

Επίπεδα σιαλικού οξέος πλάσματος (ΣΟ), μικρο- και μακροαγγειοπάθεια σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 αναφορά στα ευρήματα της Eurodiab complications study

Ν. Παπάζογλου
Γ. Σκαραγκάς
Χ. Μανές
Σ. Γκουτκίδου
Γ. Τζατζάγου
Κ. Κούτσιου

Περίληψη

Σκοπός: Η μελέτη συσχέτισης των επιπέδων ΣΟ του πλάσματος, ενός δείκτη αντίδρασης οξείας φάσεως με την παρουσία διαβητικής μικρο- και μακροαγγειοπάθειας σε διαβητικούς τύπου 1 και αναφορά στα ευρήματα της Ευρώπης στα πλαίσια της Eurodiab Complications Study. **Υλικό – Μέθοδοι:** Μετρήθηκαν τα επίπεδα του ΣΟ σε 34 διαβητικούς τύπου 1 (ενζυματική μέθοδος, Boehringer Mannheim, Lewes, Sussex, U.K.) και έγινε συσχέτιση με τα ευρήματα διαβητικής νεφροπάθειας, αμφιβληστροειδοπάθειας, νευροπάθειας και στεφανιαίας αγγειοπάθειας στα πλαίσια της Eurodiab IDDM Complications Study. **Αποτελέσματα:** Η μέση τιμή του ΣΟ (mmol/l) ήταν 1.76 ± 0.23 για το σύνολο των διαβητικών, 1.52 ± 0.32 για τους άνδρες και 1.96 ± 0.18 για τις γυναίκες. Υπάρχει διαφορά ανάμεσα στους άνδρες και τις γυναίκες. Δεν φαίνεται όμως να υπάρχει συσχέτιση των επιπέδων του σιαλικού οξέος τόσο με την διαβητική αγγειοπάθεια (μικρο- και μακροαγγειοπάθεια), σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της Ευρωπαϊκής μελέτης όπου βρέθηκε μία σημαντική τάση αύξησης σε σχέση με την διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (στους άνδρες), την απέκκριση λευκωματίνης σε άνδρες και γυναίκες και την κρεατινίνη του ορού και την διαβητική νευροπάθεια στους άνδρες. **Συμπεράσματα:** Στην δική μας μελέτη δεν βρέθηκε συσχέτιση των επιπέδων του ΣΟ, πιθανώς λόγω μικρού δείγματος σε αντίθεση με την συνολική Ευρωπαϊκή μελέτη όπου διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα του ΣΟ στο πλάσμα σχετίζονται έντονα με την παρουσία μικροαγγειακών επιπλοκών στους διαβητικούς τύπου 1 ειδικά με την αμφιβληστροειδοπάθεια και νεφροπάθεια.

Εισαγωγή

Τα επίπεδα του σιαλικού οξέος (N-ακετυλονευραμινικό οξύ) στον ορό ή το πλάσμα αποτελούν ένα δείκτη της αντίδρασης οξείας φάσεως αφού πολλές πρωτεΐνες οξείας φάσεως όπως π.χ. η α_1 -όξινη γλυκοπρωτεΐνη, το ινωδογόνο και η απτοσφαιρίνη είναι γλυκοπρωτεΐνες οι οποίες περιέχουν ΣΟ ως τελικό σάκχαρο της ολιγοσακχαριδικής αλυσίδας¹. Στον γενικό πληθυσμό αυξημένα επίπεδα ΣΟ αποτελούν ισχυρό προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακής θνησιμότητας². Στους διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 η συγγέντρωση του κυκλοφορούμενου ΣΟ είναι αυξημένη σε σχέση με μη διαβητικά άτομα³, ειδικά σε εκείνα με μεταβολικό σύν-

Β' Παθολογική Κλινική και Διαβητολογικό Κέντρο
Γ.Π.Ν. «ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ»
Θεσσαλονίκης

δρομο⁴. Αυτό οδήγησε στην υπόθεση ότι κάποια κυτταροκίνη η οποία προκαλεί την αντίδραση οξειδίας φάσεως είναι αναπόσπαστο τμήμα στην παθοφυσιολογία αυτού του τύπου του διαβήτη^{4,5}.

Όσον αφορά στον διαβήτη τύπου 1 η συγκέντρωση του ΣΟ δεν είναι αυξημένη σε άτομα χωρίς επιπλοκές σε σχέση με μη διαβητικά άτομα³. Σε λίγες όμως μελέτες με διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 βρέθηκε ότι η συγκέντρωση του ΣΟ αυξάνεται προοδευτικά με την εμφάνιση μικρολευκωματινουρίας και κλινικής πρωτεϊνουρίας^{6,7}. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι η συγκέντρωση του ΣΟ μπορεί να είναι ένας χρήσιμος δείκτης των επιπλοκών του ΣΔ, χωρίς όμως να υπάρχουν μεγάλης κλίμακας μελέτες οι οποίες να εξετάζουν την συσχέτιση του ΣΟ και των επιπλοκών στον ΣΔ τύπου 1.

Στη μελέτη αυτή εξετάστηκε η υπόθεση ότι τα αυξημένα επίπεδα του ΣΟ έχουν σχέση με αυξημένη επίπτωση μικρο- και/ή μακροαγγειοπάθειας σε διαβητικούς τύπου 1. Στη μελέτη συμμετείχε και το δικό μας διαβητολογικό κέντρο με διαβητικούς τύπου 1 για τους οποίους θα γίνει ιδιαίτερη αναφορά.

Υλικό-Μέθοδοι

Η Eurodiab Complications Study μία διατηρηματική (cross-sectional) πολυκεντρική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 3.250 διαβητικοί τύπου 1 από τα οποία 51% ήταν άνδρες από 31 κέντρα 16 χωρών της Ευρώπης. Το πλήρες πρωτόκολλο είναι γνωστό από άλλες εργασίες⁸. Συμμετείχαν στην εργασία 1369 διαβητικοί τύπου 1 εκ των οποίων 34 ασθενείς (16 άνδρες και 18 γυναίκες) από το δικό μας διαβητολογικό κέντρο. Τα κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των ατόμων φαίνονται στον πίνακα 1.

Τα επίπεδα του ΣΟ του πλάσματος μετρήθηκαν με ενζυματική μέθοδο (Boehringer Mannheim, Lewes, Sussex, U.K.) σε κεντρικό εργαστήριο του Λονδίνου. Τα επίπεδα της λευκωματινουρίας (AER) προσδιορίστηκαν με μέθοδο ανοσοενελομετρίας, η HbA_{1c} με ανοσοενζυμική μέθοδο με τη χρήση μονοκλωνικού αντισώματος αντι-HbA_{1c} (Dako, Ely, U.K.). Για την στατιστική μελέτη χρησιμοποιήθηκαν το t-Student test για συνεχείς μεταβλητές και η δοκιμασία χ^2 για ομαδοποιημένες μεταβλητές. Για να εκτιμηθεί αν το ΣΟ αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εφαρμόστηκε η γραμμική παλινδρόμηση.

Πίνακας 1. Κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά ασθενών

	Άνδρες	Γυναίκες
Ηλικία (έτη)	32,5±10,1	33,3±10,5
Διάρκεια ΣΔ (έτη)	15,0±9,5	16,0±9,2
BMI(Kg/m ²)	23,5±2,7	23,7±3,4
HbA _{1c} (%)	6,7±1,9	6,8±1,9
Συστολική ΑΠ(mmHg)	124,2±17,6	119,8±19,0
Διαστολική ΑΠ(mmHg)	76,7±11,7	73,9±11,4
Ολική χοληστερόλη (mmol/l)	5,2±1,2	5,4±1,1
HDL-χοληστερόλη (mmol/l)	1,4±0,4	1,6±0,4
Τριγλυκερίδια(mmol/l)	1,1 (0,22-12,64)	1,0 (0,38-6,58)
Κρεατινίνη(μmol/l)	69,7 (6-451)	62,6 (15,5-496)

Αποτελέσματα

Τα επίπεδα του ΣΟ ήταν υψηλότερα στις γυναίκες με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 ($p<0.001$). Ο πίνακας 2 δείχνει την σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του ΣΟ και των παραγόντων κινδύνου για τις επιπλοκές του ΣΔ. Το ΣΟ εμφάνιζε μεγάλη συσχέτιση με τη διάρκεια της νόσου ($p<0.001$), και την HbA_{1c} ($p<0.001$). Μετά την προσαρμογή για την διάρκεια της νόσου και την HbA_{1c} το ΣΟ είχε μεγάλη συσχέτιση με τα τριγλυκερίδια του πλάσματος και την χοληστερόλη, τον δείκτη μέσης-ισχύων (waist-to hip ratio, WHR), την έλλειψη άσκησης (στις γυναίκες), το κάπνισμα και την υπέρταση (στους άνδρες). Μετά τη προσαρμογή για την διάρκεια του διαβήτη και την HbA_{1c} το ΣΟ φαίνεται να είναι σημαντικά υψηλότερο στους άνδρες με αμφιβληστροειδοπάθεια, και στα δύο φύλα με μακρολευκωματινουρία σε σύγκριση με αυτούς με μικρολευκωματινουρία και υψηλότερο σε εκείνους με υψηλά επίπεδα κρεατινίνης. Το ΣΟ ήταν υψηλότερο στις γυναίκες με νευροπάθεια, ενώ δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση του ΣΟ με την καρδιαγγειακή νόσο και στα δύο φύλα.

Στα δικά μας περιστατικά η μέση τιμή του ΣΟ (mmol/l) ήταν 1,76±0,23 για το σύνολο των δια-

Πίνακας 2. Επίπεδα ΣΟ και παράγοντες κινδύνου

	Άνδρες	Γυναίκες
ΣΟ (mmol/l)	1,9±0,39	2,02±0,38
Υπέρταση (%)	17	14
Κάπνισμα (%)	35	27
ΔΑ(%)	54	52
ΔNE (%)	22	19
Μικρολευκωματινουρία (%)	30	24
Μακρολευκωματινουρία (%)	11	11

βητικών ($1,52 \pm 0,32$ για τους άνδρες και $1,96 \pm 0,18$ για τις γυναίκες). Υπάρχει μία υπερχογή στα επίπεδα των γυναικών, γεγονός που συμβαίνει και στο σύνολο των διαβητικών της Ευρωπαϊκής μελέτης. Δεν φαίνεται όμως να υπάρχει συσχέτιση των επιπέδων του ΣΟ με την διαβητική μικρο- και μακροαγγειοπάθεια προφανώς λόγω του μικρού δείγματος των ασθενών.

Συζήτηση

Για την Ευρωπαϊκή μελέτη το κύριο εύρημα ήταν τα υψηλά επίπεδα ΣΟ τα οποία σχετιζόνταν με την παρουσία μικροαγγειοπάθειας. Όπως επίσης και ο συσχετισμός του ΣΟ με αρκετούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη μικρο- και μακροαγγειοπάθειας (π.χ. τη διάρκεια της νόσου, τα επίπεδα της HbA_{1c} , την υπερλιπιδαιμία, την υπέρταση, τον δείκτη WHR και την έλλειψη φυσικής άσκησης). Όπως ελέγχθη στην εισαγωγή, το ΣΟ είναι ένας δείκτης της απάντησης οξείας φάσεως^{1,4} ο οποίος παράγεται από το ήπαρ μετά από διέγερση από τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως την ιντερλευκίνη-1, την ιντερλευκίνη-6 και τον παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF)^{9,10}. Η ερμηνεία λοιπόν των ευρημάτων της Ευρωπαϊκής μελέτης από μόνα τους είτε σε συνδυασμό μπορεί να δοθεί από τα παρακάτω: 1) η ιστική βλάβη που προκαλείται από τις αγγειακές επιπλοκές του ΣΔ διεγείρει την τοπική παραγωγή κυτταροκινών από τα κύτταρα τα οποία εμπλέκονται στην παθογένεια των επιπλοκών όπως τα ενδοθηλιακά και τα μακροφάγα, τα οποία ως γνωστόν αποτελούν τις κύριες πηγές για την παραγωγή αυτών των κυτταροκινών¹⁰, με αποτέλεσμα να προκαλείται μία απάντηση οξείας φάσεως. 2) η διαβητική διαδικασία διεγείρει την παραγωγή κυτταροκινών μέσω κυττάρων του σώματος και οι κυτταροκίνες με την σειρά τους να παίζουν άμεσο ρόλο στην πρόκληση των αγγειακών επιπλοκών. Το τελευταίο υποστηρίζεται π.χ. από το γεγονός ότι οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες προκαλούν δυσλειτουργία του ενδοθηλίου με αύξηση της τριχοειδικής διαβατότητας προάγοντας προθρομβωτικές ιδιότητες και προκαλώντας στράτευση λευκοκυττάρων με σύνθεση συγκολλητικών μορίων και χημειοτακτικών παραγόντων^{11,12} παίζοντας κάποιο ρόλο στη μακροαγγειοπάθεια και την προαγωγή της δυσλιπιδαιμίας¹³. Η αντίληψη ότι η μικρολευκωματινουρία είναι ένας μη ειδικός δείκτης της φλεγμονής στο γενικό πληθυσμό¹⁴ μάλλον υποδηλώνει ότι η κυτταροκιναιμία από μία ποικιλία παραγόντων ο-

δηγεί σε μικροαγγειακές διαταραχές. Η ανάγκη για πρώιμους προγνωστικούς δείκτες των διαβητικών επιπλοκών έχει μελετηθεί πρόσφατα¹⁵. Μερικοί ασθενείς με μικρολευκωματινουρία π.χ. έχουν πράγματι προχωρημένες δομικές μεταβολές και η μικρολευκωματινουρία μπορεί εδώ να είναι ένας δείκτης μικροαγγειακής βλάβης που ήδη υπάρχει. Εάν τα επίπεδα του ΣΟ αυξάνουν πριν από την μικροαγγειακή βλάβη¹⁶ αυτό θα μπορούσε να είναι ένα σημείο διαδικασίας της αγγειοπάθειας όπως η υπερκυτταροκιναιμία η οποία προκαλεί ή δραστηκώς αυξάνει τον κίνδυνο για αγγειοπάθεια.

Το ΣΟ είναι μία συνδεδεμένη πρωτεΐνη με τις πρωτεΐνες οξείας φάσεως, με αμελητέες ποσότητες ελεύθερου ΣΟ στην κυκλοφορία είτε των μη διαβητικών είτε των διαβητικών ατόμων¹⁷. Φαίνεται λοιπόν απίθανο τα αυξημένα επίπεδα του ΣΟ να είναι αποτέλεσμα της απόσπασης ΣΟ από τα κυτταρικά συστατικά και από τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια. Υπάρχει όμως απόδειξη ότι το ΣΟ μειώνεται στο αγγειακό ενδοθήλιο επί αθηρωματώσεως¹⁸ στις LDL¹⁹ και στα ερυθροκύτταρα²⁰ στους διαβητικούς ασθενείς γεγονός που μπορεί να έχει παθοφυσιολογική σημασία στην προαγωγή της αγγειακής νόσου.

Τα ευρήματα ότι τα επίπεδα του ΣΟ ήταν υψηλότερα στις γυναίκες από ότι στους άνδρες υποδηλώνουν μία διαφορά στο φύλο η οποία είχε προηγουμένως βρεθεί στον ΣΔ τύπου 2²¹. Στους μη διαβητικούς δεν υπάρχει αυτή η διαφορά των φύλων²². Η σημασία αυτής της διαφοράς δεν είναι διευκρινισμένη αλλά μία υπόθεση είναι ότι μία μεγαλύτερη απάντηση οξείας φάσεως στις γυναίκες με ΣΔ μπορεί να αντανάκλα το γεγονός ότι οι γυναίκες χάνουν την προστασία για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου σε αντίθεση με τις μη διαβητικές γυναίκες²³. Για αρκετές επιπλοκές η σχέση με τα αυξημένα επίπεδα ΣΟ ήταν σημαντική για τους άνδρες αλλά όχι για τις γυναίκες (αμφιβληστροειδοπάθεια, νευροπάθεια, υπέρταση). Σε προηγούμενη μελέτη με διαβητικούς τύπου 2 βρέθηκε ότι τα επίπεδα του ΣΟ σχετιζόνταν με την καρδιαγγειακή νόσο στους άνδρες αλλά όχι στις γυναίκες²⁴. Τα υψηλότερα επίπεδα ΣΟ στις γυναίκες προφανώς δείχνουν μία σχέση με τις επιπλοκές όχι όμως σημαντικά στατιστικά.

Συμπερασματικά βρέθηκε μία σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του ΣΟ και της παρουσίας μικροαγγειακής βλάβης στους διαβητικούς τύπου 1. Θα ήταν ενδιαφέρον να μελετηθεί σχέση ανάμεσα στο ΣΟ και/ή με άλλους δείκτες και μεσολαβητές της απάντησης οξείας φάσεως

και η ανάπτυξη ή η πρόοδος της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας.

Summary

Papazoglou N, Skaragkas G, Manes C, Goutkidou S, Tzatzagou G, Koutsiou K. Plasma sialic acid concentration and microvascular and macrovascular complications in diabetes type 1. *Hell Diabetol Chron* 2002; 1: 55-58.

We investigated the relationship between plasma sialic acid concentration and the presence of diabetic micro- and macrovascular complications in 34 patients with type 1 diabetes mellitus. The plasma sialic acid concentration was 1.76 ± 0.23 (mmol/l) (1.52 ± 0.32 in men and 1.96 ± 0.18 in women). There is a difference between men and women, but there is not a relationship between plasma sialic acid concentrations and the presence of micro- and macrovascular complications. Indeed in Eurodiab IDDM Complications Study there was a significantly trend of correlations of plasma sialic acid with severity of retinopathy ($p < 0.001$ in men) with the degree of urinary albumin excretion ($p < 0.001$ in men and $p < 0.01$ in women), with plasma creatinine concentrations and with the presence of diabetic neuropathy in men. In conclusion in our study there was no correlation between plasma sialic acid concentration and micro- and macrovascular complications probably because the number of patients was small. In the Eurodiab Complications study the elevated plasma sialic acid concentration is strongly related to the presence of microvascular complications, especially retinopathy and nephropathy.

Βιβλιογραφία

1. Taniuchi K, Chifa K, Hayashi N, et al. A new enzymatic method for the determination of sialic acid and its application as a marker of acute phase reactants. *Kobe J Med Sci* 1981; 27: 91-102.
2. Lindberg G, Eklund G, Gullberg B, et al. Serum sialic acid concentration and cardiovascular mortality. *BMJ* 1991; 302: 143-6.
3. Crook MA, Tutt P, Pickup JC, et al. Serum sialic acid and acute phase proteins in type 1 diabetes. *Clin Chim Acta* 1993; 219: 131-8.
4. Pickup JC, Mattock MB, Chusney FD, et al. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997; 40: 1286-92.
5. Pickup JC, Crook MA. Is type 2 diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998; 41: 1241-8.
6. Crook M, Earle K, Morocutti A, et al. Serum sialic acid a risk factor for cardiovascular disease, is increased in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria and clinical proteinuria. *Diabetes Care* 1994; 17: 305-10.
7. Yokoyama H, Jensen JS, Jensen T et al. Serum sialic acid concentration is elevated in IDDM especially in early diabetic nephropathy. *J Intern Med* 1995; 237: 519-23.
8. The EURODIAB IDDM Study Group: Microvascular and acute complications in IDDM patients: The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994; 37: 278-85.
9. Kushner I. Regulation of the acute phase response by cytokines. *Percept Biol Med* 1993; 36: 611-22.
10. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994; 15: 74-80.
11. Mantovani A, Bussolino F, Dejana E. Cytokine regulation of endothelial cell function. *FASEB J* 1992; 6: 2591-9.
12. Mantovani A, Bussolino F. Cytokine regulation of endothelial cell function: from molecular level to the bedside. *Immunol Today*. 1997; 18: 231-40.
13. Felngold KR, Grunfeld C. Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. *Diabetes* 1992; 41: 97-101 (suppl. 2)
14. Evans G, Greaves I. Microalbuminuria as predictor of outcome. *BMJ* 1999; 318: 207-8.
15. Caramori ML, Fioretto P, Matter M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes* 2000; 49: 1399-408.
16. Yokoyama H, Jensen JS, Myrup B, et al. Raised serum sialic acid concentration precedes onset of microalbuminuria in IDDM. *Diabetes Care* 1996; 19: 435-40.
17. Carter A, Martin NH. Serum sialic acid in health and disease. *J Clin Pathol* 1962; 15: 69-72.
18. Gorog P, Born GV. Uneven distribution of sialic acids on luminal side of aortic endothelium. *Br J Exp Pathol* 1983; 64: 418-24.
19. Sobenin IA, Tertov VV, Oreekhov AN. Characterisation of chemical composition of native and modified low density lipoprotein occurring in the blood of diabetic patients. *Int Angiol* 1994; 13: 78-83.
20. Rogers ME, Williams DT, Nithihyananthar R, et al. Decrease in erythrocyte glycophorin sialic acid content is associated with increased erythrocyte aggregation in human diabetes. *Clin Sci* 1992; 82: 309-13.
21. Pickup JC, Roberts GA, Kebely AM, et al. Higher serum sialic acid in women than men with NIDDM: possible relevance to increased cardiovascular risk in NIDDM women. *Diabetes Care* 1997; 20: 1496 (letter).
22. Hangloo VK, Kaul I, Zangar HU. Serum sialic acid levels in healthy individuals. *Postgrad Med* 1900; 36: 140-2.
23. Donahue RP, Orchard TJ. Diabetes mellitus and macrovascular complications: an epidemiological perspective. *Diabetes Care* 1992; 15: 1141-55.
24. Pickup JC, Mattock MB, Crook MA, et al. Serum sialic acid concentration in NIDDM. *Diabetes Care* 1995; 18: 1100-3.

Key words:

Sialic acid
Microangiopathy

Λέξεις κλειδιά:

Σιαλικό οξύ
Μικροαγγειοπάθεια