

Σχέση σιαλικού οξέος και διαβητικής νεφροπάθειας στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II

Περίληψη

Α. Μελιδώνης
Σ. Τουρνής
Σ. Ηρακλειώτη
Σ. Ηρακλειανού

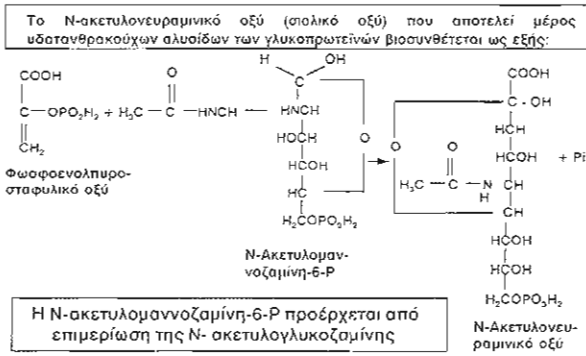
Το σιαλικό οξύ είναι ένα ακετυλιωμένο παράγωγο του νευραμινικού οξέως, αναγκαίο σε σειρά βιολογικών λειτουργιών. Στη μελέτη μας διερευνούμε τη σχέση του σιαλικού οξέος με τη νεφροπάθεια των διαβητικών τύπου II. Μελετήθηκαν 90 άτομα, 41 άνδρες και 49 γυναίκες, οι οποίες με κριτήριο την παρουσία ΣΔ τύπου II και το βαθμό λευκωματινουρίας διακρίθηκαν σε 4 Ομάδες: Ομάδα Α: 26 άτομα με ΣΔ χωρίς λευκωματινουρία, Ομάδα Β: 18 άτομα με ΣΔ και μικρολευκωματινουρία, Ομάδα Γ: 28 άτομα με ΣΔ και λευκωματινουρία και Ομάδα Δ: 18 άτομα ως control. Ελέγχθηκαν ως προς το BMI, το λιπιδαιμικό profile, την κάθαρση κρεατινίνης, το σιαλικό οξύ, τον επιπολασμό στεφανιαίας νόσου και διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Διαπιστώθηκε ότι οι διαβητικοί έχουν υψηλότερα επίπεδα σιαλικού οξέος έναντι της ομάδας control ($70,61 \pm 8$ vs 64 ± 10 , $p < 0,05$, $82,9 \pm 13$ vs 64 ± 10 , $p < 0,001$, $79,41 \pm 9,2$ vs 64 ± 10 , $p < 0,001$). Μεταξύ των διαβητικών, οι ασθενείς με ενδείξεις νεφροπάθειας (Ομάδα Β και Γ) έχουν υψηλότερα επίπεδα σιαλικού οξέος έναντι των διαβητικών χωρίς νεφροπάθεια (Ομάδα Α) ($82,9 \pm 13$ vs $70,61 \pm 8$, $p \pm 0,01$ και $79,41 \pm 9,2$ vs $70,61 \pm 8$, $p < 0,05$). Τέλος διαπιστώθηκε ότι το σιαλικό οξύ στους διαβητικούς με λευκωματινουρία παρουσιάζει ισχυρή αρνητική συσχέτιση με την κάθαρση κρεατινίνης ($r = -0,41$, $p < 0,05$). Συμπερασματικά το σιαλικό οξύ στα διάφορα στάδια της διαβητικής νεφροπάθειας είναι δείκτης νεφρικής δυσλειτουργίας.

Το σιαλικό οξύ ανήκει σε μια ομάδα ακετυλιωμένων παραγόντων του νευραμινικού οξέος, που είναι απαραίτητα σε διάφορες βιολογικές λειτουργίες¹. Το Ν-ακετυλονευραμινικό οξύ (σιαλικό οξύ) είναι ένας γαγγλιοσίτης, απαραίτητο συστατικό των γλυκοπρωτεϊνών και γλυκολιπιδίων (Εικ. 1).

Πιστεύεται ότι η παρουσία του είναι καθοριστική στην διατήρηση της ηλεκτρικής αγωγιμότητας της μεμβράνης των κυττάρων και ιδιαίτερα της βασικής μεμβράνης των νεφρικών σπειραμάτων² και συνεισφέρει με αυτόν τον τρόπο στη μη αποβολή λευκόματος από τα ούρα.

Επίσης το σιαλικό οξύ αποτελεί χρήσιμο συμπλήρωμα σε πολλούς υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης³ (π.χ. υποδοχείς

Διαβητολογικό Ιατρείο,
Τζάνειο Νοσοκομείο,
Πειραιά



Εικόνα 1

ινσουλίνης). Τέλος θεμελιώδους ενδιαφέροντος είναι η δράση του στην απόσυρση των γλυκοπρωτεϊνών από την κυκλοφορία προς τα κύτταρα.

Η διαταραγμένη σχέση στην συγκέντρωση του σιαλικού οξέος πλάσματος με το ενδοκυττάριο σιαλικό οξύ είναι ασαφής. Υπάρχει, σύμφωνα με μελέτες, αξιόλογος συσχέτιση μεταξύ του σιαλικού οξέος του πλάσματος και των αιμοπεταλιών⁴, γεγονός που υποδηλώνει το δεσμό μεταξύ τους. Ως εκ τούτου πιθανολογείται ότι κατά την καταστροφή των αγγείων έχουμε αυξημένη απελευθέρωση των δομικών γλυκοπρωτεϊνών στην περιφέρεια και το σιαλικό οξύ (ως συστατικό τους) είναι αυξημένο.

Είναι γνωστό επίσης, ότι σιαλικό οξύ είναι ένα συμπληρωματικό στοιχείο, σαν ένας τελικός υδατάνθρακας μιας αλυσίδας ολιγοσακχαριτών διαφόρων πρωτεϊνών οξειάς φάσης⁵ όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, η αντιχυμοθρυσίνη, η α2 μακροσφαιρίνη και η απτοσφαιρίνη. Αυτές οι πρωτεΐνες είναι αυξημένες στους διαβητικούς τύπου I και II και ιδιαίτερα σε αυτούς με μικροαγγειοπάθεια⁶. Επίσης είναι αυξημένες σε φλεγμονές, κακοήθη νοσήματα και νόσους του κολλαγόνου. Η αυξημένη συγκέντρωση σιαλικού οξέος είναι ενδεικτική καρδιαγγειακής νόσου και συνδέεται με αυξημένη θνητότητα τόσο από καρδιαγγειακό νόσημα όσο και από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η θνητότητα από καρδιαγγειακή νόσο στους διαβητικούς με λευκωματουρία είναι 20-40 φορές υψηλότερη σε σχέση με διαβητικούς χωρίς λευκωματουρία⁷.

Οι παράγοντες οι οποίοι ενοχοποιούνται για την καρδιαγγειακή νόσο σε διαβητικούς ασθενείς με λευκωματουρία είναι η αυξημένη αρτηριακή πίεση, η δυσλιπιδαιμία, αιμορρολογικές διαταραχές, τα υψηλότερα επίπεδα ινωδογόνου. Η υπερινσουλιναίμια και η ινσουλινοαντίσταση ενοχο-

ποιούνται για την αρτηριοσκλήρυνση. Αυτοί όλοι οι παράγοντες εξηγούν εν μέρει την καρδιακή νόσο στους διαβητικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Πρέπει να ερευνηθούν και άλλοι μηχανισμοί, οι οποίοι να δώσουν πληρέστερη ερμηνεία. Σκοπός της μελέτης μας είναι η διερεύνηση της συμμετοχής του σιαλικού οξέος ως παράγοντα κινδύνου στην νεφροπάθεια των διαβητικών τύπου II και κατ' επέκταση εάν η αυξημένη συγκέντρωση του σιαλικού οξέος είναι ισχυρός παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου.

Υλικό - Μέθοδος

Η ομάδα μελέτης αποτελείτο από 90 άτομα, 41 άνδρες και 49 γυναίκες. Σε όλους πραγματοποιήθηκε συλλογή ούρων 24ώρου σε πλαστικά δοχεία, σε δύο διαφορετικές χρονικές στιγμές, για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης λευκωματίνης και κρεατινίνης με τη χρήση ραδιοϊσοτοπικής (RIA) και ενζυμικής μεθόδου, αντίστοιχα. Ως μικρολευκωματουρία θεωρήθηκε η αποβολή λευκωματίνης στα ούρα 24ώρου μεταξύ 30-250 mg/24h και ως λευκωματουρία η αποβολή λευκωματίνης άνω των 250 mg/24h. Τιμές αποβολής λευκωματίνης μικρότερες από 30 mg/24h θεωρήθηκαν φυσιολογικές. Ο επιπολασμός Μη Ινσουλινοεξαρτώμενου Σακχαρώδη Διαβήτη (ΜΙΕΣΔ) στην ομάδα μελέτης ελέγχθηκε με βάση το ιστορικό (έναρξη ΜΙΕΣΔ μετά την ηλικία των 40 ετών, λήψη ανταδιαβητικής αγωγής) και με την μέτρηση γλυκόζης πλάσματος νηστείας, με ενζυμική μέθοδο, σε δύο διαφορετικές χρονικές στιγμές. Τιμές γλυκόζης μεγαλύτερες από 140 mg/dl, θεωρήθηκαν διαγνωστικές σακχαρώδη διαβήτη.

Με κριτήριο την παρουσία ή όχι ΜΙΕΣΔ και το βαθμό λευκωματουρίας η ομάδα μελέτης διακρίθηκε σε 4 υποομάδες: Ομάδα Α: 26 άτομα (12 άνδρες και 14 γυναίκες) με ΜΙΕΣΔ, χωρίς λευκωματουρία, με μέση ηλικία $61,6 \pm 7,2$ έτη (εύρος: 45-76 έτη), Ομάδα Β: 18 άτομα (8 άνδρες και 10 γυναίκες) με ΜΙΕΣΔ και μικρολευκωματουρία, με μέση ηλικία $61,9 \pm 6,4$ έτη (εύρος: 46-77 έτη), Ομάδα Γ: 28 ασθενείς (12 άνδρες και 16 γυναίκες) με ΜΙΕΣΔ και λευκωματουρία, με μέση ηλικία $64,5 \pm 8,3$ έτη (εύρος: 45-76 έτη) και ομάδα Δ: 18 άτομα (9 άνδρες και 9 γυναίκες), με μέση ηλικία $60,8 \pm 9,1$ (εύρος: 47-71 έτη), χωρίς ΣΔ, ως ομάδα ελέγχου (Πίν. 1). Όλα τα άτομα της ομάδας Δ υποβλήθηκαν σε από του στόματος δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (OGTT), προς αποκλεισμό παρουσίας Διαταραχής Ανοχής Γλυκό-

ζης (ΔΑΓ/IGT) (βάση των κριτηρίων του ΠΟΥ, 1985). Σε όλα τα άτομα προσδιορίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΒΜΙ, Βάρος σε Kg/Υψος² σε m²), η αρτηριακή πίεση (μέτρηση σε δύο διαφορετικές χρονικές στιγμές, από ιατρό, σε ύπτια θέση, μετά από 5λεπτη ανάπαυση) και το κάπνισμα (άνω των 15 τσιγάρων ημερησίως το τελευταίο έτος). Ο επιπολασμός της στεφανιαίας νόσου ελέγχθηκε με βάση το ιστορικό (ιστορικό οξέως εμφράγματος μυοκαρδίου ή θετική δοκιμασία κοπώσεως ή θετική στεφανιογραφία) και με την πραγματοποίηση δοκιμασίας κοπώσεως σε απουσία θετικού ιστορικού, με βάση το πρωτόκολλο Bruce. Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια ελέγχθηκε με βυθοσκόπηση μετά από μυδρίαση. Σε περιπτώσεις υποψίας παραγωγικής διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, πραγματοποιήθηκε φλουροαγγειογραφία.

Σε όλα τα άτομα ελήφθησαν δείγματα φλεβικού αίματος μετά ολονύκτια νηστεία, με φλεβοκέντηση στην καμπτική επιφάνεια του πήχους, χωρίς περιδέση, για τον προσδιορισμό της ολικής χορηστερόλης, τριγλυκεριδίων, κρεατινίνης πλάσματος (ενζυμική μέθοδος), γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (υψηλής πιστότητας χρωματογραφία υγρού μέσου) και σιαλικού οξέος. Το σιαλικό οξύ μετρήθηκε με τη χρήση ειδικής ενζυμικής μεθόδου της εταιρείας Boehringer Mannheim. Η μέθοδος βασίζεται σε μια συζευγμένη ενζυμική αντίδραση η οποία ενσωματώνει τη νευραμινιδάση, την αλδολάση του Ν-ακετυλονευραμινικού οξέος και την πυρουβική οξειδάση σε χρωστικό σύστημα υπεροξειδάσης. Η κάθαρση της κρεατινίνης προσδιορίστηκε με τη χρήση της εξίσωσης: Κάθαρση Κρεατινίνης = $U \times V/P$, σε ml/min/1.73 m². Η επιφάνεια σώματος των ατόμων της ομάδος μελέτης προσδιορίστηκε με τη χρήση ειδικών νορμογραμμικών πινάκων, με βάση το βάρος και το ύψος σώματος. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς υπό υπολιπιδαιμική και υπό αντιυπερτασική αγωγή.

Η στατιστική ανάλυση ως προς τις συγκρίσεις έγινε με τη χρήση του Student's t-test και της δοκιμασίας χ^2 μετά διόρθωση κατά Yates και ως προς τις συσχετίσεις με τη δοκιμασία Pearson. Τιμές του $p < 0.05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

Αποτελέσματα

Στους πίνακες 1 και 2 παρουσιάζονται τα κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των τεσσάρων ομάδων και στον πίνακα 3 περιγράφονται τα αποτελέσματα των συγκρίσεων μεταξύ τους.

Οι ομάδες είναι συγκρίσιμες ως προς την ηλικία (61.6 ± 7.2 έτη vs 61.9 ± 6.4 έτη vs 64.5 ± 8.3 έτη vs 60.8 ± 9.1 έτη p : ns) και ως προς τη διάρκεια του ΣΔ (12.3 ± 2.45 έτη vs 12.1 ± 6.22 έτη vs 12.86 ± 5.61 έτη, p : ns). Ως προς το βαθμό της παχυσαρκίας παρατηρούμε ότι οι διαβητικοί ασθενείς με λευκωματινουρία έχουν μεγαλύτερο ΒΜΙ έναντι τόσο των διαβητικών ασθενών με φυσιολογική αποβολή λευκωματινής (30.06 ± 1.9 Kg/m² vs 28.5 ± 1.8 Kg/m², $p < 0.01$) όσο και της ομάδας ελέγχου (30.06 ± 1.9 Kg/m² vs 29.01 ± 1.7 Kg/m², $p < 0.05$), ενώ δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς το ΒΜΙ μεταξύ των άλλων ομάδων. Επίσης, οι ομάδες είναι συγκρίσιμες ως προς το κάπνισμα (31% vs 33% vs 35% vs 33%, p : ns). Οι ασθενείς της Ομάδας Γ εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης έναντι των ασθενών της Ομάδας Α και Δ (143 ± 8.7 mmHg vs 131 ± 15.1 mmHg, $p < 0.01$ και 143 ± 8.7 mmHg vs 133 ± 13 mmHg, $p < 0.01$), ενώ τα επίπεδα της διαστολικής αρτηριακής πίεσης εμφανίζονται υψηλότερα όσο αυξάνει ο βαθμός της λευκωματινουρίας. Οι διαβητικοί ασθενείς με μικρο- και λευκωματινουρία (Ομάδα Β και Γ, αντίστοιχα) παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα πλάσματος ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων, έναντι των Ομάδων Α και Δ, σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ($p < 0.01$), γεγονός το οποίο παρατηρείται και κατά τη σύγκριση μεταξύ τους, όπου οι διαβητικοί της Ομάδας Γ έχουν υψηλότερα επίπεδα λιπιδίων έναντι της Ομάδας Β (ολική χοληστερόλη: 247 ± 21.5 mg/dl vs 235 ± 7.2 mg/dl, $p < 0.05$, και τριγλυκερίδια: 191 ± 16.2 mg/dl vs 178 ± 14.5 mg/dl, $p < 0.01$). Οι διαβητικοί ασθενείς με λευκωματινουρία παρουσιάζουν σημαντικό βαθμό έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας, όπως φαίνεται τόσο από τα επίπεδα κρεατινίνης πλάσματος (1.1 ± 0.2 mg/dl vs 1.2 ± 0.3 mg/dl vs 1.9 ± 0.4 mg/dl vs 1.1 ± 0.3 mg/dl, $p < 0.01$), όσο και από την κάθαρση κρεατινίνης (125 ± 18 ml/min/1.73 m² vs 123 ± 12 ml/min/1.73 m² vs 65 ± 14 ml/min/1.73 m² vs 135 ± 10 ml/min/1.73 m², $p < 0.01$). Η επίπτωση διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων (7,6% vs 22,2% vs 32,1% p : ns), ενώ οι διαβητικοί ασθενείς με λευκωματινουρία παρουσιάζουν συχνότερα στεφανιαία νόσο, σε βαθμό στατιστικά σημαντικό έναντι των διαβητικών με

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών των τεσσάρων ομάδων

| Παράμετρος | Ομάδα Α | Ομάδα Β | Ομάδα Γ | Ομάδα Δ |
|---|--------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------------|
| Αριθμός | 26 | 18 | 28 | 18 |
| Φύλο | 12 άνδρες 14 γυναίκες | 8 άνδρες 10 γυναίκες | 12 άνδρες 16 γυναίκες | 9 άνδρες 9 γυναίκες |
| Ηλικία (έτη) | 61,6 ± 7,2 (52-68) | 61,9 ± 6,4 (46-77) | 64,5 ± 8,3 (45-76) | 60,8 ± 9,1 (47-71) |
| Διάρκεια ΣΔ (έτη) | 12,3 ± 2,45 (8-15) | 12,1 ± 6,22 (5-25) | 12,86 ± 5,61 (5-22) | - |
| BMI (Kg/m ²) | 28,5 ± 1,8 | 29,12 ± 2,1 | 30,06 ± 1,9 | 29,01 ± 1,7 |
| Κάπνισμα | 8/26 (31%) | 6/18 (33%) | 10/28 (35%) | 6/18 (33%) |
| Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg) | 131 ± 15,1 | 137 ± 16,2 | 143 ± 8,7 | 133 ± 13 |
| Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg) | 85 ± 8,5 | 90 ± 9,2 | 97 ± 12,8 | 88 ± 7,2 |
| Διαβητική αμφιβληστρο- ειδοπάθεια | 2/26 (7,6%) | 4/18 (22,2%) | 9/28 (32,1%) | - |
| Στεφανιαία νόσος | 6/26 (23%) | 7/18 (38,8%) | 19/28 (67,8%) | 3/18 (16,6%) |

Πίνακας 2. Βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών των τεσσάρων ομάδων

| Παράμετρος | Ομάδα Α | Ομάδα Β | Ομάδα Γ | Ομάδα Δ |
|--|------------|------------|-------------|-----------|
| A1c (%) | 9,1 ± 2 | 9,5 ± 1,8 | 9,4 ± 1,4 | - |
| Ολ. Χοληστερόλη (mg/dl) | 220 ± 15,6 | 235 ± 7,2 | 247 ± 21,5 | 215 ± 14 |
| Τριγλυκερίδια (mg/dl) | 160 ± 10 | 178 ± 14,5 | 191 ± 16,2 | 163 ± 8,2 |
| Κρεατινίνη (mg/dl) | 1,1 ± 0,2 | 1,2 ± 0,3 | 1,9 ± 0,4 | 1,1 ± 0,3 |
| Λευκοματινή ούρων 24ωρου (mg/24h) | 10 ± 2 | 150 ± 25 | 1165 ± 132 | 6 ± 1 |
| Κάθαρση Κρεατινίνης (ml/min/1.73 m ²) | 125 ± 18 | 123 ± 12 | 65 ± 14 | 135 ± 1 |
| Σιαλικό οξύ (mg/dl) | 70,61 ± 8 | 82,9 ± 13 | 79,41 ± 9,2 | 64 ± 10 |

φυσιολογική αποβολή λευκωματίνης στα ούρα (67,8% vs 23%, $p < 0,01$) και έναντι των μη διαβητικών ασθενών (67,8% vs 16,6%, $p < 0,01$). Όλες οι ομάδες των διαβητικών ασθενών (Ομάδες Α, Β, Γ) παρουσίαζαν υψηλότερα επίπεδα σιαλικού οξέος έναντι των μη διαβητικών (Ομάδα Δ) ($70,61 \pm 8$ mg/dl vs 64 ± 10 mg/dl, $p < 0,05$, $82,9 \pm 13$ mg/dl vs 64 ± 10 mg/dl, $p < 0,001$, $79,41 \pm 9,2$ mg/dl vs 64 ± 10 mg/dl, $p < 0,001$). Επίσης οι διαβητικοί ασθενείς με μικρο- και λευκωματινουρία είχαν υψηλότερα επίπεδα σιαλικού οξέος έναντι των διαβητικών με φυσιο-

λογική αποβολή λευκωματίνης ($82,9 \pm 13$ mg/dl vs $70,61 \pm 8$ mg/dl, $p < 0,01$ και $79,41 \pm 9,2$ mg/dl vs $70,61 \pm 8$ mg/dl, $p < 0,05$). Τέλος δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τα επίπεδα σιαλικού οξέος μεταξύ των διαβητικών ασθενών με μικρο- και λευκωματινουρία.

Κατά τη συσχέτιση των επιπέδων πλάσματος του σιαλικού οξέος με τις υπόλοιπες παραμέτρους (Πίν. 4) διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τα επίπεδα τριγλυκεριδίων σε όλες τις ομάδες (Ομάδα Α: $r = 0,48$, $p = 0,02$, Ομά-

Πίνακας 3. Συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων

| Παράμετρος | A vs B | p | A vs Γ | p | B vs Γ | p |
|---|---------------|-------|----------------|--------|----------------|-------|
| Ηλικία (έτη) | 61,6 vs 69,1 | ns | 61,6 vs 65,4 | ns | 61,9 vs 64,5 | ns |
| Διάρκεια (έτη) | 12,3 vs 12,1 | ns | 12,3 vs 12,86 | ns | 12,1 vs 12,86 | ns |
| BMI (Kg/m ²) | 28,5 vs 29,12 | ns | 28,5 vs 30,06 | <0,01 | 29,12 vs 30,06 | ns |
| Κάπνισμα | 31% vs 33% | ns | 31% vs 35% | ns | 33% vs 35% | ns |
| A1c (%) | 9,1 vs 9,5 | ns | 9,1 vs 9,4 | ns | 9,5 vs 9,4 | ns |
| Συστ. ΑΠ (mmHg) | 131 vs 137 | ns | 131 vs 143 | <0,01 | 137 vs 143 | ns |
| Διαστ. ΑΠ (mmHg) | 85 vs 90 | <0,05 | 85 vs 97 | <0,01 | 90 vs 97 | <0,05 |
| Ολ. Χοληστερόλη (mg/dl) | 220 vs 235 | <0,01 | 220 vs 247 | < 0,01 | 235 vs 247 | <0,05 |
| Τριγλυκερίδια (mg/dl) | 160 vs 178 | <0,01 | 160 vs 191 | <0,01 | 178 vs 191 | <0,01 |
| Κρεατινίνη (mg/dl) | 1.1 vs 1.2 | ns | 1.1 vs 1.9 | <0,01 | 1.1 vs 1.9 | <0,01 |
| Λεύκωμα ούρων 24ώρου (mg/24h) | 10 vs 150 | <0,01 | 10 vs 1165 | <0,01 | 150 vs 1165 | <0,01 |
| Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min/1,73 m ²) | 125 vs 123 | ns | 125 vs 65 | <0,01 | 123 vs 65 | <0,01 |
| Αμφιβληστροδοπάθεια | 7,6% vs 22,2% | ns | 7,6% vs 32,1% | ns | 22,2% vs 32,1% | ns |
| ΣΝ | 23% vs 38,8% | ns | 23% vs 67,8% | <0,01 | 38,8% vs 67,8% | ns |
| Σιαλικό Οξύ (mg/dl) | 70,61 vs 82,9 | <0,01 | 70,61 vs 79,41 | <0,05 | 82,9 vs 79,41 | ns |

Πίνακας 3 (συνέχεια)

| Παράμετρος | A vs Δ | p | B vs Δ | p | Γ vs Δ | p |
|---|---------------|-------|----------------|--------|----------------|--------|
| Ηλικία (έτη) | 61,6 vs 60,8 | ns | 61,9 vs 60,8 | ns | 64,5 vs 60,8 | ns |
| BMI (Kg/m ²) | 28,5 vs 29,01 | ns | 29,12 vs 29,01 | ns | 30,06 vs 29,01 | <0,05 |
| Κάπνισμα | 31% vs 33% | ns | 33% vs 33% | ns | 35% vs 33% | ns |
| Συστ. ΑΠ (mmHg) | 131 vs 133 | ns | 137 vs 133 | ns | 143 vs 133 | <0,01 |
| Διαστ. ΑΠ (mmHg) | 85 vs 88 | ns | 90 vs 88 | ns | 97 vs 88 | <0,01 |
| Ολ. Χοληστερόλη (mg/dl) | 220 vs 215 | ns | 235 vs 215 | < 0,01 | 247 vs 215 | <0,01 |
| Τριγλυκερίδια (mg/dl) | 160 vs 163 | ns | 178 vs 163 | <0,01 | 191 vs 163 | <0,01 |
| Κρεατινίνη (mg/dl) | 1,1 vs 1,1 | ns | 1,2 vs 1,1 | ns | 1,9 vs 1,1 | <0,01 |
| Λευκωμα ούρων 24ώρου (mg/24h) | 10 vs 6 | <0,05 | 150 vs 6 | <0,01 | 1165 vs 6 | <0,01 |
| Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min/1,73 m ²) | 125 vs 135 | <0,05 | 123 vs 135 | <0,01 | 65 vs 135 | <0,01 |
| ΣΝ | 23% vs 16,6% | ns | 38,8% vs 16,6% | ns | 67,8% vs 16,6% | <0,01 |
| Σιαλικό Οξύ (mg/dl) | 70,61 vs 64 | <0,05 | 82,9% vs 64 | <0,001 | 79,41 vs 64 | <0,001 |

Πίνακας 4. Συσχέτιση των επιπέδων πλάσματος σιαλικού οξέος με τις υπόλοιπες παραμέτρους

| Παράμετρος | Ομάδα Α | | Ομάδα Β | | Ομάδα Γ | |
|--------------------------|---------|------|---------|------|---------|------|
| | r | p | r | p | r | p |
| Ηλικία | 0,23 | 0,38 | 0,29 | 0,17 | 0,4 | 0,06 |
| BMI | 0,18 | 0,5 | 0,27 | 0,2 | 0,08 | 0,88 |
| Διάρκεια ΣΔ | -0,06 | 0,8 | 0,15 | 0,51 | 0,18 | 0,43 |
| A1c | -0,05 | 0,82 | 0,31 | 0,1 | 0,37 | 0,08 |
| ΣΑΠ | 0,1 | 0,61 | 0,27 | 0,2 | 0,18 | 0,46 |
| ΔΑΠ | -0,08 | 0,71 | 0,12 | 0,58 | 0,05 | 0,91 |
| Χοληστερόλη | 0,28 | 0,19 | 0,47 | 0,03 | 0,35 | 0,07 |
| Τριγλυκερίδια | 0,48 | 0,02 | 0,52 | 0,01 | 0,47 | 0,05 |
| Κρεατινίνη | -0,25 | 0,28 | 0,19 | 0,36 | 0,1 | 0,61 |
| Λευκωματινή ούρων 24ώρου | -0,15 | 0,5 | 0,3 | 0,1 | 0,36 | 0,08 |
| Κάθαρση κρεατινίνης | 0,1 | 0,61 | 0,26 | 0,18 | -0,41 | 0,05 |

δα Β: $r = 0,52$, $p: 0,01$, Ομάδα Γ: $r = 0,47$, $p < 0,05$) και στην ομάδα των διαβητικών ασθενών με μικρολευκωματινουρία διαπιστώθηκε συσχέτιση και με τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης ($r = 0,47$, $p: 0,03$). Τέλος διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα σιαλικού οξέος παρουσιάζουν αρνητική συσχέτιση με την κάθαρση κρεατινίνης στους διαβητικούς ασθενείς με λευκωματινουρία ($r = -0,41$, $p < 0,05$). Δεν διαπιστώθηκαν συσχετίσεις στατιστικά σημαντικές μεταξύ των επιπέδων πλάσματος σιαλικού οξέος και των υπολοίπων παραμέτρων.

Συζήτηση

Από την παρούσα μελέτη φαίνεται ότι η συγκέντρωση του σιαλικού οξέος είναι αυξημένη στους διαβητικούς σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό και ιδιαίτερα στους διαβητικούς ασθενείς με μικρο- και λευκωματινουρία. Είναι σαφώς τεκμηριωμένο ότι η μικρολευκωματινουρία είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο τόσο σε διαβητικούς όσο και σε μη διαβητικούς ασθενείς⁸⁻¹⁰. Οι παρατηρήσεις αυτές είναι σημαντικές υπό το φως τελευταίων μελετών που αναφέρουν ότι η αυξημένη συγκέντρωση σιαλικού οξέος πλάσματος είναι ισχυρός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα στο γενικό πληθυσμό, ανεξάρτητα από το BMI, την αρτηριακή υπέρταση και τα επίπεδα χοληστερόλης¹¹. Στη μελέτη μας δεν διαπιστώθηκε ανεξάρτητη συσχέτιση των επιπέδων πλάσματος σιαλικού οξέος με τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση, παρόλο που τα επίπεδα των λιπιδίων και η αρτηριακή πίεση ήταν υψηλότερα στους διαβητικούς με μικρο- και λευκωματινουρία. Ο μηχανισμός συμμετοχής του σιαλικού οξέος σαν παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου σε διαβητικούς ασθενείς δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Η ενδοκυττάρια συγκέντρωση του σιαλικού οξέος φαίνεται ότι ευρίσκεται σε μια ισορροπία με την εξωκυττάρια συγκέντρωση αυτού, που πιθανόν διαταράσσεται κατά την αγγειακή βλάβη, οπότε δομικές γλυκοπρωτεΐνες συρρέουν στην κυκλοφορία. Είναι γνωστό ότι το σιαλικό οξύ είναι συστατικό των γλυκοπρωτεϊνών, όπως αυτών της οξειάς φάσεως, που βρίσκονται αυξημένες στους διαβητικούς και ιδιαίτερα στους ασθενείς με μικροαγγειοπαθητικές επιλοκές. Ο Stuart και συν.¹² ισχυρίζονται ότι η αθηροσκλήρωση συνοδεύεται από ένα «σύνδρομο αιματολογικού stress» (Hematological Stress Syndrome),

το οποίο χαρακτηρίζεται από αύξηση των πρωτεϊνών οξειάς φάσης, αύξηση του αριθμού και της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και άλλες αιματολογικές ανωμαλίες. Με άλλα λόγια η αύξηση των πρωτεϊνών οξειάς φάσης μπορεί να είναι μια φυσιολογική απάντηση, που σκοπό έχει να περιορίσει την αγγειακή δυσλειτουργία. Η α_1 -όξινη γλυκοπρωτεΐνη, η οποία είναι η πλέον πλούσια σε σιαλικό οξύ πρωτεΐνη οξειάς φάσεως παίζει σημαντικό ρόλο στην ελάττωση της τριχοειδικής διαπερατότητας από μακρομοριακές ουσίες όπως η αλβουμίνη. Η δράση των κυτοκινών, (όπως η ιντερλευκίνη 1 και 6), στην ενίσχυση της ηπατικής παραγωγής πρωτεϊνών οξειάς φάσης και στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης¹³, αποτελεί ένα πιθανό μηχανισμό ο οποίος συνδέει το σιαλικό οξύ, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την αγγειοπάθεια. Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι ο TGF- β μια κυτοκίνη η οποία ρυθμίζει την σύνθεση των πρωτεϊνών οξειάς φάσεως, είναι αυξημένος στα αγγειώδη σπειράματα νεφρών διαβητικών ασθενών¹⁴. Μια σημαντική λειτουργία του TGF- β είναι να προάγει τη συσσώρευση εξωκυττάριας θεμέλιου ουσίας και με αυτόν τον μηχανισμό να εμπλέκεται στην συσσώρευση μεσάγγειου θεμέλιου ουσίας, η οποία είναι χαρακτηριστική της διαβητικής νεφροπάθειας. Η αυξημένη συγκέντρωση των πρωτεϊνών οξειάς φάσεως και του σιαλικού οξέος στα σπειράματα των διαβητικών με νεφροπάθεια ενδεχομένως προκύπτει λόγω της αυξημένης συγκέντρωσης σιαλικού οξέος και ίσως να είναι αυτός ο παράγοντας που επιδεινώνει την νεφροπάθεια.

Άρα, πολλοί παράγοντες μπορεί να συμβάλλουν στην αύξηση των επιπέδων σιαλικού οξέος σε διαβητικούς ασθενείς με μικρο- και λευκωματινουρία. Τα αυξημένα επίπεδα μπορεί να αντανακλούν γενικευμένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μακροαγγειοπαθία, είτε δια της απώλειας του σιαλικού οξέος των γλυκοπρωτεϊνών των αγγειακών κυττάρων στην αιματική κυκλοφορία, είτε της επαγόμενης δια των κυτοκινών αντίδρασης οξειάς φάσεως. Πάντως χρειάζονται περισσότερες μελέτες τόσο για να επιβεβαιωθεί ότι το σιαλικό οξύ σχετίζεται με τα καρδιαγγειακά νοσήματα στο σακχαρώδη διαβήτη, όσο και για να διερευνηθούν οι μηχανισμοί αύξησής του.

Συμπέρασμα

Το σιαλικό οξύ ανιχνεύεται σε υψηλά επίπεδα σε διαβητικούς ασθενείς με μικρο- και λευκω-

ματινουρία. Τα επίπεδα του σιαλικού οξέος στα διάφορα στάδια της διαβητικής νεφροπάθειας είναι δείκτης της νεφρικής δυσλειτουργίας και της μεταβολικής ρύθμισης.

Summary

Melidonis A, Tournis S, Hrakleioti S, Hrakleionou S. Relation between sialic acid and diabetic nephropathy in type II diabetes mellitus. Hellen Diabetol Chron 1998; 2: 148-155.

Sialic acid is an acetylated product of neuraminic acid, important in a series of biological functions. In our study we examine the relation between sialic acid and nephropathy in type II diabetic patients. We studied 90 subjects, 41 male and 49 female, which according to the presence or not of type II DM and the degree of albuminuria were separated in four groups: Group A: 26 patients with DM and no albuminuria, Group B: 18 patients with DM and microalbuminuria, Group C: 28 patients with DM and albuminuria and Group D: 18 subjects as control group. We assessed the BMI, lipidemic profile, creatinine clearance, sialic acid, the presence of CAD and diabetic retinopathy, to all the subjects in the study. We found that diabetic patients have higher levels of sialic acid in comparison with the control group (70.61 ± 8 vs 64 ± 10 , $p < 0.05$, 82.9 ± 13 vs 64 ± 10 , $p < 0.001$, 79.41 ± 9.2 vs 64 ± 10 , $p < 0.001$). Between diabetics, patients with signs of nephropathy (Group B & C) have higher levels of sialic acid in comparison with diabetics with no signs of nephropathy (group A) (82.9 ± 13 vs 70.61 ± 8 , $p < 0.01$ και 79.41 ± 9.2 vs 70.61 ± 8 , $p < 0.05$). Finally sialic acid has strong negative correlation with creatinine clearance in diabetic patients with albuminuria ($r = -0.41$, $p < 0.05$). In conclusion, sialic acid, in the different stages of diabetic nephropathy, is a marker of renal dysfunction.

Λέξεις κλειδιά:

Σιαλικό οξύ, Μικρολευκωματινουρία, Διαβητική νεφροπάθεια, Μη Ινσουλινοεξαρτώμενος Σακχαρώδης Διαβήτης

Βιβλιογραφία

1. Schauer R. Sialic acids. Trends Biochem 1985; 7: 357-360.
2. Blau EB, Haas JE. Glomerular sialic acid and proteinuria in human renal disease. Lab Invest 1973; 28: 477-481.
3. Salhanide AI, Amatruda JM. Role of sialic acid in insulin activity and the insulin resistance of diabetic mellitus. Am J Physiol 1988; 255: E173-E179.
4. Taniuchi K, Migamoto Y, Doi K, Tanaka T, Baba S. Plasma acute phase proteins and increased platelet sialic acid in diabetic patients. Kobe J Med Sci 1984; 30: 7-16.
5. Schwick HF, Haupt H. Properties of acute phase proteins of human plasma. Behring Ins N:H. 1986; 80: 1-10.
6. Schmid K, Burke JF, Debray-Sachs M, Tokita K. Sialic acid - deficient α_1 -acid glycoprotein produced in certain pathological states. Nature 1964; 204: 75-76.
7. Crook MA, Mrcp JY, Mrcp KE, Viberti GK, Morocutti A, Pickup JC. Serum sialic acid, a risk factor for cardiovascular disease, is increased in IDDM patients with microalbuminuria and clinical proteinuria. Diab Care 1994; 17: 305-309.
8. Messent J, Elliot TG, Jarrett RJ, Hill RD, Keen H, Viberti GK. The prognostic significance of microalbuminuria in type IDDM: a 25-year follow-up study. Kidney Int 1992; 41: 936-939.
9. Mattock MB, Morrish NJ, Viberti GK, Keen H, Fitzgerald AP, Jackson G. Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. Diabetes 1992; 41: 736-741.
10. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. Islington diabetes survey. Lancet 1988; 11: 530-533.
11. Lindberg G, Rastam S, Gallberg B, Eklund GA. Serum sialic acid concentration predicts both coronary heart disease and stroke mortality: multivariate analysis including 54385 men and women during 20.5 years follow-up. Int J Epidemiol 1992; 21: 253-257.
12. Stuart J, George AG, Davies AJ, Auckland A, Hurlow RA. Haematological stress syndrome in atherosclerosis. J Clin Pathol 1981; 34: 464-467.
13. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature 1993; 362: 801-809.
14. Yamamoto T, Nahamara T, Noble NA. Expression of transforming growth factor β is elevated in human and experimental diabetic nephropathy. Proc Nat Acad Sci USA 1993; 90: 1814-1818.

Key words:

Sialic acid, Microalbuminuria, Diabetic nephropathy, NIDDM