

Πρωτότυπες εργασίες

Αποβολή λευκωματίνης στα ούρα διαβητικών ασθενών τύπου 1 με διάρκεια νόσου μικρότερη (ή ίση) των 5 ετών

Περίληψη

Ν. Παπάζογλου
Χ. Μανές
Ε. Παπαδέλη
Δ. Καραγιάννη
Σ. Γκουτκίδου
Γ. Σταγκίδης
Αικ. Σακαλλέρου
Δ. Κουγιουμτζόγλου

Παλαιότερες έρευνες θεωρούσαν σπάνια την εμφάνιση μικρολευκωματινουρίας σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και διάρκεια νόσου μικρότερη των 6 ετών. Η Eurodiab Complications Study έδειξε, πως αυξημένη αποβολή λευκωματίνης (AER 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$) εμφανίζεται σε 17,8% των ασθενών (διάρκεια ΣΔ ≤ 5 ετών). Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διαπίστωση της συχνότητας εμφάνισης αυξημένου AER του αντίστοιχου πληθυσμού στο Βορειοελλαδικό χώρο (όπου το Διαβητολογικό Κέντρο του Γ.Ν. «Άγιος Παύλος» είχε την ευθύνη διεξαγωγής της έρευνας). Συμμετείχαν 105 ασθενείς συνολικά εκ των οποίων οι 22 (άρ=11 - θήλεις=11) είχαν διάρκεια ΣΔ ≤ 5 ετών με μέση ηλικία $29 \pm 4,9$ έτη. Στην ομάδα των ασθενών αυτών μετρήθηκε η αποβολή λευκωματίνης σε 24ωρη συλλογή ούρων με ανοσοθολωσιμετρία, η Α.Π., η HbA_{1c}, τα λιπίδια του ορού και σημειώθηκε η ύπαρξη καπνίσματος (ή όχι). Αποτελέσματα: 7 ασθενείς - ομάδα Α - (31,8%) εμφάνιζαν AER 23-197 $\mu\text{g}/\text{min}$, ενώ 15 (ομάδα Β) είχαν AER 0-16 $\mu\text{g}/\text{min}$. Η ρύθμιση (HbA_{1c}) δεν διέφερε μεταξύ των δυο ομάδων. Παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο όπως το κάπνισμα, τα λιπίδια και η ΑΠ (συστολική-διαστολική) δεν διέφεραν επίσης μεταξύ των 2 ομάδων. Σύγκριση της ομάδας Α με την αντίστοιχη ομάδα του ευρωπαϊκού χώρου έδειξε πως στον ευρωπαϊκό χώρο υπήρχαν ψηλότερες τιμές χοληστερόλης ορού ($171,3 \pm 20,6$ προς $185,31 \pm 42,5$), ενώ αντίστοιχα η ρύθμιση ήταν πιο ικανοποιητική συγκριτικά με τους δικούς μας ασθενείς (HbA_{1c} $7,2 \pm 2,5$ προς $9,85 \pm 2,57$ $p < 0,05$). Συμπέρασμα: α) Η αυξημένη αποβολή λευκωματίνης στα ούρα διαβητικών τύπου 1 με μικρή διάρκεια νόσου είναι αρκετά συχνή. Η προγνωστική σημασία όμως του φαινομένου αυτού οφείλει να καθορισθεί σε προοπτικές μελέτες. β) Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου πρέπει να αναζητούνται σε ανάλογες περιστάσεις.

Διαβητολογικό Κέντρο
Α' Γεν. Νοσοκομείου
«ΑΓΙΟΣ ΠΑΥΛΟΣ»

Από την ανακάλυψη της ραδιοανοσολογικής μεθόδου για τον προσδιορισμό χαμηλών συγκεντρώσεων λευκωματίνης στα ούρα των διαβητικών ασθενών, πολλοί ερευνητές επικέντρωσαν το ενδιαφέρον στην πιθανή προγνωστική αξία της τις μικρολευ-

Το μαγνήσιο σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II: Μεταβολές με τη ρύθμιση του σακχάρου

Περίληψη

Μ. Μπουγουλιά
Η. Ευθυμίου
Θ. Τζιώτζας
Α. Παππά*
Γ. Καμπουράκης*
Γ. Κρασσάς

Παρουσιάζουμε τα ευρήματα της μελέτης μας που αφορούν τα επίπεδα του Mg του ορού σε 75 αρρυθμιστους διαβητικούς ασθενείς τύπου II. Φυσιολογικές τιμές Mg ορού διαπιστώθηκαν στο 80% των ασθενών (ομάδα Α), ενώ υπομαγνησαιμία στο 20% (ομάδα Β). Η μελέτη διήρκησε 3 μήνες και όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε στενή παρακολούθηση και ρύθμιση του σακχάρου. Δεν παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση των τιμών του Mg με τις τιμές του σακχάρου στις 2 ομάδες των ασθενών τόσο πριν όσο και μετά τη ρύθμιση του σακχάρου. Τα επίπεδα του Mg στην ομάδα Β δεν ομαλοποιήθηκαν παρά τη καλή ρύθμιση του σακχάρου αν και παρατηρήθηκε μικρή στατιστικά σημαντική αύξηση του Mg. Η αιτία της υπομαγνησαιμίας σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη.

Το μαγνήσιο είναι ένα ενδοκυττάριο ιόν που συμμετέχει στη καλή λειτουργία των κυττάρων. Ενεργοποιεί περισσότερα από 300 ένζυμα στον οργανισμό συμπεριλαμβανομένων και αυτών που ρυθμίζουν το μεταβολισμό των υδατανθράκων. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται χαμηλά επίπεδα Mg σε διαβητικούς ασθενείς που αποδίδονται είτε σε κακή ρύθμιση του σακχάρου είτε σε αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης^{1,2,3}. Οι χαμηλές τιμές του Mg μπορεί να συνδυάζονται με μη ειδικά συμπτώματα όπως κόπωση, καταβολή, λήθαργος, ευερεθιστότητα, παραισθησίες τα οποία όμως μπορεί να αποδοθούν και σε άλλες αιτίες².

Σκοπός της μελέτης μας είναι να προσδιορίσουμε τους ασθενείς με ΣΔ τύπου II που έχουν υπομαγνησαιμία και τις πιθανές μεταβολές του Mg με τη ρύθμιση του σακχάρου.

Ασθενείς και μέθοδοι

Μελετήσαμε 75 ασθενείς με αρρυθμιστο ΣΔ τύπου II, 56 γυναίκες, 19 άνδρες, ηλικίας $61,2 \pm 9,5$ χρ. (ΜΟ \pm SD), με διάρκεια νόσου $9,9 \pm 4,3$ χρ., και $HBA_{1C} 9 \pm 0,1\%$, που υποβλήθηκαν σε αγωγή με δίαιτα και υπογλυκαιμικά δισκία.

Από τους 75 ασθενείς, οι 15 είχαν χαμηλά επίπεδα Mg ($1,54 \pm 0,08$ mg/dl, φ.τ 1,7 - 2,8). Με βάση τη τιμή του Mg διακρίναμε 2 ομάδες ασθενών.

κωματινουργίας και στους 2 τύπους του Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ)¹. Διαπιστώθηκε λοιπόν από διάφορους ερευνητές ότι η παρουσία λευκωματινουργίας είναι προγνωστικός παράγων για την εμφάνιση έκδηλης νεφροπάθειας και συνδέεται με αυξημένη θνησιμότητα (λόγω κυρίως καρδιαγγειακών επεισοδίων) και στους 2 τύπους του ΣΔ^{2,3}.

Ο προσδιορισμός της συχνότητας εμφάνισης της επιπλοκής αυτής έχει ως εκ τούτου ξεχωριστή σημασία. Ειδικότερα, αναφορικά με τους τύπου I διαβητικούς ασθενείς, διαπιστώθηκε πως η επίπτωση της μικρολευκωματινουργίας (νέες περιπτώσεις ανά έτος) είναι ψηλότερη σε όσους έχουν διάρκεια νόσου 15-20 έτη^{4,5}. Οι αρχικές όμως επιδημιολογικές μελέτες θεωρούσαν σπάνια την εμφάνιση της μικρολευκωματινουργίας σε ασθενείς με διάρκεια νόσου κάτω των 5 ετών και αυτή η θέση έγινε αποδεκτή ευρύτερα, ώστε στη διακήρυξη του Αγίου Βικεντίου να υπάρχει η σύσταση ανίχνευσης της αποβολής λευκωματινής στα ούρα μόνο σε ασθενείς με διάρκεια νόσου άνω των 5 ετών^{6,7}.

Η μεγάλη επιδημιολογική μελέτη EURO-DIAB IDDM Complications Study (3250 ασθενείς) προσδιόρισε τον επιπολασμό της μικρολευκωματινουργίας σε 20% και έδειξε πως αυξημένη αποβολή λευκωματινής παρουσιάζεται και σε ασθενείς με διάρκεια ΣΔ ίση ή μικρότερη των 5 ετών.

Στην παρούσα μελέτη αναφέρονται τα αποτελέσματα της αντίστοιχης έρευνας αναφορικά με τους τύπου I ασθενείς στο Βορειοελλαδικό χώρο και εξετάζεται η σχέση της μικρολευκωματινουργίας με τη ρύθμιση της νόσου και την ύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο.

Ασθενείς - Μέθοδοι

Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 105 ασθενείς (49 άρρνες - 56 θήλεις) (από τον ευρύτερο Βορειοελλαδικό χώρο), ηλικίας 32 ± 10 έτη και διάρκειας νόσου $12 \pm 7,8$ έτη. Από το σύνολο των ασθενών οι 22 (11 άρρνες και 11 θήλεις) εμφάνιζαν διάρκεια νόσου μικρότερη ή ίση των 5 ετών και μέση ηλικία $29 \pm 4,9$ έτη.

Σ' όλους τους ασθενείς μετρήθηκε η αποβολή λευκωματινής σε 24ωρη συλλογή ούρων στα κεντρικά εργαστήρια (Λονδίνο) με ανοσοθολωσιμετρία, αφού πρώτα αποκλείστηκε η ύπαρξη ουρολοίμωξης⁸. Αποβολή λευκωματινής μεταξύ 20 μg/min και 200 μg/min χαρακτηρίστηκε ως μι-

κρολευκωματινουργία, ενώ άνω των 200 μg/min ως μακρολευκωματινουργία. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη μετρήθηκε στα κεντρικά εργαστήρια (HbA_{1c} φ.τ. 2,9%-4,8%). Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης έγινε με το random zero σφυγμομόμετρο (2 -δύο- μετρήσεις και υπολογίστηκε ο μέσος όρος για τον προσδιορισμό της συστολικής και διαστολικής αρτηρ. πίεσης). Τα λιπίδια του ορού μετρήθηκαν επίσης στο Λονδίνο και σε όλους τους ασθενείς σημειώθηκε η ύπαρξη καπνισματος ή όχι. Για τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test με επίπεδο σημαντικότητας $p=0,05$.

Αποτελέσματα

Σε 7(31,8%) ασθενείς (από τους 22 που είχαν διάρκεια νόσου μικρότερη ή ίση των 5 ετών) διαπιστώθηκε αυξημένη αποβολή λευκωματινής (ομάδα Α, AER 23-197 μg/min) ενώ οι υπόλοιποι 15 είχαν φυσιολογική αποβολή λευκωματινής (ομάδα Β, AER 0-16 μg/min).

Μεταξύ των δύο ομάδων Α και Β δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά: α) τη ρύθμιση HbA_{1c} $9,85\% \pm 2,57$ προς $9,31\% \pm 2,16$ την ολική χοληστερόλη (mg%) ($171,3 \pm 20,67$ προς $198,5 \pm 35,4$) τα τριγλυκερίδια ορού (mg%) ($126,5 \pm 10,4$ προς $118,1 \pm 54,6$) και την HDL (mg%) ($49,64 \pm 18,84$ προς $59,2 \pm 19,94$).

Οι δύο ομάδες Α και Β δεν εμφάνιζαν στατιστική διαφορά ούτε ως προς την ηλικία (έτη) ($26,5 \pm 6,3$ προς $29 \pm 5,3$) ούτε ως προς την αρτηριακή πίεση (mm Hg) α) συστολική ($126,57 \pm 20,6$ προς $129,27 \pm 15,58$) και β) διαστολική ($84,5 \pm 16,81$ προς $85,2 \pm 11,9$ αντίστοιχα).

Τα αποτελέσματα της ομάδας Α συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα των υπόλοιπων διαβητολογικών κέντρων του ευρωπαϊκού χώρου που συμμετείχαν στην ανωτέρω μελέτη (δηλ. των ασθενών που εμφάνιζαν μικρολευκωματινουργία και είχαν διάρκεια ΣΔ έως και 5 έτη)⁹. Μεταξύ της ομάδας Α και της αντίστοιχης του υπόλοιπου ευρωπαϊκού χώρου ($n=103$) διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές: α) ως προς τη χοληστερόλη ορού ($171,3 \pm 20,67$ προς $185,3 \pm 42,5$ αντίστοιχα, $p < 0,001$) και β) ως προς τη ρύθμιση HbA_{1c} $9,8 \pm 2,57$ προς $7,2 \pm 2,5$ αντίστοιχα, $p < 0,05$), ενώ ως προς άλλους παράγοντες: α) ηλικία ($26,5 \pm 6,3$ προς $30 \pm 4,7$), β) συστολική αρτηριακή πίεση (mm Hg) ($126,57 \pm 10,4$ προς $118 \pm 54,6$) γ) διαστολική αρτηριακή πίεση (mm

Hg) ($84,5 \pm 16,8$ προς 75 ± 12) και δ) HDL ($49,64 \pm 18,84$ προς $59,2 \pm 19,94$) δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Συζήτηση

Η διαπίστωση αυξημένης ποσότητας λευκωματίνης στα ούρα διαβητικών ασθενών και των δύο τύπων αποτελεί σημαντικό στοιχείο, τόσο για την προοπτική ανάπτυξης έκδηλης νεφροπάθειας, όσο και για την ύπαρξη γενικευμένης καρδιαγγειακής νόσου^{2,3}. Οι συστάσεις για την έγκαιρη ανακάλυψη της μικρολευκωματινουρίας βασίζονται στο γεγονός πως η κατάσταση αυτή επιδέχεται βελτίωση (μείωση αποβολής λευκωματίνης στα ούρα) με την καλύτερη γλυκαιμική ρύθμιση και με την κατάλληλη αντιπυρετασική αγωγή^{10,11}. Πολλές ομάδες εργασίας συνιστούν έλεγχο τακτικό των διαβητικών ασθενών για την ανακάλυψη λευκωματινουρίας. Στη διακήρυξη του Αγ. Βικεντίου συνιστάται ο τακτικός έλεγχος των τύπου 1 διαβητικών μετά την πάροδο πενταετίας από τη έναρξη της νόσου⁷.

Αντίθετα με αυτές τις αντιλήψεις στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε πως σημαντικό ποσοστό (32%) των διαβητικών ασθενών τύπου 1 εμφάνιζε μικρολευκωματινουρία. Ανάλογα δε ήταν και τα ευρήματα της Eurodiab IDDM Complications Study που σε ποσοστό 19% των αντίστοιχων ασθενών διαπιστώθηκε αυξημένη αποβολή λευκωματίνης στα ούρα (≥ 20 $\mu\text{g}/\text{min}$).

Ανάλογα ευρήματα δεν βρίσκονται στη διεθνή βιβλιογραφία. Μια πρόσφατη έρευνα σε 1888 τύπου 1 ασθενείς στη Μ. Βρετανία διαπίστωσε συνολικό επιπολασμό μικρολευκωματινουρίας 3,7% και μόνο σε ασθενείς που είχαν διάρκεια Σακχ. Διαβήτη μεγαλύτερη των 5 ετών⁶. Η διαφορά στα αποτελέσματα μπορεί εν μέρει να εξηγηθεί με το διαφορετικό τρόπο ορισμού της μικρολευκωματινουρίας (≥ 30 $\mu\text{g}/\text{min}$) και με τον τρόπο επιλογής των ασθενών στη μελέτη της Μ. Βρετανίας δηλ. αποκλείστηκαν οι ασθενείς με θετική τη δοκιμασία Albustix. Έχει όμως διαπιστωθεί πως ο αποκλεισμός των ασθενών με θετική τη δοκιμασία Albustix μπορεί να μειώσει κατά το ένα τρίτο το συνολικό αριθμό των μικρολευκωματινουρικών ασθενών¹².

Συνήθως προτιμάται η συλλογή τριών δειγμάτων ούρων για το χαρακτηρισμό ενός διαβητικού ως μικρολευκωματινουρικού, καθώς είναι γνωστό πως το ποσό της αποβαλλομένης λευκωματίνης επηρεάζεται από τη σωματική δραστη-

ριότητα, την ορθοστασία κ.λ.π.¹³

Επανάληψη της δοκιμασίας αυτής έγινε σε ποσοστό 7% του συνολικού αριθμού των ασθενών της Eurodiab IDDM Complications Study. Βρέθηκε δε πως 22% λιγότεροι ασθενείς θα είχαν χαρακτηριστεί ως μικρολευκωματινουρικοί (με θετικά δηλ. και τα δύο δείγματα ούρων). Ο μικρός αριθμός των αντίστοιχων ασθενών στο Βορειοελλαδικό χώρο δεν επέτρεψε ανάλογα συμπεράσματα.

Ωστόσο το εύρημα αυτό της παρούσας έρευνας δεν στερείται κλινικής σημασίας. Ο Beatty και συν. σε τύπου 2 ασθενείς με ΣΔ βρήκαν πως ακόμα και η διαπίστωση μικρολευκωματινουρίας σε ένα μόνο δείγμα πρωινών ούρων συνοδεύεται με σημαντική αύξηση, της θνησιμότητας στα επόμενα 8 χρόνια, συγκριτικά με όσους δεν εμφανίζουν μικρολευκωματινουρία¹⁴.

Οι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο συγκρίθηκαν μεταξύ μικρολευκωματινουρικών και νορμολευκωματινουρικών ασθενών στην παρούσα μελέτη και δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά τα λιπίδια του ορού και τη συστολική ή διαστολική αρτηριακή πίεση. Αυτό οφείλεται πιθανώς στο μικρό αριθμό των ασθενών με διάρκεια νόσου μικρότερη των 5 ετών. Η αντίστοιχη σύγκριση στην Eurodiab Study⁹ έδειξε όμως πως οι μικρολευκωματινουρικοί ασθενείς εμφάνιζαν σε στατιστικά μεγαλύτερο ποσοστό τους ανωτέρω παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Οι αντίστοιχοι ασθενείς του Βορειοελλαδικού χώρου παρουσίαζαν μειωμένη τιμή χοληστερίνης, ενώ οι τιμές των υπόλοιπων λιπιδίων και της αρτηριακής πίεσης δεν εμφάνιζαν διαφορές σε σύγκριση με τους μικρολευκωματινουρικούς ασθενείς του ευρύτερου ευρωπαϊκού χώρου (με διάρκεια ΣΔ μικρότερη των 5 ετών).

Οι παραπάνω παρατηρήσεις δείχνουν, πως μπορεί και η εμφάνιση μικρολευκωματινουρίας σε ένα δείγμα ούρων να συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής βλάβης.

Ωστόσο χρειάζονται μακροχρόνιες προοπτικές μελέτες για να προσδιορισθεί η πραγματική σημασία της πρώιμης μικρολευκωματινουρίας στην εμφάνιση νεφροπάθειας ή καρδιαγγειακής νόσου.

Summary

Papazoglou N, Manes Ch, Papadeli E, Karagianni D, Goutkidou S, Stagidis G, Sakallerou A, Kou-

giomtzoglou D. Microalbuminuria in IDDM patients before 5 years of diabetes mellitus. *Hellen Diabetol Chron* 1997; 1: 85-88.

Microalbuminuria was believed to be rare before five years of IDDM. Contrary to this belief the Eurodiab IDDM Complications Complications study showed a substantial prevalence of microalbuminuria in those patients. As a part of this large study the prevalence of AER 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$ was determined in a population of 105 IDDM patients in Northern Greece. 22 patients had IDDM for less than 6 years (males = 11, females = 11) and mean age $29 \pm 4,9$ yrs. 7 patients had AER 23-197 $\mu\text{g}/\text{min}$ (31,8%) – Group A and 15 had AER 0-16 $\mu\text{g}/\text{min}$ – Group B. No significant differences were observed between these two groups regarding HbA_{1c} or the risk factors for cardiovascular disease (lipids, blood pressure) although cholesterol (mg) ($171,3 \pm 20,6$ vs $185 \pm 42,5$) was lower in our patients in comparison to the microalbuminuric group of the Eurodiab Study (with similar duration of IDDM).

In conclusion the present study shows that raised urinary albumin excretion rate occurs before five years of IDDM. The clinical significance of this finding needs to be examined by prospective studies.

Βιβλιογραφία

1. Keen H, Chlouverakis C. An immunoassay method for urinary albumin at low concentrations. *Lancet* 1963; ii: 913-914.
2. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310: 356-360.
3. Yip J, Mattock MB, Morocutti A, Sethi M, Trevisan R, Viberti G. Insulin resistance in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Lancet* 1993; 342: 883-886.
4. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T. Diabetic nephropathy in type I (insulin dependent) diabetes: An epidemiological study. *Diabetologia* 1983; 25: 496-501.
5. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med* 1985; 78: 785-794.
6. Microalbuminuria Collaborative Study Group. Microalbuminuria in type I diabetic patients. Prevalence and clinical characteristics. *Diabetes Care* 1992; 15: 495-501.
7. *Diabetes care and research in Europe*. The St. Vincent Declaration Action Programme. Copenhagen, World Health Organization. Regional Office for Europe. 1992.
8. The EURODIAB IDDM Complications Study Group. Microvascular and acute complications in insulin dependent diabetes mellitus: The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994; 37: 278-285.
9. Stephenson JM, Fuller JH. The EURODIAB IDDM Complications Study Group and the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes Study Group. Microalbuminuria is not rare before 5 years of IDDM. *J Diab Comp* 1994; 8: 166-173.
10. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-1462.
11. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-1036.
12. Mattock MB, Barnes DJ, Keen H. Screening for microalbuminuria in a mixed ethnic diabetic clinic. *Ann* 1993; 30: 509-510.
13. Mogensen CE, Chachati A, Christensen CK, et al. Microalbuminuria: An early marker of renal involvement in diabetes. *Uremia Invest* 1986; 9: 86-95.
14. Beatty OL, Ritchie CM, Bell PM, Hadden DR, Kennedy L, Atkinson AB. Microalbuminuria as identified by a spot morning urine specimen in non-insulin treated diabetes: an eight year follow-up study. *Diabetic Med* 1995; 12: 261-266.

Το μαγνήσιο σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II: Μεταβολές με τη ρύθμιση του σακχάρου

Περίληψη

Μ. Μπουγουλιά
Η. Ευθυμίου
Θ. Τζώτζας
Α. Παππά*
Γ. Καμπουράκης*
Γ. Κρασσάς

Παρουσιάζουμε τα ευρήματα της μελέτης μας που αφορούν τα επίπεδα του Mg του ορού σε 75 αρρυθμιστους διαβητικούς ασθενείς τύπου II. Φυσιολογικές τιμές Mg ορού διαπιστώθηκαν στο 80% των ασθενών (ομάδα Α), ενώ υπομαγνησαιμία στο 20% (ομάδα Β). Η μελέτη διήρκησε 3 μήνες και όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε στενή παρακολούθηση και ρύθμιση του σακχάρου. Δεν παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση των τιμών του Mg με τις τιμές του σακχάρου στις 2 ομάδες των ασθενών τόσο πριν όσο και μετά τη ρύθμιση του σακχάρου. Τα επίπεδα του Mg στην ομάδα Β δεν ομαλοποιήθηκαν παρά τη καλή ρύθμιση του σακχάρου αν και παρατηρήθηκε μικρή στατιστικά σημαντική αύξηση του Mg. Η αιτία της υπομαγνησαιμίας σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη.

Το μαγνήσιο είναι ένα ενδοκυττάριο ιόν που συμμετέχει στη καλή λειτουργία των κυττάρων. Ενεργοποιεί περισσότερα από 300 ένζυμα στον οργανισμό συμπεριλαμβανομένων και αυτών που ρυθμίζουν το μεταβολισμό των υδατανθράκων. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται χαμηλά επίπεδα Mg σε διαβητικούς ασθενείς που αποδίδονται είτε σε κακή ρύθμιση του σακχάρου είτε σε αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης^{1,2,3}. Οι χαμηλές τιμές του Mg μπορεί να συνδυάζονται με μη ειδικά συμπτώματα όπως κόπωση, καταβολή, λήθαργος, ευερεθιστότητα, παραισθησίες τα οποία όμως μπορεί να αποδοθούν και σε άλλες αιτίες².

Σκοπός της μελέτης μας είναι να προσδιορίσουμε τους ασθενείς με ΣΔ τύπου II που έχουν υπομαγνησαιμία και τις πιθανές μεταβολές του Mg με τη ρύθμιση του σακχάρου.

Ασθενείς και μέθοδοι

Μελετήσαμε 75 ασθενείς με αρρυθμιστο ΣΔ τύπου II, 56 γυναίκες, 19 άνδρες, ηλικίας $61,2 \pm 9,5$ χρ. (ΜΟ \pm SD), με διάρκεια νόσου $9,9 \pm 4,3$ χρ., και HBA₁C $9 \pm 0,1\%$, που υποβάλλονταν σε αγωγή με διαίτα και υπογλυκαιμικά δισκία.

Από τους 75 ασθενείς, οι 15 είχαν χαμηλά επίπεδα Mg ($1,54 \pm 0,08$ mg/dl, φ.τ 1,7 - 2,8). Με βάση τη τιμή του Mg διακρίναμε 2 ομάδες ασθενών.

Ενδοκρινολογική Κλινική &
*Μικροβιολογικό Εργαστήριο
Β' Νοσοκομείο ΙΚΑ
«ΠΑΝΑΓΙΑ»
Θεσσαλονίκη

Ομάδα Α: 60 ασθενείς με φυσιολογικό Mg ορού ($1,8 \pm 0,1$ mg/dl). Ηλικία: $60,7 \pm 7,0$ χρ. φύλο: 15 άνδρες, 45 γυναίκες, διάρκεια νόσου: $10,5 \pm 3,0$ χρ., γλυκόζη 250 ± 12 mg/dl, HBA₁C $9,3 \pm 0,5\%$.

Ομάδα Β: 15 ασθενείς με χαμηλό Mg ορού ($1,54 \pm 0,08$ mg/dl), ηλικία: 61 ± 12 , φύλο: 11 γυναίκες, 4 άνδρες, διάρκεια νόσου: $9,3 \pm 5,6$ χρ., γλυκόζη $191 \pm 27,3$ mg/dl, HBA₁C $8,7 \pm 1,4\%$.

Οι 2 ομάδες δεν διέφεραν ως προς την ηλικία και διάρκεια της νόσου. Κανένας ασθενής δεν είχε νεφρική δυσλειτουργία και δεν ελάμβανε φάρμακα που περιείχαν μαγνήσιο καθώς και διουρητικά. Η διάρκεια της μελέτης ήταν τρίμηνη. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αυστηρή ρύθμιση του σακχάρου, που επιτεύχθηκε είτε με χορήγηση ινσουλίνης (σε 10 ασθενείς) είτε με τροποποίηση της διαίτας και των υπογλυκαιμικών δισκίων. Η παρακολούθηση περιλάμβανε τον συνήθη κλινικοεργαστηριακό έλεγχο κάθε μήνα και επιπλέον προσδιορισμό της γλυκόζης, του Ca και Mg ορού και ούρων 24 h, κάθε 2 εβδομάδες. Ειδικότερα για τη τιμή του Mg του ορού και της γλυκόζης, υπολογιζόταν ο μέσος όρος δύο δειγμάτων, δύο συνεχόμενων ημερών. Η HBA₁C μετρήθηκε με χρωματογραφία ανταλλαγής ιόντων.

Η στατιστική επεξεργασία έγινε με Student's unpaired t-test.

Αποτελέσματα

Από τη μελέτη μας προέκυψαν τα ακόλουθα αποτελέσματα τα οποία εμφανίζονται συγκεκριμένα στον πίνακα 1.

Υπομαγνησαιμία διαπιστώθηκε στο 20% των ασθενών (15), ενώ οι υπόλοιποι είχαν φυσιολογικές τιμές Mg ορού (60). Όλοι οι ασθενείς (75) είχαν φυσιολογικό Mg ούρων 24 h ($6,3 \pm 1,3$, φ.τ 6-9 mEq/24 h). Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση των τιμών του Mg με τις τιμές του σακχάρου στις δύο ομάδες των ασθενών μας είτε πριν ($r = 0,015$) είτε μετά ($r = 0,224$) τη ρύθμιση του σακχάρου. Στους διαβητικούς ασθενείς με υπομαγνησαιμία, η καλή ρύθμιση του σακχάρου δεν ομαλοποίησε τη τιμή του Mg καιτοι διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση του Mg του ορού. (Mg ορού πριν $1,54 \pm 0,08$, Mg ορού μετά $1,58 \pm 0,07$ mg/dl $p < 0,05$).

Συζήτηση

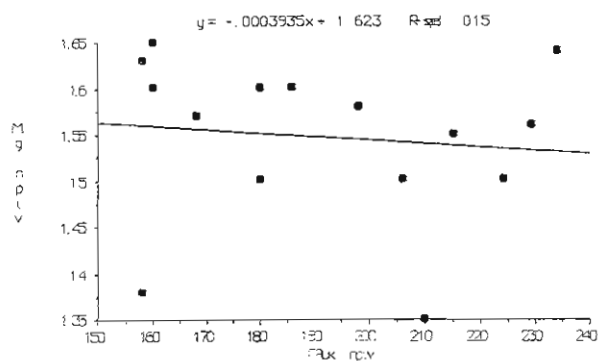
Από τα ευρήματα της μελέτης μας προκύπτει ότι το ποσοστό των ασθενών με χαμηλές τιμές Mg στον ορό ανέρχεται στο 20% των ασθενών με αρρυθμιστο ΣΔ τύπου II και είναι ανάλογο με αυτό που αναφέρεται στη βιβλιογραφία^{2,3}. Οι Schnack και συν. βρήκαν υπομαγνησαιμία σε ποσοστό 25% σε διαβητικούς ασθενείς τύπου II. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση των τιμών του Mg του ορού με τις τιμές του σακχάρου στις δύο ομάδες των ασθενών μας είτε πριν ($r = 0,015$) είτε μετά ($r = 0,224$) τη ρύθμιση του σακχάρου (Πιν. 2, 3, 4, 5). Το εύρημα αυτό συμφωνεί με ανάλογα δεδομένα της βιβλιογραφίας τα οποία αναφέρουν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των τιμών του Mg και του σακχάρου^{2,13}. Αξίζει να τονισθεί ότι οι ασθενείς μας με την υπομαγνησαιμία είχαν φυσιολογική απέκκριση μαγνησίου σε ούρα 24ώρου, γεγονός που αποκλείει τη συμμετοχή της γλυκοζουρίας στα χαμηλά επίπεδα του μαγνησίου ορού. Επίσης φυσιολογική απέκκριση του μαγνησίου των ούρων διαπιστώθηκε και στους ασθενείς με φυσιολογική τιμή μαγνησίου. Κατά την

Πίνακας 1

	Ομάδα Α (n ασθ. 60)		Ομάδα Β (n ασθ. 15)	
	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά
HBA ₁ C (5,4-6,4%)	$9,3 \pm 0,5$	$6,3 \pm 0,01^{***}$	$8,7 \pm 1,4$	$6,4 \pm 0,2^{***}$
Γλυκόζη (70-120 mg/dl)	250 ± 12	$130 \pm 9^{***}$	$191 \pm 27,3$	$126 \pm 15^{***}$
Mg ορού (1,7-2,8 mg/dl)	$1,8 \pm 0,1$	$1,82 \pm 0,2$	$1,54 \pm 0,08$	$1,58 \pm 0,07^*$
Mg ούρων (6-9 mEq/24 h)	$6,6 \pm 0,9$	$6,1 \pm 1$	$6,11 \pm 1,8$	$5,9 \pm 1,1$

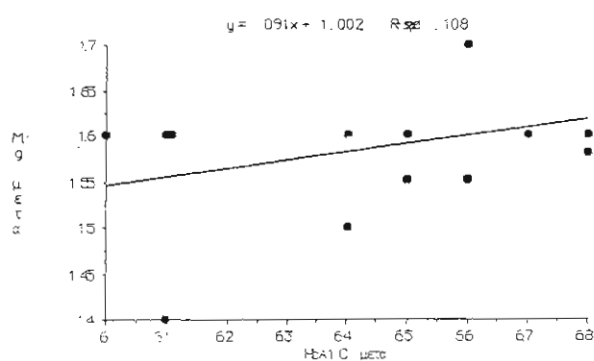
* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$

Πίνακας 2



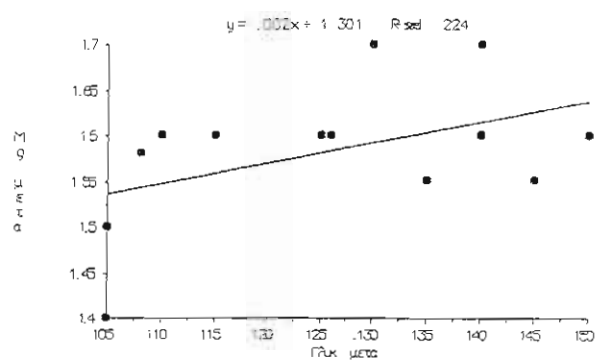
Ομάδα Β

Πίνακας 5



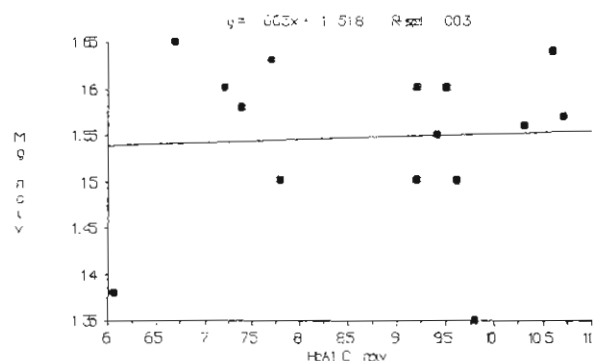
Ομάδα Β

Πίνακας 3



Ομάδα Β

Πίνακας 4



Ομάδα Β

τρίμηνο μελέτη όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε στενή παρακολούθηση και ρύθμιση του σακχάρου. Παρά την καλή ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη το Mg του ορού δεν ομαλοποιήθηκε στους ασθενείς της ομάδας Β, αν και διαπιστώσαμε μια στατιστικά σημαντική αύξηση ($p < 0,05$). Ενδεχόμενα να χρειάζεται μεγαλύτερο χρονικό διά-

στημα για να παρατηρηθούν περαιτέρω μεταβολές του Mg. Ο μεταβολικός έλεγχος του ΣΔ δεν αποκατέστησε την υπομαγνησαιμία στους ασθενείς της ομάδας Β, εύρημα που αναφέρεται επίσης από τους Schnack και συν². Ο μηχανισμός της υπομαγνησαιμίας στο ΣΔ είναι αδιευκρίνιστος. Ένα από τα κύρια προτεινόμενα αίτια είναι η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης^{1,2,3,5}. Πιθανή εξήγηση της επιμένουσας υπομαγνησαιμίας στους ασθενείς μας είναι ότι, παρά την ομαλοποίηση του σακχάρου και αύξηση της ευαισθησίας στη δράση της ινσουλίνης, μετακινήθηκε το εξωκυττάριο Mg προς τον ενδοκυττάριο χώρο. Σε αυτό συνηγορούν παρατηρήσεις σε *in vitro* μελέτες διαβητικών ασθενών τύπου II με υπομαγνησαιμία όπου διαπιστώθηκε διαταραχή της σύνδεσης της ινσουλίνης με τον υποδοχέα της (post receptor defect).

Παρόμοιες καταστάσεις με αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης και ελαττωμένης μετακίνησης του Mg στον ενδοκυττάριο χώρο, αναφέρονται στο γήρας και στην ιδιοπαθή υπέρταση^{9,10,11,12}.

Ο προσδιορισμός του Mg στον ορό, αν και αντιπροσωπεύει μόνο το 1% του ολικού σωματικού Mg είναι χρήσιμος, διότι οι μεταβολές του αντανακλούν τη μείωση του ολοσωματικού Mg. Υπάρχουν ακριβέστερες μελέτες προσδιορισμού του ενδοκυτταρίου Mg στα ερυθροκύτταρα, λεμφοκύτταρα και στους μυς, οι οποίες προς το παρόν χρησιμοποιούνται στη βασική έρευνα και δεν εφαρμόζονται στην κλινική πράξη. Οι μεταβολές του μαγνησίου και η συσχέτισή του με κλινικές εκδηλώσεις και επιπλοκές σε ασθενείς με ΣΔ είναι αντικείμενο μελέτης πολλών εργασιών, από τα αποτελέσματα των οποίων θα εξαρτηθεί η γενικευμένη χορήγησή του σε ασθενείς με ΣΔ⁶.

Συμπέρασμα

Υπομαγνησαιμία ανευρέθη στο 20% των ασθενών με ΣΔ τύπου II. Η τιμή του Mg του ορού δεν ομαλοποιήθηκε κατά την διάρκεια των 3 μηνών καλής ρύθμισης του σακχάρου παρόλο που παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση του Mg του ορού. Ενδεχόμενα να χρειάζεται μεγαλύτερα χρονικά διάστημα για να παρατηρηθούν περαιτέρω μεταβολές του Mg. Ο μηχανισμός της υπομαγνησαιμίας είναι αδιευκρίνιστος.

Summary

Bougoulia M, Efthymiou El, Tzotzas Th, Pappa A, Kambourakis G, Krassas G. Magnesium levels in Type II diabetic patients: Differences between good and poor control. Hellen Diabetol Chron 1997; 1: 89-92.

In this study, the levels of plasma magnesium (Mg) in 75 uncontrolled NIDDM patients, before and after 3 months of well metabolic control of the disease were investigated. Normal values of plasma Mg were found in 80% of patients (group A) and hypomagnesemia in 20% (group B) at the beging of study, while at the end of the study the Mg levels remained unchanged in the group A and increased in group B. This difference although small, was statistically significant. In all the patients an improvement of the blood glucose and HBA₁C was observed. No correlation was also observed between levels of plasma Mg and glucose and HBA₁C in both groups of patients either before or after control of hyperglycemia. Finally, the cause of hypomagnesemia in NIDDM is not fully clarified.

Βιβλιογραφία

1. Mather HM, Nisbet JA, Burton GH, et al. Hypomagnesemia in diabetes. Clin Chim Acta 1979; 95: 235-242.
2. Schnach Ch, Bauer I, Pregant P, Hopmeier P. Hypomagnesaemia in Type 2 (non - insulin - dependent) diabetes mellitus is non corrected by improvement of long-term metabolic control. Diabetologia 1991; 35: 77-79.
3. Tosiello Lorraine. Hypomagnesemia and Diabetes Mellitus. Arch Intern Med. 1996; Vo 1: 156.
4. Paolisso G, Scheen A, D'Onofrio F, et al. Magnesium and glucose homeostasis. Diabetologia 1990; 33: 511-514.
5. Grafton G, Baxter MA. The role of magnesium in diabetes mellitus. A possible mechamism for the development of diabetic complications.
6. Consensus statement ADA. Magnesium supplementation in the treatment of diabetes.
7. Yajnik CS, Smith RF, Hockaday TDR, Ward N. Fasting plasma magnesium concentrations and glucose disposal in diabetes. BMJ 1984; W1 288.
8. Abdelaziz Elamin, Torsten Turemo. Magnesium and insulin - dependent diabetes mellitus. Diabetes research and clinical practice 1990; 10: 203-209.
9. Paolisso G, Passariello N, Pizze G, Marrazzo G, Giunta R, Sgambato S. Dietary magnesium supplements improve B- cell response to glucose and arginine in elderly non insulin dependent diabetic subjects. Acta Endocrinologica (Copenh.) 1989; 121: 16-20.
10. Paolisso G, Sgambato S, Gambardella A, et al. Daily magnesium supplements improve handling in elderly subjects. Am J Clin Nutr. 1992; 55: 1161-1167.
11. Τσάπας Ι, Μαγούλα Ι, Παλέτας Κ, Σκαρλακός Γ. Βιταμίνες και ιχνοστοιχεία στο σακχαρώδη διαβήτη. Διαβητολογικά θέματα. 1992; 277.
12. Ferranini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. N Engl J Med 1987; 317: 350-357.
13. Paolisso G, Sgambato S, Pizze G, Passariello N, et al. Improved insulin response and action by chronic magnesium administration in aged NIDDM subjects. Diabetes Care 1989; 12: 265-269.
14. Prager R, Scherthaner G, Kostner G, et al. Hypomagnesiamie bei diabetes mellitus. Akt. Endokrin Stoffw. 1982; 3: 140-143.