάρχουν όμως αναφορές στην βιβλιογραφία ότι μπορεί να εκτιμά την ρύθμιση του ΣΔ τύπου II και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Από τους Nathan και συν.¹² (1986) διαπιστώθηκε ότι υπολογίζοντας

προοπτικά τα επίπεδα της HbA_{1c} ανά 3μηνο για 15 μήνες έως 4 χρόνια σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II, η τιμή της πρώτης δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά από την μέση τιμή των υπολοίπων μετρήσεων (Spearman correlation coefficient, $r = 0,83$, $p < 0,001$). Η χρησιμοποίηση της HbA_{1c} ως δείκτη για την εξέλιξη της ΔΑ σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II^{12,13} επιτρέπεται, διότι υπάρχει σταθερότητα στα επίπεδα της γλυκόζης και της ινσουλίνης στον ορό των ασθενών αυτών¹⁴. Επίσης οι Klein και συν. (1988) αναφέρουν ότι η τιμή της HbA_{1c} σε μια μέτρηση συνεβάρδιζε με την βαρύτητα της ΔΑ μετά 4 χρόνια¹⁵.

Οι τιμές της HbA_{1c} βρίσκονται σε γραμμική συσχέτιση με την ΔΑ, υπολογίζεται δε ότι για κάθε μεταβολή της HbA_{1c} κατά 3% αυξάνεται το ποσοστό της ΔΑ κατά 15%. Ανάλογο εύρημα διαπιστώθηκε από τον Nathan και συν. (1986), όπου για παρόμοια αύξηση της HbA_{1c} αντιστοιχεί αύξηση της ΔΑ κατά 12,4%. Οι τιμές της HbA_{1c} είχαν καλή συσχέτιση με τις τιμές σακχάρου αίματος νηστείας των ασθενών, για κάθε δε αύξηση της HbA_{1c} κατά 3% αντιστοιχεί αύξηση του σακχάρου κατά 60 mg%. Ανάλογη συσχέτιση διαπιστώθηκε στην ίδια μελέτη όπου για παρόμοια αύξηση της HbA_{1c} 3% αντιστοιχεί αύξηση του σακχάρου αίματος κατά 100 mg%. Από τα παραπάνω προκύπτει ότι από την θετική συσχέτιση της ΔΑ με τον μεταβολικό έλεγχο (HbA_{1c} - σάκχαρο νηστείας) και την διάρκεια της νόσου, καθώς επίσης και της HbA_{1c} με το σάκχαρο νηστείας και την διάρκεια του ΣΔ αποδεικνύεται η αλληλεπίδραση τους στην ανάπτυξη της νόσου.

Ως γνωστόν, αναφέρεται^{9,16} ότι η ρύθμιση του ΣΔ επηρεάζει την ανάπτυξη και εξέλιξη της ΔΑ στα πρώτα 5 χρόνια από την έναρξη της νόσου.

Από την θετική γραμμική συσχέτιση της ΔΑ με τον χρόνο διαπιστώνεται η σημαντική επίδραση του παράγοντα αυτού στην ΔΑ, που αποδεικνύεται καλύτερα με την διαστρωματική ανάλυση κατά Mantel Haenszel.

Διαπιστώθηκε επίσης θετική συσχέτιση της HbA_{1c} με την διάρκεια της νόσου σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II και της ΔΑ με τη θεραπευτική αγωγή με ινσουλίνη. Η τελευταία αυτή φαινομενικά παράδοξη συσχέτιση με την ινσουλινοθεραπεία εξηγείται από το γεγονός ότι οι ασθενείς μας είχαν απ' ενός μεγαλύτερη διάρκεια νόσου και απ' ετέρου πτωχότερη μεταβολική ρύθμιση του σακχάρου που οδήγησε στην ανάγκη να τους χορηγηθεί ινσουλίνη.

Τέλος, από τους λοιπούς παράγοντες κανένας δεν αποδείχθηκε να συμμετέχει στην ανάπτυξη της ΔΑ.

Summary

Efstimiou E, Triantafyllou G, Giannouli H, Kallitsas T, Jelis V, Yakis D, Traianidis P, Kalligatsis G, Babasis B. Diabetic retinopathy in diabetics type II (Prognostic factors). Hellen Diabetol Chron 1990; 1: 35-40.

We studied the significant factors influencing the development of diabetic retinopathy in 184 patients with diabetes mellitus type II.

Our study revealed that the poor metabolic control, as it was expressed by the HbA_{1c}, and the duration of diabetes were the two major predictors of the presence of retinopathy.

Βιβλιογραφία

1. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-1057.
2. Burditt AF, Cairel FJ, Draper GJ. The natural history of Diabetic retinopathy. *Q J Med* 1968; 37: 303-17.
3. Plant J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978; 1: 168-88.
4. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, De Mets DC. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *LL Arch Ophthalmol* 1984; 102: 520-26.
5. Bradley RF, Rames E. The eyes and diabetes. In: Marble A, White, Bradley PRF et al. (eds). *Joslin's Diabetes Mellitus* 11th edition. Philadelphia: Lea and Febiger, 1971: 600-634.
6. Aiello IM, Rand LI, Briones JC, et al. Diabetic retinopathy in Joslin Clinic patients with adult-onset diabetes. *Ophthalmology (Rochester)* 88 1981; 7: 619-23.
7. Knowler WC, Bennett PH, Ballantine E. Increased incidence of retinopathy in diabetics with elevated blood pressure: a six-year follow-up study in Pima Indians. *N Engl J Med* 1980; 302: 645-50.
8. Walker JM, Core DH, Beerers DC, et al. Cigarette smoking, blood pressure and the control of blood glucose in the development of diabetic retinopathy. *Diabetes Res.* 1985; 214: 183-186.
9. Καραμήτσος Δ. Σακχαρώδης Διαβήτης, Θεσ/νίκη, Σιώκης Α. εκδ. β', 1987.
10. Cullen JF. Diabetic retinopathy: hope or despair? *Trans Ophth Soc UK* 1972; 92: 59-70.
11. Nathan DM, Singer DE, Hawxthal, Goodson JD. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. *N Engl J Med* 1984; 310: 341-46.

12. *Nathan DM, Singer D, et al.* Retinopathy in older type II Diabetics: Association with glucose control. *Diabetes* 1986; 35: 797-801.
13. *Howard-Williams J, Hillson RH, Bron A.* Retinopathy is associated with higher glycaemia in maturity-onset type diabetes. *Diabetologia* 1984; 27: 198-202.
14. *Holman RR, Turner RC.* Maintenance of Basal Plasma Glucose and insulin concentrations in maturity-onset diabetes. *Diabetes* 1979; 28: 227-30.
15. *Klein R MD MPH, Klein B MD MPH et al.* Glycosylated Hemoglobin predicts the incidence and progression of Diabetic Retinopathy. *JAMA* 1988; 19: Vol 260: 2864-71.
16. *Domenico Andreani, Gaetano Crepaldi.* Diabetic Complications: Early Diagnosis and Treatment John Wiley and Sons Ltd 1987; 65-75.

Πρόσθετοι όροι

Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

Key words

Glycated haemoglobin