

Επίδραση της Κιναπρίλης στη Διαβητική Νευροπάθεια του Αυτόνομου και του περιφερικού Νευρικού συστήματος για δύο χρόνια.

Τ.Διδάγγελος, Κ.Τζιόμαλος, Χ.Μαργαριτίδης, Ζ. Κοντονίνας,
Ι.Στεργίου, Σ. Τσοτουλίδης,
Ε. Καρλάφτη, Α. Μουρουγλάκης, Α. Χατζητόλιος.

Διαβητολογικό Κέντρο, Ά Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ,
Π.Γ.Ν.Θ. "ΑΧΕΠΑ", Θεσσαλονίκη



Σκοπός της μελέτης

Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της χορήγησης αναστολέα του Μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II (Quinapril, 20 mg / ημέρα) για δύο χρόνια, στην διαβητική αυτόνομη και περιφερική νευροπάθεια σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 και 2.

Εισαγωγή

- Δεν υπάρχουν εγκεκριμένες από τον FDA θεραπείες για την διαβητική νευροπάθεια
- Υπάρχουν μόνο τρεις εγκεκριμένες θεραπείες για επώδυνη ΔΠΝ.
- Καμία θεραπεία δεν έχει ως αποτέλεσμα την πλήρη εξάλειψη της υποκείμενης παθοφυσιολογικής διαταραχής
- Η θεραπεία της διαβητικής νευροπάθειας είναι μια μη ικανοποιημένη ανάγκη στην κλινική πρακτική.
- Μόνο, ο αυστηρός μεταβολικός έλεγχος φαίνεται να έχει ευεργετική επίδραση στην πρόληψη και καθυστέρηση της εμφάνισης της νευροπάθειας και στη μείωση του επιπολασμού της υποκείμενης νευροπάθειας.

R. Pop-Busui, W. H. Herman, E. L. Feldman et al., "DCCT and EDIC studies in type 1 diabetes: lessons for diabetic neuropathy regarding metabolic memory and natural history," *Current Diabetes Reports*, vol. 10, no. 4, pp. 276–282, 2010.

C. L. Martin, J. W. Albers, and R. Pop-Busui, "Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study," *Diabetes Care*, vol. 37, no. 1, pp. 31–38, 2014.

Διαβητική Νευροπάθεια

I. Τυπική

Συμμετρική, αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια που οφείλεται στις μεταβολικές και μικροαγγειακές διαταραχές, ως αποτέλεσμα της έκθεσης σε χρόνια υπεργλυκαιμία, σε συνδυασμό με καρδιαγγειακούς κινδύνους.

II. Μη τυπική

Διαφέρει στην εμφάνιση, πορεία, εκδήλωση και πιθανούς μηχανισμούς, ενώ σχετίζεται με πόνο ή / και δυσαυτονομία.

Διαβητική Νευροπάθεια

Η Περιφερική και η Αυτόνομη Νευροπάθεια είναι οι συχνότερες εκδηλώσεις και συχνά συνυπάρχουν.

Περιφερική Διαβητική Νευροπάθεια:

- ✓ ανυπόφορος νευροπαθητικός πόνος
- ✓ αυξημένη νοσηρότητα (έλκος ποδιού, εκτομές, μειωμένη ποιότητα ζωής)
- ✓ αυξημένη θνησιμότητα.

Αυτόνομη Διαβητική Νευροπάθεια:

- ✓ Επηρεάζει όλα τα όργανα και συστήματα που συνδέονται με το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα
(όπως καρδιαγγειακό, ουρογεννητικό, γαστρεντερικό, θερμορυθμιστικό)

Νευροπάθεια του Καρδιαγγειακού Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος

- Διαταραχές στον καρδιακό ρυθμό και στην αγγειακή αιμοδυναμική.
- Επιπολασμός 2.5 έως 50% (ανάλογα τον πληθυσμό)
- Αυξάνεται με την ηλικία και την διάρκεια του διαβήτη
- Αυξάνει την θνητότητα
- Συνδέεται με μυοκαρδιακή ισχαιμία, Στεφανιαία Νόσο, Αγγειακό Εγκεφαλικό επεισόδιο.

Σχεδιασμός- Μεθοδολογία

Επιλογή ασθενών

Ανοικτή, παράλληλη μελέτη

- 63 ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 ή 2
- 46% άνδρες, 54% γυναίκες
- μέση ηλικία 52 έτη
- μέση διάρκεια ΣΔ 18 έτη

Ειδικά χαρακτηριστικά: Ασυμπτωματικοί, νορμοτασικοί, με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, σε αγωγή μόνο με ινσουλίνη, χωρίς στεφανιαία νόσο (thallium 201 myocardial perfusion imaging)

Τυχαιοποίηση: Ομάδα Α: Κιναπρίλη 20mg/ημέρα (n=31)
Ομάδα Β: χωρίς θεραπεία (n=32)

Σχεδιασμός- Μεθοδολογία

Δημογραφικά χαρακτηριστικά	Ομάδα Α N= 31	Ομάδα Β N=32	p
Διάρκεια ΣΔ (έτη)	17.8 \pm 7.4	18.1 \pm 8.2	NS
Ηλικία (έτη)	52,7 \pm 16.4	51.9 \pm 13.9	NS
ΣΔ τύπου 1	14	13	
Ανδρας/ Γυναίκα	15/16	12/20	
HbA1c (%)	7.1 \pm 2.2	7.2 \pm 2.4	NS
FPG (mg/dl)	125 \pm 27	129 \pm 19	NS
Χοληστερόλη (mg/dl)	189 \pm 37	193 \pm 51	NS
HDL (mg/dl)	46 \pm 10	45 \pm 10	NS
LDL (mg/dl)	107 \pm 36	118 \pm 49	NS
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	185 \pm 70	171 \pm 68	NS
Κρεατινίνη (mg/dl)	0.97 \pm 0.19	0.98 \pm 0.25	NS
eGFR (ml/min/1.73m ²)	112.0 \pm 34.5	109.1 \pm 36.6	NS
Ουρικό Οξύ (mg/dl)	5.4 \pm 1.3	6.1 \pm 2.1	NS

Σχεδιασμός- Μεθοδολογία

Αξιολόγηση ΠΔΝ και ΔΑΝ

Cardiovascular Reflex Tests (CARTs):

- Μεταβολή του R-R κατά την διάρκεια της βαθείας εισπνοής [δείκτης εκπνοής/ εισπνοής [expiration/inspiration ratio (E/I)], μέση κυκλική προσπίπτουσα [mean circular resultant (MCR)] και σταθερή απόκλιση [standard deviation (SD)],
- Δοκιμασία Valsalva (Vals)
- 30:15 δείκτης
- Ορθοστατική υπόταση

Σχεδιασμός- Μεθοδολογία

Αξιολόγηση ΠΔΝ και ΔΑΝ

Michigan Neuropathy Screening Instrument Ερωτηματολόγιο και εξέταση (MNSIQ and MNSIE)
Βιοθεσιόμετρο (BIO)

Το MNSI αξιολογεί το ιστορικό των νευροπαθητικών συμπτωμάτων και με τη φυσική εξέταση αξιολογεί την εμφάνιση και την αίσθηση των ποδιών. (επιθεώρηση του δέρματος των ποδιών για παραμορφώσεις, ξηρό δέρμα, κάλους, μολύνσεις, σχισμές και έλκος, αντανακλαστικό αστραγάλου και αίσθηση κραδασμών- βιοθεσιόμετρο).

Ένα ποσοστό ≥ 2 θεωρήθηκε μη φυσιολογικό. Η ανωμαλία σε κάθε είδος βαθμολογείται μεταξύ 0,5 και 1 και απαιτούνται τουλάχιστον 2 μη φυσιολογικά στοιχεία για να επιτευχθεί η βαθμολογία της νευροπάθειας.

Όλοι οι ασθενείς είχαν αμφότερα σαφές DCAN (2 ή περισσότερα CARTs ανώμαλα) και συγκεκριμένα DPN.

Στατιστική Ανάλυση

Τα δεδομένα αναλύθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS (version 17.0; SPSS, Chicago, IL, USA).

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως ποσοστά για τις κατηγορικές μεταβλητές και ως μέση και τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές. Οι διαφορές στις κατηγορικές μεταβλητές μεταξύ των ομάδων κατά την έναρξη αξιολογήθηκαν με τη δοκιμή chi-square.

Οι διαφορές σε συνεχείς μεταβλητές μεταξύ των ομάδων στην αρχή και στο τέλος της επανεξέτασης, πραγματοποιήθηκαν με independent samples *t*-test.

Paired samples *t*-test χρησιμοποιήθηκαν για συγκρίσεις των δεικτών της ΔΠΝ και της ΚΑΔΝ, πριν και μετά την θεραπεία.

two-tailed < 0.05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό.

Αποτελέσματα

Ομάδα Α:

Στατιστικά σημαντική ήταν η διαφορά στους:

E/I (1.11 ± 0.06 vs. 1.23 ± 0.12)

MCR (18.1 ± 6.2 vs. 38.7 ± 20.5)

SD (31.1 ± 11.9 vs. 56.6 ± 23.0)

Στατιστικά μη σημαντική ήταν η διαφορά στους:

Vals, 30:15, OH, MNSIQ, MNSIE και BIO.

Ομάδα Β:

Στατιστικά σημαντική ήταν η διαφορά στους:

Δείκτες CARTs, εκτός από Vals.

Οι δείκτες MNSIQ, MNSIE και BIO δεν μεταβλήθηκαν

Αποτελέσματα Τιμές δεικτών CARTs

CARTs δείκτες	Ομάδα A basal n=31	Ομάδα A final n=31	p	Ομάδα B basal n=32	Ομάδα B final n=32	p	P A vs B Final
Ε/Ι δείκτης	1.11±0.06	1.23±0.12	0.011	1.09±0.06	1.04±0.04	0.007	<0.001
MCR	18.1±6.2	38.7±20.5	0.006	14.2±4.2	8.1±4.5	0.01	<0.001
SD	31.1±11.9	56.6±23.0	0.004	28.2±9.9	15.5± 7.4	<0.05	<0.001
Vals. δείκτης	1.48±0.28	1.56±0.33	ns	1.52±0.22	1.50±0.28	ns	ns
30:15 δείκτης	1.15±0.12	1.18±0.12	ns	1.15±0.06	1.08±0.04	<0.05	<0.001
OH	16.0±11.8	10.4±6.1	ns	18.5±4.5	28.0±6.3	0.018	<0.001

Αποτελέσματα

Τιμές δεικτών για την Διαβητική Περιφερική Νευροπάθεια

	Ομάδα A baseline	Ομάδα A final	p	Ομάδα B baseline	Ομάδα B final	
MNSI	2.6± 0.4	2.4	NS	2.4± 0.4	2.5± 0.5	NS
BIO	23±8	20±7	NS	25±8	24±9	NS

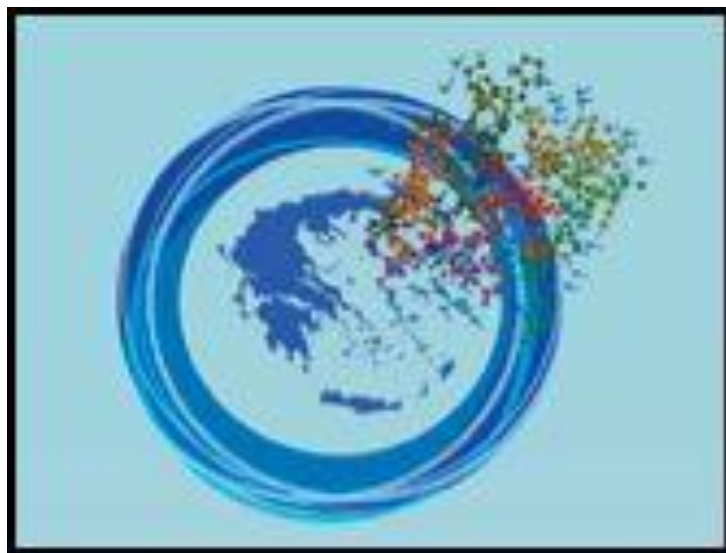
Συμπεράσματα

Οι τρεις δείκτες της δοκιμασίας βαθιάς αναπνοής βελτιώθηκαν σημαντικά στην ομάδα Α των ασθενών, η οποία έλαβε Κιναπρίλη, στα δύο χρόνια παρακολούθησης, γεγονός που ερμηνεύεται ως βελτίωση της σχέσης συμπαθητικού-παρασυμπαθητικού. Στους άλλους τρεις δείκτες των δοκιμασιών παρατηρήθηκε μικρή μη-σημαντική βελτίωση.

Η βελτίωση της αλληλεπίδρασης συμπαθητικού – παρασυμπαθητικού μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση στη μακροχρόνια εξέλιξη των ασθενών αυτών.

Σημαντικά σημεία

- i) Η παρούσα μελέτη παρουσιάζει την **αποτελεσματικότητα** και την **ασφάλεια** της θεραπείας με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II (ACE) σε ασθενείς με καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια (CAN), ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 σε πρώιμα στάδια της νόσου, στις οποίες οι στεφανιαίες παθήσεις και η ΑΥ είναι πολύ πιο συχνές σε σχέση με τον ΣΔ τύπου 1.
- ii) Επιπλέον, πολλές μελέτες υστερούν λόγω ανεπαρκούς ορισμού της διαβητικής καρδιαγγειακής αυτόνομης νευροπάθειας (DCAN) ή επαρκών δεδομένων για την παρουσία του DCAN.
- iii) Η μελέτη διερευνά σε άκρως επιλεγμένους ασθενείς αυτή τη συσχέτιση και είναι η πρώτη που αναφέρει μια βελτίωση της DCAN μετά από θεραπεία με έναν αναστολέα ACE για 2 χρόνια.



Ευχαριστούμε για την προσοχή σας

