

Συσχέτιση ινσουλινοαντίστασης και διαβητικής νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος στα άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη

The association between insulin resistance and diabetic autonomic neuropathy in Diabetic patients

Μ.Π. Κουκούλη,¹ Α. Μελιδώνης,¹
Ε. Μπιλιανού,² Ι. Σκουλαρίγκης,³
Η. Ζιντζαράς,⁴ Φ. Τρυποσκιιάδης³

M.P. Koukouli,¹ A. Melidonis,¹
E. Bilianou,² I. Skoularigis,³
H. Zintzaras,⁴ F. Triposkiadis³

¹Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝΠ «Τζάνειο»,

²Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΠ «Τζάνειο», Πειραιάς

³Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική Θεσσαλίας,

⁴Τομέας Κοινωνικών και Ιατρικών Επιστημών,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα

¹Diabetes Center, "Tzanio" Piraeus General Hospital,

²Cardiology Department, "Tzanio" Piraeus General Hospital, Piraeus

³Cardiology Department, University Hospital of Thessaly,

⁴Biomathematics-Biometry, University of Thessaly, Larissa, Greece

ΣΚΟΠΟΣ: Η Διαβητική Νευροπάθεια του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος (ΔΝΑΝΣ) είναι μια σοβαρή επιπλοκή του διαβήτη, συνέπεια της υπεργλυκαιμίας αλλά και άλλων παραγόντων. Δεν είναι μέχρι στιγμής βιβλιογραφικά σαφής η συμβολή της ινσουλινοαντίστασης στην ανάπτυξη ΔΝΑΝΣ. Η παρούσα μελέτη στοχεύει στη διερεύνηση της συσχέτισης των δύο αυτών επιπλοκών.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: Συμμετείχαν στη μελέτη 55 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (26 γυναίκες και 29 άνδρες) που παρακολουθούνται στο Διαβητολογικό κέντρο. Συλλέχθηκαν πληροφορίες σχετικά με σωματομετρικά χαρακτηριστικά, ιατρικό ιστορικό, πραγματοποιήθηκε αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος. Η ινσουλινοαντίσταση εκτιμήθηκε με τον δείκτη HOMA (Homeostasis Model Assessment). Η εκτίμηση της ΔΝΑΝΣ έγινε μέσω 4 δοκιμασιών: μεταβλητότητα καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια βαθιάς εκπνοής/

AIM: Diabetic Autonomic Neuropathy (DAN) consists a serious complication of diabetes, commonly occurring as a result of hyperglycemia and other factors. The evidence already published in the literature has not clarified the contribution of insulin resistance in DAN. The current study aims to explore the association between those two implications.

MATERIAL-METHODS: Fifty five patients diagnosed with diabetes type 2 (26 women and 29 men), who attended the Diabetes Center, participated to the study. Information on physical characteristics and medical history was collected and laboratory tests were performed. Insulin resistance was assessed by HOMA (Homeostasis Model Assessment). DAN was evaluated according to four specialized tests: heart-rate variation during deep breathing, heart-rate variation from lying to standing, Valsalva and blood pressure variation from lying to standing. Those who were found pathological

Μαρία-Πελαγία Κουκούλη
Πατρών 7, 166 74 Γλυφάδα, Αθήνα
Τηλ.: 6979-672 401
e-mail: koukoulimp@yahoo.com

Maria-Pelagia Koukouli
7 Patron street, GR-166 74 Glyfada, Athens, Greece
Tel.: (+30) 6979-672 401
e-mail: koukoulimp@yahoo.com

εισπνοής, μεταβλητότητα καρδιακής συχνότητας από ύπτια σε όρθια θέση, Valsalva και μεταβολή αρτηριακής πίεσης από ύπτια σε όρθια θέση. Όσοι ασθενείς παρουσίαζαν παθολογικές δύο ή περισσότερες από τις παραπάνω δοκιμασίες, θεωρήθηκε ότι έπασχαν από ΔΝΑΝΣ. Τα δεδομένα αναλύθηκαν αρχικά με απλή και στη συνέχεια με πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση, μετά από προσαρμογή για πιθανούς παράγοντες κινδύνου, όπως το φύλο, την ηλικία, τον Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), την αναλογία μέσης-ισχίων, τη διάρκεια διαβήτη και τη μικρολευκωματινουρία. Η ανεξάρτητη μεταβλητή HOMA εισήχθη στα στατιστικά μοντέλα ως συνεχής αλλά και ως κατηγορική μεταβλητή (ανά τεταρτημόρια).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η μέση ηλικία του δείγματος ήταν $58,56 \pm 9,87$ έτη, η μέση διάρκεια διαβήτη $7,94 \pm 7,06$ έτη, ο μέσος ΔΜΣ $30,05 \pm 5,37$ kg/m^2 , η μέση αναλογία μέσης-ισχίων $0,93 \pm 0,08$ cm και τα μέσα επίπεδα HOMA $82,70 \pm 64,92$ $\text{mU/L} \cdot \text{mg/dL}$. Τριάντα ένας (56,4%) συμμετέχοντες έπασχαν από ΔΝΑΝΣ. Αφού ελήφθησαν υπ' όψιν πιθανοί παράγοντες κινδύνου, δεν βρέθηκε ένδειξη για συσχέτιση της HOMA με τη ΔΝΑΝΣ, είτε η HOMA παρουσιάστηκε σε συνεχή (Σχετικός κίνδυνος, ΣΚ=1,00, P=0,31), είτε σε κατηγορική μορφή (ΣΚ=0,88, P=0,69). Περαιτέρω μελέτη των επιμέρους δοκιμασιών της ΔΝΑΝΣ με τη HOMA δεν ανέδειξε κάποια πιθανή συσχέτιση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, δεν τεκμηριώνεται η ύπαρξη πιθανής συσχέτισης μεταξύ ινσουλινοαντίστασης και ΔΝΑΝΣ σε διαβητικούς ασθενείς.

Λέξεις ευρητηρίου: Ινσουλινοαντίσταση, διαβητική νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, σακχαρώδης διαβήτης, HOMA.

1. Εισαγωγή

Η Διαβητική Νευροπάθεια του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος (ΔΝΑΝΣ), μια ετερογενής διαταραχή της οποίας η παθογένεια δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί, εμφανίζεται συχνά ως πρώιμη επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη. Ο επιβαρυντικός ρόλος του διαβήτη στο νευρικό σύστημα εμφανίζεται σπάνια στην παιδική ή εφηβική ηλικία, είναι όμως η πιο συχνή χρόνια επιπλοκή σε ηλικιωμένους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, η επίπτωση της νόσου παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις, γεγονός που οφείλεται πιθανότατα στη χρήση διαφορετικών

to two or more of the above mentioned tests, were considered to suffer from DAN. Data were analyzed with univariate and multivariate logistic regression, after adjustment for possible risk factors, such as gender, age, Body Mass Index (BMI), waist-to-hip ratio, microalbuminuria and diabetes duration. The independent variable HOMA was introduced in statistical models both as a continuous and as a categorical variable (by quartiles).

RESULTS: The mean age was 58.56 ± 9.87 years, mean diabetes duration 7.94 ± 7.06 years, mean BMI 30.05 ± 5.37 kg/m^2 , mean waist-to-hip ratio 0.93 ± 0.08 cm and the average levels of HOMA 82.70 ± 64.92 $\text{mU/L} \cdot \text{mg/dL}$. Thirty one (56.4%) participants suffered from DAN. After adjusting for potential risk factors, we found no evidence for a possible association between HOMA and DAN, either HOMA presented in continuous (odds ratio, OR=1.00, P=0.31) or in categorical form (OR=0.88, P=0.69). Further evaluation of individual specialized tests of DAN did not reveal any possible correlation.

CONCLUSIONS: According to the findings of the current study, there was no evidence for a possible association between insulin resistance and DAN in diabetic patients.

Key words: Insulin resistance, diabetic autonomic neuropathy, diabetes mellitus, HOMA.

πληθυσμιακών ομάδων, διαγνωστικών μεθόδων αλλά και κριτηρίων για τον καθορισμό της νόσου. Οι Ziegler et al εκτίμησαν ότι η επίπτωση της νόσου ανέρχεται σε 34,3% σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) και σε 25,3% σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔτ1),¹ ενώ σε μια άλλη μελέτη, όπου οι συγγραφείς έκαναν χρήση πιο αυστηρών κριτηρίων για τον καθορισμό της ΔΝΑΝΣ, η επίπτωση υπολογίστηκε στο 16,6% των διαβητικών ασθενών.² Τα ποσοστά θνησιμότητας των διαβητικών ασθενών που πάσχουν από ΔΝΑΝΣ ποικίλλουν και κυμαίνονται από 9% όπως αναφέρουν οι Orchard et al³ έως 53% σύμφωνα με τους Ewing et al.⁴ Στην DIAD, μελέτη σε ασυμπτωματικούς διαβητι-

κούς, αυτοί που παρουσίαζαν ΔΝΑΝΣ είχαν πενταπλάσια πιθανότητα εμφάνισης σιωπηλής ισχαιμίας.⁵ Οι βασικότερες αιτίες αυξημένου καρδιαγγειακού θανάτου στη ΔΝΑΝΣ είναι οι εξής: ασυμπτωματική ισχαιμία, έμφραγμα, θανατηφόρες αρρυθμίες, παράταση QT διαστήματος, αυξημένος τόνος συμπαθητικού, κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες, επεισόδια άπνοιας κατά τον ύπνο, καρδιοαναπνευστική ανακοπή και άλλες επιπλοκές (π.χ. νεφροπάθεια).⁶

Η ινσουλινοαντίσταση είναι μια βιολογική διαδικασία κατά την οποία παρατηρείται υπολειτουργία της δράσης της ινσουλίνης στους ιστούς, με αποτέλεσμα η φυσιολογική συγκέντρωση ινσουλίνης να μην επαρκεί για να προκαλέσει την αντίστοιχη αντίδραση από τα κύτταρα του λιπώδους, του μυϊκού και του ηπατικού ιστού. Η εν λόγω υπολειτουργία αφορά κυρίως στην ιστική πρόσληψη γλυκόζης. Στα περισσότερα άτομα με ινσουλινοαντίσταση παρατηρούνται αυξημένες τιμές γλυκόζης και αυξημένες τιμές ινσουλίνης στο αίμα. Πρόκειται δηλαδή για μια μεταβολική κατάσταση που χαρακτηρίζει ιδιαίτερα τον σακχαρώδη διαβήτη. Στην αντίσταση στην ινσουλίνη υπάρχει αυξημένη καρδιακή παροχή ως αποτέλεσμα αυξημένου όγκου παλμού και αυξημένης καρδιακής συχνότητας, παρουσία αυξημένων περιφερικών αντιστάσεων.⁷ Είναι σχεδόν πάντα μεταϋποδοχειακή και αφορά στην οδό της PI 3-κινάσης. Η ινσουλινοαντίσταση δεν είναι νόσος, είναι όμως κεντρική μεταβολική διαταραχή, ένα σύνδρομο που μπορεί να αποτελέσει πρόδρομη κατάσταση για αθηρωμάτωση και καρδιαγγειακή νόσο. Στις ΗΠΑ το 24% των ενηλίκων εμφανίζει αντίσταση στην ινσουλίνη, ενώ στις ηλικίες άνω των 60 ετών το ποσοστό αυτό ανέρχεται σε 40%.⁸

Στις σύγχρονες κοινωνίες, η επιστημονική ιατρική έρευνα έχει ως κύριο σκοπό τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και την αντιμετώπιση των οξέων και χρόνιων νοσημάτων. Σε αυτό το πλαίσιο κρίνεται ιδιαίτερος σημαντικός ο εντοπισμός ατόμων που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για μελλοντικές καρδιαγγειακές επιπλοκές. Δεδομένου ότι δεν έχει μέχρι στιγμής διαλευκανθεί η συμβολή της ινσουλινοαντίστασης στην ανάπτυξη της ΔΝΑΝΣ, θελήσαμε να διερευνήσουμε τη σχέση αυτών των δύο επιπλοκών.

2. Υλικό και μέθοδος

2.1. Πληθυσμός της μελέτης

Η μελέτη βασίστηκε σε δεδομένα 55 ασθενών με ΣΔτ2 που προσήλθαν στο Διαβητολογικό Κέντρο στο ΓΝΠ «Γζάνειο» κατά το χρονικό διάστημα 6 μηνών, από 15/12/2007 έως 15/06/2008. Κριτήρια αποκλεισμού από

τη μελέτη αποτέλεσαν η στεφανιαία νόσος, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η περιφερική αγγειοπάθεια, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και οι νεοπλασίες. Επίσης από την ανάλυση προβλέπονταν να εξαιρεθούν όσοι ασθενείς εντοπίζονταν με θετικό SPECT.

2.2. Υπολογισμός δεικτών και εργαστηριακών μετρήσεων

Στο σύνολο του δείγματος έγινε καταγραφή μέσω κωδικοποιημένου ερωτηματολογίου δημογραφικών (φύλο, ηλικία) και σωματομετρικών μεταβλητών (ύψος, βάρος, περιφέρεια μέσης, περιφέρεια ισχίων), ατομικού ιστορικού αρτηριακής υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας καθώς και οικογενειακού ιστορικού στεφανιαίας νόσου. Υπολογίστηκε η χρονική διάρκεια του διαβήτη, ενώ επίσης πραγματοποιήθηκαν όλες οι απαραίτητες αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις που σχετίζονται πιθανότατα με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και συγκεκριμένα οι εξής: γενική αίματος, ΤΚΕ, γλυκόζη, ουρία, κρεατινίνη, χοληστερόλη, HDL, LDL, TG, ουρικό οξύ, ολική χολερυθρίνη ορού, άμεση χολερυθρίνη, SGOT, SGPT, γGT, LDH, CPK, ALP, ολικά λευκώματα, λευκωματίνη, αμυλάση ορού, κάλιο, νάτριο, ασβέστιο, PT, aPTT, INR, ινωδογόνο, φερριτίνη. Επίσης, οι ασθενείς, πριν την ένταξη τους στη μελέτη, υποβλήθηκαν σε σπινθηρογράφημα αιματώσεως του μυοκαρδίου σε κόπωση και ηρεμία (SPECT) και σε έλεγχο ΔΝΑΝΣ. Η εκτίμηση της ΔΝΑΝΣ έγινε μέσω τεσσάρων δοκιμασιών: (i) μεταβλητότητα καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια βαθιάς εκπνοής/εισπνοής, (ii) μεταβλητότητα καρδιακής συχνότητας από ύπτια σε όρθια θέση, (iii) Valsalva και (iv) μεταβολή αρτηριακής πίεσης από ύπτια σε όρθια θέση. Όσοι παρουσίαζαν παθολογικές δύο ή περισσότερες από τις παραπάνω δοκιμασίες, θεωρήθηκε ότι έπασχαν από ΔΝΑΝΣ. Για τη μέτρηση της μικρολευκωματινουρίας χρησιμοποιήθηκε ο λόγος αλβουμίνη/κρεατινίνη (<16 mg/L και ≥16 mg/L). Η ινσουλινοαντίσταση προσδιορίστηκε με το μοντέλο εκτίμησης ομοιόστασης (homeostasis model assessment, HOMA), το οποίο υπολογίστηκε σύμφωνα με τον τύπο: (ινσουλίνη νηστείας x γλυκόζη αίματος) ÷ 22,5, όπου η ινσουλίνη εκφράστηκε σε μU/mL και η γλυκόζη σε mmol/L.

2.3. Στατιστική μεθοδολογία

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές ως απόλυτη και σχετική συχνότητα. Αρχικά έγινε χρήση των κριτηρίων χι-τετράγωνο και Student's t test προκειμένου να ελεγχθούν πιθανές διαφορές μεταξύ των διαβητικών που έπασχαν και των διαβητικών που δεν

έπασχαν από ΔΝΑΝΣ. Στη συνέχεια τα δεδομένα αναλύθηκαν με λογαριθμιστική παλινδρόμηση, όπου υπολογίστηκαν οι σχετικοί κίνδυνοι και τα αντίστοιχα 95% όρια αξιοπιστίας προκειμένου να διερευνηθούν πιθανές μονοπαραγοντικές και πολυπαραγοντικές συσχετίσεις. Το στατιστικό πακέτο SAS (SAS Institute Inc, Cary, NC, version 9.1) χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των δεδομένων. Όλες οι τιμές P βασίστηκαν σε δίπλευρους ελέγχους και συγκρίθηκαν με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ίσο με το 5%.

3. Αποτελέσματα

Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε σε δείγμα 55 διαβητικών ασθενών με ΣΔτ2, εκ των οποίων 26 ήταν γυναίκες και 29 άντρες. Η μέση ηλικία του δείγματος ήταν 58,56±9,87 έτη, η μέση διάρκεια διαβήτη 7,94±7,06 έτη, ο μέσος ΔΜΣ (Δείκτης Μάζας Σώματος) 30,05±5,37 kg/m², η μέση αναλογία μέσης-ισχίων 0,93±0,08 cm και τα μέσα επίπεδα HOMA 82,70±64,92 mU/L*mg/dL. Από τους συμμετέχοντες 31 (56,4%) έπασχαν από ΔΝΑΝΣ.

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται οι μεταβλητές της μελέτης ανάλογα με το αν οι συμμετέχοντες έπασχαν από ΔΝΑΝΣ. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ως προς την κατανομή του φύλου (P=0,20), του ατομικού ιστορικού υπέρτασης (P=0,26), του ατομικού ιστορικού δυσλιπιδαιμίας (P=0,13), του οικογενειακού ιστορικού στεφανιαίας νόσου (P=0,68) και της μικρολευκωματινουρίας (P=0,24). Οι μέσες τιμές της ηλικίας, του ΔΜΣ, της αναλογίας μέσης-ισχίων, της διάρκειας του διαβήτη και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των διαβητικών ασθενών που έπασχαν από ΔΝΑΝΣ και των διαβητικών ασθενών που δεν έπασχαν από την εν λόγω νόσο. Επίσης συγκρίθηκαν όλες οι αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις μεταξύ των δύο ομάδων, χωρίς όμως να παρατηρηθούν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Τα μέσα επίπεδα της HOMA ανέρχονταν σε 72,01±54,06 mU/L*mg/dL για όσους έπασχαν από ΔΝΑΝΣ και σε 96,50±75,69 mU/L*mg/dL για όσους δεν έπασχαν από ΔΝΑΝΣ, διαφορά η οποία δεν ήταν στατιστικά σημαντική (P=0,17).

Πίνακας 1. Κατανομή και μέσες τιμές των μεταβλητών της μελέτης ανάλογα με το αν οι συμμετέχοντες έπασχαν από ΔΝΑΝΣ.

Μεταβλητές	Νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος		P-value
	Ναι	Όχι	
Φύλο			0,20
Θήλυ	17 (54,84)	9 (37,50)	
Άρρεν	14 (45,16)	15 (62,50)	
Ηλικία (έτη)	60,45±7,62	56,13±11,91	0,11
ΔΜΣ (kg/m ²)	30,54±5,13	29,41±5,71	0,44
Αναλογία μέσης-ισχίων (cm)	0,92±0,08	0,93±0,08	0,56
Διάρκεια διαβήτη (έτη)	7,73±7,33	8,21±6,84	0,80
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA _{1c} (%)	6,92±1,25	6,79±1,22	0,70
Μικρολευκωματινουρία (mg/L)			0,24
A/C<16	20 (64,52)	19 (79,17)	
A/C≥16	11 (35,48)	5 (20,83)	
Ατομικό ιστορικό υπέρτασης			0,26
Όχι	16 (51,61)	16 (66,67)	
Ναι	15 (48,39)	8 (33,33)	
Ατομικό ιστορικό δυσλιπιδαιμίας			0,13
Όχι	13 (41,94)	15 (62,50)	
Ναι	18 (58,06)	9 (37,50)	
Οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου			0,68
Όχι	19 (65,52)	17 (70,83)	
Ναι	10 (34,48)	7 (29,17)	

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως N (%) ή ως μέση τιμή±τυπική απόκλιση

Στη συνέχεια έγινε χρήση λογαριθμιστικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη δίτιμη μεταβλητή τη ΔΝΑΝΣ (ναι/όχι) και ανεξάρτητη τη HOMA, με δύο εναλλακτικούς τρόπους, ως συνεχή και ως κατηγορική (ανά τεταρτημόρια). Δεν βρέθηκε ένδειξη για πιθανή συσχέτιση της HOMA με τη ΔΝΑΝΣ σύμφωνα με τα αποτελέσματα του πίνακα 2. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση με προσαρμογή για ηλικία, φύλο, ΔΜΣ, αναλογία μέσης-ισχίων, διάρκεια διαβήτη και μικρολευκωματινουρία. Μετά την προσαρμογή, οι συσχετίσεις μεταξύ HOMA και ΔΝΑΝΣ παρέμειναν σχεδόν αμετάβλητες (πίνακας 3). Εναλλακτικά διερευνήσαμε το ενδεχόμενο συσχέτισης της HOMA μεμονωμένα με τις τέσσερις επιμέρους δοκιμασίες της ΔΝΑΝΣ (μεταβλητότητα καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια βαθιάς εκπνοής/εισπνοής, μεταβλητότητα καρδιακής συχνότητας από ύπτια σε όρθια θέση, Valsalva και μεταβολή αρτηριακής πίεσης από ύπτια σε όρθια θέση) αλλά και σε αυτή την περίπτωση η στατιστική ανάλυση δεν ανέδειξε κάποια πιθανή συσχέτιση.

Πίνακας 2. Προτυπωμένος σχετικός κίνδυνος (ΣΚ) για νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος και τα αντίστοιχα P-values που προέκυψαν από μοντέλα απλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης κατόπιν μεταβολής των τιμών της HOMA.

Μεταβλητές	Κατηγορία ή αύξηση	ΣΚ	P-value
Διαβητικοί			
HOMA*	1 επίπεδο επιπλέον	0,99	0,17
HOMA**	1 επίπεδο επιπλέον	0,77	0,29

*Η HOMA σε συνεχή μορφή, **Η HOMA σε κατηγορική μορφή (ανά τεταρτημόρια)

Πίνακας 3. Προτυπωμένος σχετικός κίνδυνος (ΣΚ) για νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος και τα αντίστοιχα P-values που προέκυψαν από μοντέλα πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης κατόπιν μεταβολής των τιμών της HOMA και έπειτα από προσαρμογή για ηλικία, φύλο, ΔΜΣ, αναλογία μέσης-ισχίων, διάρκεια διαβήτη και μικρολευκωματινουρία.

Μεταβλητές	Κατηγορία ή αύξηση	ΣΚ	P-value
Διαβητικοί			
HOMA*	1 επίπεδο επιπλέον	1,00	0,31
HOMA**	1 επίπεδο επιπλέον	0,88	0,69

*Η HOMA σε συνεχή μορφή, **Η HOMA σε κατηγορική μορφή (ανά τεταρτημόρια)

4. Συζήτηση

Υπολογίζεται ότι μεταξύ των ασθενών με ΣΔτ2, το 85–90% μπορεί να υποφέρει από κάποιας μορφής αντίσταση στην ινσουλίνη και το 70–75% από διαταραχή της έκκρισης ινσουλίνης.⁷ Ινσουλινοαντίσταση και σακχαρώδης διαβήτης θεωρούνται ως αλληλένδετες διαταραχές χωρίς ωστόσο τα αποτελέσματα της διεθνούς βιβλιογραφίας να συνηγορούν μέχρι πρότινος ως προς το ποια διαταραχή προηγείται χρονικά έναντι της άλλης.^{9–13} Από τους πιθανολογούμενους μηχανισμούς αντίστασης φαίνεται ότι μεγαλύτερη σημασία έχουν οι διαταραχές στους μεταφορείς γλυκόζης (GLUT 4), στη φωσφορύλιωση της γλυκόζης και τη σύνθεση γλυκογόνου, τα παράγωγα του λιπώδους ιστού και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα. Φάρμακα όπως οι γλιταζόνες αυξάνουν την ευαισθησία των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης και συμβάλλουν στη μείωση των επιπέδων γλυκόζης σε διαβητικούς ασθενείς. Επίσης, η πιο γλιταζόνη έχει βρεθεί ότι βελτιώνει τη ΔΝΑΝΣ και ελαττώνει τον νευροπαθητικό πόνο.¹⁴ Τέλος, τα άτομα με ινσουλινοαντίσταση παρουσιάζουν συχνά φαινόμενα υποκλινικής συστηματικής φλεγμονής, όπως φανερώνουν τα αυξημένα επίπεδα της CRP και του ινωδογόνου.^{15,16} Από την άλλη πλευρά, όσον αφορά στη ΔΝΑΝΣ, θεωρείται σήμερα ως μια πρώιμη επιπλοκή στην πορεία του σακχαρώδους διαβήτη, η οποία οδηγεί σε αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας των διαβητικών ασθενών.^{17,18}

Βάσει των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης δεν προέκυψαν επαρκείς ενδείξεις για στατιστικά σημαντική συσχέτιση της ινσουλινοαντίστασης με τη ΔΝΑΝΣ. Ωστόσο αρκετές μελέτες στο παρελθόν έχουν εντοπίσει παθογενετικούς μηχανισμούς μεταξύ των δύο αυτών επιπλοκών σε ομάδες διαβητικών ασθενών. Οι Gonzalez-Clemente σε μελέτη 120 ασθενών με ΣΔτ1 κάνουν λόγο για θετική συσχέτιση της ινσουλινοαντίστασης με τη ΔΝΑΝΣ, μέσω της διαμεσολάβησης της κυτοκίνης TNF-α,¹⁹ τα αυξημένα επίπεδα της οποίας έχει τεκμηριωθεί ότι προκαλούν συχνά ινσουλινοαντίσταση. Οι Lee et al μελέτησαν τον ρόλο της ινσουλινοαντίστασης στην ανάπτυξη ΔΝΑΝΣ σε 86 ασθενείς με ΣΔτ2 και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ινσουλινοαντίσταση, όπως επίσης η υπεργλυκαιμία και η χοληστερόλη HDL, σχετίζονται με τη ΔΝΑΝΣ.²⁰ Στην πρόσφατη κορεατική μελέτη των Jung et al που πραγματοποιήθηκε σε δείγμα 142 ασθενών με ΣΔτ2, βρέθηκε ότι τα υψηλά επίπεδα HOMA αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ΔΝΑΝΣ.²¹ Για θετική συσχέτιση ινσουλινοαντίστασης και ΔΝΑΝΣ κάνουν επίσης λόγο οι Liao et al,²² οι Frontoni et al²³ και οι Bondar et al.²⁴

Η μελέτη αυτή ανέδειξε το ήδη τεκμηριωμένο προφίλ κινδύνου ΔΝΑΝΣ σε διαβητικούς ασθενείς. Σύμφωνα με

τα αποτελέσματά μας, η επίπτωση της ΔΝΑΝΣ ανέρχεται σε 56,4% στην ομάδα των 55 ασθενών με ΣΔτ2, ποσοστό αρκετά υψηλό συγκριτικά με τις υπάρχουσες βιβλιογραφικές ενδείξεις. Οι Jung et al χρησιμοποιώντας δείγμα 142 ασθενών με ΣΔτ2, υπολόγισαν την επίπτωση της ΔΝΑΝΣ σε 32,4%.²¹ Σύμφωνα με μια άλλη πρόσφατη κορεατική μελέτη 118 ασθενών με ΣΔτ2, η επίπτωση της νόσου εκτιμάται στο 26,3%, αν και οι συγγραφείς επισημαίνουν ότι το ποσοστό αυτό αυξάνεται στο 65,3% για ασθενείς που έχουν πρώιμες ενδείξεις ΔΝΑΝΣ.²⁵ Οι Ziegler et al χρησιμοποιώντας αυστηρά κριτήρια για τον καθορισμό της ΔΝΑΝΣ, κάνουν λόγο για επίπτωση της νόσου της τάξης του 46,6%, ενώ, με χρήση πιο ελαστικών κριτηρίων των Ewing και Clarke, το αντίστοιχο ποσοστό εκτιμήθηκε σε 38,8%.²⁶

Στη μελέτη μας δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση των δημογραφικών χαρακτηριστικών (φύλο και ηλικία) με τη ΔΝΑΝΣ. Ωστόσο συχνά αναφέρεται ότι αύξηση της ηλικίας σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΔΝΑΝΣ.^{27,28} Αναφορικά με τον ρόλο του φύλου, τα ευρήματα των μελετών είναι συχνά αντιφατικά, με τους Aaberg et al να αναφέρουν ότι οι άντρες, συγκριτικά με τις γυναίκες, αναπτύσσουν ΔΝΑΝΣ σε μεγαλύτερο ποσοστό και μάλιστα τα συμπτώματα εμφανίζονται νωρίτερα και είναι πιο βαριάς μορφής,²⁹ ενώ από την άλλη πλευρά οι Jung et al επισημαίνουν υψηλότερη επίπτωση της νόσου στις γυναίκες.²¹

Σύμφωνα με όσα προαναφέρθηκαν, παρατηρούμε σημαντικές αποκλίσεις των ευρημάτων διαφόρων μελετών που διερευνούν την επίπτωση της ΔΝΑΝΣ αλλά και τη σχέση ΔΝΑΝΣ και ινσουλινοαντίστασης. Μια πιθανή εξήγηση αυτού του φαινομένου είναι πιθανότατα το γεγονός ότι, μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει κάποια ενιαία μέθοδος που να χρησιμοποιείται διεθνώς για τον καθορισμό της ΔΝΑΝΣ. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη χρήση πληθώρας μεθόδων και διαγνωστικών εργαλείων, καθιστώντας με τον τρόπο αυτόν προβληματικές τις διακρατικές και διαχρονικές συγκρίσεις των δεδομένων. Επιπρόσθετα, σύμφωνα με τις υπάρχουσες βιβλιογραφικές ενδείξεις, δεν μπορεί κανείς να αποφανθεί με βεβαιότητα εάν τα αυξημένα επίπεδα της ινσουλινοαντίστασης διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση ΔΝΑΝΣ. Αρκετές μελέτες που αναφέρουν θετική συσχέτιση ΔΝΑΝΣ και ινσουλινοαντίστασης δεν φαίνεται να λαμβάνουν υπ' όψιν τους, κατά τη στατιστική επεξεργασία, διάφορους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, οι οποίοι ενδεχομένως να τροποποιούν τη σχέση των δύο υπό διερεύνηση επιπλοκών. Από την άλλη πλευρά, το σχετικά μικρό δείγμα των 55 διαβητικών ασθενών που συμπεριλάβαμε ίσως να αποτελεί έναν από τους περιορισμούς της παρούσας έρευνας, αν και σε γενικές γραμμές καμία από τις μελέτες που

διερευνούν το θέμα ΔΝΑΝΣ και ινσουλινοαντίστασης δεν έχουν ιδιαίτερος μεγάλο δείγμα. Ωστόσο παρά το σχετικά περιορισμένο μέγεθος δείγματος της παρούσας μελέτης, θα πρέπει να αποκλειστεί το ενδεχόμενο μεροληψίας κατά την επιλογή του δείγματος και τη συλλογή των δεδομένων, μιας και όλοι οι συμμετέχοντες επιλέχθηκαν από την ίδια νοσοκομειακή βάση, δεν υπήρξαν αρνήσεις και τέλος όλες οι συνεντεύξεις και οι απαραίτητες μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν από τον ίδιο ιατρό.

Δεδομένου ότι, μέχρι στιγμής, στη διεθνή βιβλιογραφία, τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών ως προς τη σχέση και τη συμβολή της ινσουλινοαντίστασης στην ανάπτυξη της ΔΝΑΝΣ είναι συχνά αντικρουόμενα, θελήσαμε να εξετάσουμε το ενδεχόμενο συσχέτισης των δύο αυτών παραμέτρων σε δείγμα διαβητικών ασθενών στην Ελλάδα. Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης μας, δεν τεκμηριώνεται η ύπαρξη πιθανής συσχέτισης μεταξύ ινσουλινοαντίστασης και ΔΝΑΝΣ σε διαβητικούς ασθενείς. Ας μην ξεχνούμε άλλωστε ότι στην παθογένεια της ινσουλινοαντίστασης καθοριστικό ρόλο διαδραματίζουν ορισμένοι περιβαλλοντικοί παράγοντες που μπορούμε να επηρεάσουμε, όπως π.χ. το σωματικό βάρος (ειδικότερα η κοιλιακή παχυσαρκία), τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας, η διατροφή και το κάπνισμα, αν και ως έναν βαθμό εικάζεται ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη οφείλεται εν μέρει και σε γενετικούς παράγοντες. Ο άριστος μεταβολικός έλεγχος του σακχαρώδους διαβήτη μπορεί να προλάβει την εμφάνιση και να βελτιώσει ή και να αναστείλει την εξέλιξη της ΔΝΑΝΣ.

Βιβλιογραφία

- Ziegler D, Gries FA, Spuler M et al. The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group. *J Diabet Complic* 1992, 6:49-57
- O'Brien IA, O'Hare JP, Lewin IG et al. The prevalence of autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus: a controlled study based on heart rate variability. *Q J Med* 1986, 61:957-967
- Orchard TJ, CE LL, Maser RE et al. Why does diabetic autonomic neuropathy predict IDDM mortality? An analysis from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabet Res Clin Pract* 1996, 34(Suppl):165-171
- Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* 1980, 49(193):95-108
- Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabet Care* 2004, 27:1954-1961
- Διδάγγελος ΤΠ. Διαβητική νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος και καρδιαγγειακό σύστημα. *Ιατρική* 2008, 94:377-397
- Αλεξανδρίδης Θ. Αντίσταση στην ινσουλίνη: μοριακοί μηχανισμοί, σακχαρώδης διαβήτης, μεταβολικό σύνδρομο, αθηροσκλή-

- ρυνση. Στο: *Καρδιομεταβολικός Κίνδυνος*. Γ. Παρισιάνος, Αθήνα, 2007:759–793
8. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988, 37:1595–1607
 9. Ferrannini E. Insulin resistance versus insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes mellitus: problems and prospects. *Endocr Rev* 1998, 19:477–490
 10. Kahn SE. The importance of the beta-cell in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2000, 108(Suppl 6a):2–8
 11. DeFronzo RA. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988, 37:667–687
 12. Warram JH, Martin BC, Krolewski AS et al. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med* 1990, 113:909–915
 13. Weyer C, Bogardus C, Mott DM et al. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999, 104:787–794
 14. Papanas N, Katsiki N, Hatzitolios AI et al. Pioglitazone: a valuable component of combination therapy for type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother* 2011, 12:1457–1461
 15. Haffner SM. Insulin resistance, inflammation and the prediabetic state. *Am J Cardiol* 2003, 92:18–26
 16. Frohlich M, Imhof A, Berg G et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabet Care* 2000, 23:1835–1839
 17. Ewing DJ, Clarke BF. Autonomic neuropathy: its diagnosis and prognosis. *Clin Endocrinol Metab* 1986, 15:855–888
 18. Bruna J, Navarro X. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Rev Neurol* 2005, 40:102–110
 19. Gonzalez-Clemente JM, Mauricio D, Richart C et al. Diabetic neuropathy is associated with activation of the TNF-alpha system in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005, 63:525–529
 20. Lee KO, Nam JS, Ahn CW et al. Insulin resistance is independently associated with peripheral and autonomic neuropathy in Korean type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol* 2012, 49:97–103
 21. Jung CH, Kim BY, Kim CH et al. Association of serum adipocytokine levels with cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol* 2012, 11:24
 22. Liao D, Cai J, Brancati FL et al. Association of vagal tone with serum insulin, glucose, and diabetes mellitus. The ARIC Study. *Diabet Res Clin Pract* 1995, 30:211–221
 23. Frontoni S, Bracaglia D, Gigli F. Relationship between autonomic dysfunction, insulin resistance and hypertension, in diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005, 15:441–449
 24. Bondar IA, Shabel'nikova O. Clinical and metabolic risk factors for cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ter Arkh* 2010, 82:15–19
 25. Moon SS, Choi YK, Seo HA et al. Relationship between cardiovascular autonomic neuropathy and coronary artery calcification in patients with type 2 diabetes. *Endocr J* 2010, 57:445–454
 26. Ziegler D, Dannehl K, Muhlen H et al. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses at various stages of diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1992, 9:806–814
 27. Masaoka S, Lev-Ran A, Hill LR et al. Heart rate variability in diabetes: relationship to age and duration of the disease. *Diabet Care* 1985, 8:64–68
 28. Tentolouris N, Liatis S, Moysakis I et al. Aortic distensibility is reduced in subjects with type 2 diabetes and cardiac autonomic neuropathy. *Eur J Clin Invest* 2003, 33:1075–1083
 29. Aaberg ML, Burch DM, Hud ZR et al. Gender differences in the onset of diabetic neuropathy. *J Diabet Complic* 2008, 22:83–87

Ημερομηνία Υποβολής 30/11/2012
 Ημερομηνία Έγκρισης 28/01/2013