

2. Το μεταβολικό σύνδρομο και οι συνιστώσες του ως προγνωστικοί δείκτες των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Πρωτοψάλτης Ι, Κουτσοβασίλης Α, Χαραμής Α., Αγγελίδη Α, Μελιδώνης Α¹

Διαβητολογικό Κέντρο, Γενικό Περιφερειακό Νοσοκομείο Πειραιά « ΤΖΑΝΕΙΟ»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή- Σκοπός

Τα διαθέσιμα δεδομένα αναφορικά με τη συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ) ή των συνιστωσών αυτού και των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στους διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 είναι περιορισμένα και αντιφατικά. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση αυτών των συσχετίσεων.

Μέθοδος και Αποτελέσματα

Πεντακόσιοι ενενήντα εννέα διαδοχικοί με διαβήτη τύπου 2 ασθενείς (μέσης ηλικίας $60,4 \pm 9,6$ ετών, 54% άνδρες) τέθηκαν υπό παρακολούθηση για 10,1 έτη (μέση περίοδος παρακολούθησης). Καταγράφηκαν τα αρχικά κλινικοεργαστηριακά δεδομένα και η εμφάνιση ενός αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

Αποτελέσματα

Εβδομήντα οκτώ ασθενείς εμφάνισαν για πρώτη φορά ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Σύμφωνα με το υπόδειγμα αναλογικού κινδύνου Cox, η περιφέρεια μέσης (HR: 1,006, 95% CI: 1,002 σε 1.010, P = 0,003) και η ηλικία (HR: 1,061, 95% CI: 1,002 - 1,125, P = 0.04) ήταν σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες. Μετά την ένταξη διαφόρων συνδυασμών των συνιστωσών του ΜΣ σε πολυπαραγοντικά μοντέλα, μόνο η ηλικία και η περίμετρος μέσης παρέμειναν στατιστικά σημαντικές.

Συμπεράσματα

Το ΜΣ καθ' εαυτό αρχικά ή οι συνδυασμοί των συνιστωσών αυτού δεν είναι προγνωστικοί δείκτες της εκδήλωσης ενός ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Η περίμετρος μέσης αποτελεί έναν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα, ο οποίος θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως ένα κλινικό εργαλείο για την πρόληψη αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε αυτό τον πληθυσμό.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία και η υπέρταση αποτελούν συχνά συνυπάρχοντα νοσήματα που συμβάλλουν στην αύξηση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. [1] Αυτοί οι παράγοντες κινδύνου, μαζί με την κοιλιακή παχυσαρκία, αποτελούν συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ). [2] Αξίζει να σημειωθεί ότι τα δεδομένα σχετικά με τη συσχέτιση ΜΣ, των συνιστωσών του, καθώς και του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου είναι περιορισμένα και αντιφατικά, ιδίως στον πληθυσμό των διαβητικών ασθενών. [3,4] Στην παρούσα μελέτη, εξετάσαμε το κατά πόσον οι επιμέρους συνιστώσες του ΜΣ ή συγκεκριμένοι συνδυασμοί τους, εμφανίζουν μια διαφορετική προγνωστική αξία για τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια σε διαβητικούς τύπου 2 ασθενείς από ότι η ύπαρξη και μόνο του ΜΣ.

Υλικό και μέθοδος

Ένας πληθυσμός 599 διαβητικών ασθενών τύπου 2 χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο εντάχθηκαν προοπτικά στη μελέτη κατά τη διάρκεια μιας χρονικής περιόδου 5 ετών και τέθηκαν υπό παρακολούθηση για μια περίοδο μέσης διάρκειας 10,1 χρόνων (8,2 με 13,4 χρόνια). Οι ακόλουθες παράμετροι προσδιορίστηκαν κατά την εισαγωγή: η ύπαρξη ΜΣ, ο αριθμός των συνιστωσών του ΜΣ που ήταν παρούσες, η ηλικία, το φύλο, η αρτηριακή πίεση, η ολική χοληστερόλη, η LDL-χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η HDL-χοληστερόλη, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1C), το κάπνισμα και η διάρκεια του διαβήτη. Η διάγνωση του ΜΣ τίθετο σύμφωνα με τα κριτήρια του National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III. [2] Τα άτομα που ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή θεωρήθηκαν υπερτασικοί, ανεξάρτητα από τις μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης. Κάθε ασθενής

ελέγχθηκε για ύπαρξη πρωτεϊνουρίας και αμφιβλη-
στροειδοπάθειας.

Σε όλους τους συμμετέχοντες δόθηκε φόρμα
συναίνεσης και η θεσμική επιτροπή ηθικής και
δεοντολογίας ενέκρινε το πρωτόκολλο της μελέτης.

Τα δεδομένα επίπτωσης των εγκεφαλικών
επεισοδίων προέρχονται από τη βάση δεδομένων
των τμημάτων των εξωτερικών ιατρείων, από τις
διαγνώσεις των εξιτηρίων των νοσοκομείων, και
από το ατομικό ιστορικό. Η διάγνωση ενός
πρωτοεμφανιζόμενου ισχαιμικού μη εμβολικού
εγκεφαλικού επεισοδίου, σε κάθε περίπτωση
επιβεβαιωνόταν από ειδικευμένο νευρολόγο. Το
πρωτόκολλο της μελέτης περιελάμβανε αξονική
τομογραφία (CT) εγκεφάλου κατά την οξεία φάση
για την ανίχνευση ενδοεγκεφαλικής ή υπαραχνο-
ειδούς αιμορραγίας, υπερηχογράφημα Doppler
καρωτίδων για τον αποκλεισμό ενδεχόμενης
εμβολικής αιτίας και μια νέα CT εγκεφάλου για την
επιβεβαίωση του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφα-
λικού επεισοδίου, όπως προαναφέρθηκε. Ηλε-
κτροκαρδιογραφικές και διαθωρακικές ηχοκα-
ρδιογραφικές μελέτες πραγματοποιήθηκαν για τον
αποκλεισμό πιθανών πηγών εμβόλων. Άτομα με
ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου, κολπική
μαρμαρυγή, βαλβιδική καρδιακή νόσο, ενδοκαρδί-
τιδα, θρόμβωση πνευμονικών φλεβών, μύξωμα
των κόλπων, σταθερή στηθάγχη, πρόσφατο οξύ
στεφανιαίο σύνδρομο, περιφερική αρτηριακή νόσο,
μολύνσεις, ή με διάγνωση παροδικού ισχαιμικού
επεισοδίου αποκλείστηκαν.

Στατιστική Ανάλυση

Τα αρχικά χαρακτηριστικά, κατά την εισαγωγή στη
μελέτη, αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας τις δοκιμα-
σίες Student t και χ^2 , ανάλογα με την περίπτωση.
Η ανάλυση επιβίωσης χρησιμοποιήθηκε για την
αξιολόγηση του χρόνου μέχρι την εμφάνιση
αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (τελικό σημείο).
Για τον καθορισμό της επίπτωσης του ΜΣ, των
συνιστώσων του καθώς και του αριθμού αυτών
στον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου,
ένα μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης
αναλογικού κινδύνου Cox χρησιμοποιήθηκε, που
περιελάμβανε ως ερμηνευτικές (ανεξάρτητες)
μεταβλητές: το ΜΣ (κατηγορική μεταβλητή), τις
συνιστώσες του (συνεχείς μεταβλητές), καθώς και
τον αριθμό των κριτηρίων του ΜΣ (διατάξιμη
μεταβλητή που ελάμβανε τιμές από 1 έως 5). Άλλα
πρόσθετα μοντέλα που εξετάστηκαν, περιελά-
μβαναν διάφορους πιθανούς παράγοντες κινδύνου
εγκεφαλικού επεισοδίου ως συμμεταβλητές: φύλο,

ηλικία, κάπνισμα, δείκτη μάζας σώματος, HbA1C,
λιπίδια, και διάρκεια διαβήτη. Τα επίπεδα
σημαντικότητας ορίστηκαν στο $P < 0.05$. Όλες οι
στατιστικές αναλύσεις έγιναν με το πρόγραμμα
SPSS 13.0 (SPSS Inc).

Αποτελέσματα

Τα αρχικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη
πληθυσμού και ο επιπολασμός των αντίστοιχων
παραμέτρων του ΜΣ παρουσιάζονται στον Πίνακα
1. Εβδομήντα οκτώ άτομα ανέπτυξαν ισχαιμικό
αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια
της παρακολούθησης.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης			
	Ασθενείς χωρίς ΑΕΕ	Ασθενείς με ΑΕΕ	p-value
Ηλικία (έτη)	59.7±9.7	64.8±7.2	<0.001
Άνδρες (%)	46.5	41.5	NS
ΔΜΣ (kg/m ²)	29.4±4.7	29.2±5.2	NS
Κάπνισμα (%)	36.4	30.5	NS
ΣΑΠ (mmHg)	140.8±122.4	148.3±23.3	0.006
ΔΑΠ (mmHg)	82.3±8.5	84.1±10.4	NS
Περίμετρος μέσης (cm)	100.9±14.9	101.5±10.8	NS
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	174.1±125.5	176.9±85.6	NS
HDL (mg/dl)	46.0±22.4	48.7±12.4	NS
LDL (mg/dl)	154.87±45.74	171.56±53.54	0.038
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	238.17±48.02	252.97±62.43	0.043
Διάρκεια ΣΔ (έτη)	9.8±8.5	11.9±8.3	0.036
HbA1c (%)	7.2±1.6	7.4±1.7	NS
Μεταβολικό σύνδρομο (%)	61.8	66.7	NS
Παρουσία των παραγόντων του ΜΣ			
Περίμετρος μέσης [>102 cm (άνδρες), >88 cm (γυναίκες)] (%)	16	29	0.015
ΑΥ (%)	54.6	67.9	0.021
HDL [<40 (άνδρες), <50 mg/dl (γυναίκες)]	52	47	NS
Τριγλυκερίδια ≥150 mg/dl	50.3	56.1	NS

NS- Μη στατιστικά σημαντική διαφορά

Σε μονομεταβλητή ανάλυση, το αγγειακό
εγκεφαλικό επεισόδιο σχετίστηκε με τη συστολική
αρτηριακή πίεση, την περίμετρο μέσης και τα
χαμηλά επίπεδα της HDL χοληστερόλης, αλλά όχι
με το ΜΣ ως οντότητα (Πίνακας 2). Μετά την
εκτέλεση του πολυμεταβλητού μοντέλου Cox
(σταδιακή-ανάλυση), μόνο η περίμετρος της μέσης
σχετιζόταν σημαντικά με τον κίνδυνο εγκεφαλικού
επεισοδίου (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Αποτελέσματα της Cox Hazards Regression Analysis για την συσχέτιση του ΜΣ και των παραγόντων με το ΑΕΕ ως καταληκτικό σημείο			
	HR	95%CI	p-value
Μονοπαραγοντική ανάλυση			
ΜΣ	1.166	0.801-2.044	0.113
Περίμετρος μέσης (cm)	1.011	1.009-1.049	0.002
ΣΑΠ (mmHg)	1.015	1.005-1.024	0.033
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	1.032	0.900-1.153	0.137
HDL (mg/dl)	0.978	1.003-1.039	0.031
Πολυπαραγοντική βηματική ανάλυση			
Περίμετρος μέσης (cm)	1.009	1.005-1.048	0.002

Σε ένα πολυμεταβλητό μοντέλο παλινδρόμησης Cox ενσωματώνοντας διάφορους παράγοντες κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου, εξαιρώντας το ΜΣ και των συνιστωσών του, η ηλικία ήταν ο μόνος παράγοντας που σχετίστηκε με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (Πίνακας 3).

Πίνακας 3. Αποτελέσματα της Cox Regression Analysis για πιθανούς προγνωστικούς παράγοντες για την εμφάνιση ΑΕΕ στον ΣΔτ2			
	HR	95%CI	p-value
Φύλο	1.210	0.574-1.381	0.204
Ηλικία (έτη)	1.061	1.003-1.132	0.022
Κάπνισμα	1.152	0.532-1.263	0.203
ΔΜΣ (kg/m ²)	0.976	0.792-1.083	0.406
HbA1c (%)	1.001	0.681-1.007	0.281
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	1.005	0.796-1.019	0.119
Διάρκεια ΣΔ (έτη)	1.008	0.984-1.134	0.106
LDL (mg/dl)	1.009	0.992-1.014	0.073
Αμφιβληστροειδοπάθεια	1.297	0.816-1.610	0.302
Πρωτεϊνουρία	1.048	0.720-1.786	0.344

Όσον αφορά τις επιπτώσεις διαφόρων συνδυασμών των συνιστωσών του ΜΣ στον κίνδυνο εκδήλωσης εγκεφαλικού επεισοδίου, τα άτομα που πληρούσαν την τριάδα αποτελούμενη από διαβήτη, υπέρταση και υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων εμφάνιζαν 63% (HR = 1,63, 95% CI: 1,178 - 2,849, P= 0,007) υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν εγκεφαλικό επεισόδιο. Παρ' όλα αυτά, όταν η ηλικία, η περίμετρος μέσης και ο συνδυασμός της τριάδας διαβήτη- υπέρτασης- αυξημένα τριγλυκερίδια διαμορφώθηκαν από κοινού, μόνο η ηλικία (HR = 1,058, 95% CI: 1,001 σε 1,124, P= 0,028) και η περίμετρος μέσης (HR = 1,029, 95% CI: 1,012 σε 1,068, P= 0,004) παρέμειναν σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες. Διατηρώντας σταθερή τη μεταβλητή για την ηλικία, μία αύξηση της περιμέτρου μέσης της τάξης των 10cm συσχετιζόταν με 5,8% υψηλότερο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Ενσωματώνοντας στα προηγούμενα μοντέλα

διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την πρώιμη έναρξη φαρμακευτικής αγωγής, συμπεριλαμβανομένων των στατινών και των αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, δεν επηρέασαν τα αποτελέσματα των αναλύσεων.

Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη καταδεικνύει ότι η περίμετρος μέσης και η ηλικία αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες για την εκδήλωση ενός πρώτου ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, ανεξάρτητα από το δείκτη μάζας σώματος και τους άλλους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου. Καμιά συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε μεταξύ εγκεφαλικού επεισοδίου με την καθ' εαυτού ύπαρξη ΜΣ κατά την εισαγωγή στη μελέτη, ή με τον αριθμό των συνιστωσών του ΜΣ που ήταν παρούσες. Ο σχετικά χαμηλός επιπολασμός του ΜΣ και της υπέρτασης που παρατηρήθηκε στον διαβητικό πληθυσμό της μελέτης μας συγκριτικά με άλλες έρευνες [5] θα μπορούσε να αποδοθεί στη σχετικά χαμηλή μέση ηλικία και την υιοθέτηση της μεσογειακής διατροφής [6] από τους Έλληνες ασθενείς.

Τα αποτελέσματά μας είναι σύμφωνα με προηγούμενες μεγάλης κλίμακας επιδημιολογικές μελέτες, οι οποίες δεν έδειξαν συσχέτιση μεταξύ εγκεφαλικού επεισοδίου και παραδοσιακών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της δυσλιπιδαιμίας, σε διαβητικούς ασθενείς, [7] ενισχύοντας έτσι την αντίληψη ότι η αθηρωματική διαδικασία στο ενδοκρανιακό αγγειακό δίκτυο μπορεί να είναι διαφορετική από αυτή που λαμβάνει χώρα στις στεφανιαίες αρτηρίες.

Σύμφωνα με προηγούμενες αναφορές, η περίμετρος μέσης, ως μέτρο κοιλιακής παχυσαρκίας, αποτελούσε ισχυρό προγνωστικό δείκτη ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. [8] Η επίδραση του κοιλιακού τύπου παχυσαρκίας στον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου πιθανόν να μεσολαβείται, εν μέρει, από την έντονη ενδοκρινική δραστηριότητα των ενδοκοιλιακών λιποκύτταρων μέσω της έκκρισης των λιποκινών (λεπτίνη, TNF- α , ιντερλευκίνη-6, ρεζιστίνη, και αδипονεκτίνη), και έμμεσα, μέσω της αντίστασης στην ινσουλίνη. [3,9] Άλλοι σχετικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, προθρομβωτικές και προφλεγμονώδεις καταστάσεις, οι οποίες συνήθως συνυπάρχουν σε παχύσαρκα άτομα και προβλέπουν σε ισχυρό βαθμό τα καρδιαγγειακά

αποτελέσματα. [9-11]

Εν κατακλείδι, η περιμέτρος μέσης μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο κλινικό εργαλείο για την ανίχνευση ασθενών με διαβήτη τύπου 2, οι οποίοι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ανεξάρτητα από άλλους εγκαταστημένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Το ενδεχόμενο εάν η ενδοκοιλιακή παχυσαρκία θα πρέπει να συμπεριληφθεί στις στρατηγικές που στοχεύουν στην πρόληψη των εγκεφαλικών επεισοδίων στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, θα πρέπει να εξεταστεί περαιτέρω.

SUMMARY

Background and Purpose—The available data regarding the association between metabolic syndrome (MS) or MS components and ischemic stroke in type 2 diabetics are limited and inconsistent. This study aimed to investigate these associations.

Methods—Five hundred ninety-nine consecutive type 2 diabetic patients (mean age 60.4_9.6 years, 54% men) were followed-up for 10.1 years (median period). Baseline clinical and laboratory characteristics and the occurrence of a first-ever ischemic stroke during follow-up were recorded.

Results—Seventy-eight patients developed a first-ever ischemic stroke. According to Cox proportional hazard model, waist circumference (hazard ratio, HR:1.006, 95% CI:1.002 to 1.010, P_0.003) and age (HR:1.061, 95% CI:1.002 to 1.125, P_0.04) were significant predictors. After incorporating various combinations of MS components in multivariate models, only age and waist circumference remained significant.

Conclusions—MS per se at baseline or combinations of its components do not predict the development of ischemic stroke in type 2 diabetic patients. Waist circumference represents an independent prognostic factor and could be used as a clinical tool for stroke prevention in this population. (Stroke. 2008;39:1036-1038.)

Key Words: ischemic stroke _ metabolic syndrome _ risk factors _ type 2 diabetes

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lehto S, Ronnema T, Pyorala K et al . Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. Stroke. 1996; 27:63–68.
2. Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes world. J Am Coll Cardiol. 2006;47:1093–1100.
3. Najarian RM, Sullivan LM, Kannel WB, et al. Metabolic syndrome compared with type 2 diabetes mellitus as a risk factor for stroke: The Framingham offspring study. Arch Intern Med. 2006;166:106–111.
4. Guzder RN, Gatling W, Mullee MA et al Impact of metabolic syndrome criteria on cardiovascular disease risk in people with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetologia. 2006;49:49–55.
5. Hanefeld M, Koehler C, Gallo S et al Impact of the individual components of the metabolic syndrome and their different combinations on the prevalence of atherosclerotic vascular disease in type 2 diabetes: the Diabetes in Germany (DIG) study. Cardiovasc Diabetol. 2007;6:13.
6. Panagiotakos D, Pitsavos C, Chrysohoou C et al. Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA Study. Am Heart J. 2004;147:106–112.
7. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD et al . Plasma lipid profile and incident ischemic stroke. The ARIC study. Stroke. 2003;34:623–631.
8. Haffner SM, Despres JP, Balkau B et al Waist circumference and body mass index are both independently associated with cardiovascular disease: the International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA) survey. J Am Coll Cardiol. 2006;4 suppl:358A.
9. Poirier P, Lemieux I, Mauriege P et al. Impact of waist circumference on the relationship between blood pressure and insulin: the Quebec Health Survey. Hypertension. 2005;45:363–367.
10. Cigolini M, Targher G, Bergamo Andreis IA et al Visceral fat accumulation and its relation to plasma hemostatic factors in healthy men. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1996;16: 368–374.
11. Rost NS, Wolf PA, Kase CS et al Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. Stroke. 2001; 32: 2575–2579.