

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
CRAIOVA**

ȘCOALA DOCTORALĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

- Rezumat -

**”COMPLICAȚIILE CRONICE LA PACIENȚII
CU DIABET ZAHARAT TIP 1”**

- *studiu epidemiologic* –

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:

Prof. Univ. Dr. Maria Moța

STUDENT- DOCTORAND:

Diana Clenciu

Craiova

2014

CUPRINS

Cuvinte cheie	3
1. Stadiul actual al cunoașterii	
1.1. Complicațiile microvasculare ale diabetului zaharat	3
1.2. Complicațiile macrovasculare ale diabet zaharat	3
1.3. Factorii de risc ai complicațiilor cronice în diabet zaharat	4
1.4. Insulinorezistența și sindromul metabolic în diabet zaharat tip 1	4
2. Contribuția proprie	
2.1 Scopul studiului	6
2.2 Material și metode de lucru	6
2.3 Rezultate	7
2.3.1. Complicațiile microvasculare în DZ tip 1	7
2.3.2. Complicațiile microvasculare în DZ tip 1	7
2.3.3. Insulinorezistența la pacienții cu DZ tip 1	7
Discuții	8
Concluzii	9

Cuvinte cheie: neuropatie diabetică, complicații microvasculare, factori de risc

1. Stadiul actual al cunoașterii

Complicațiile vasculare ale DZ sunt microvasculare și macrovasculare. Complicațiile microvasculare includ nefropatia diabetică, retinopatia diabetică (RD) și neuropatia diabetică (ND), în timp ce complicațiile macrovasculare se referă la bolile cardiovasculare, cerebrovasculare și vasculare periferice. Ca rezultat al complicațiilor vasculare, diabetul este principala cauză de orbire, este responsabil de până la 40% din cazurile de insuficiență renală și este un factor determinant major al morbidității și mortalității de cauză cardiovasculară.

1.1. Complicațiile microvasculare ale diabetului zaharat

Neuropatia diabetică este cea mai frecventă complicație a DZ care afectează mai mult de 50% dintre pacienții cu DZ tip 1 și tip 2. Neuropatia diabetică periferică implică prezența de simptome sau semne de disfuncție periferică nervoasă la persoanele cu diabet zaharat după ce alte cauze posibile ale bolii au fost excluse.

Retinopatia diabetică este principala cauză de orbire la persoanele cu vârstă cuprinsă între 25-74 de ani în Statele Unite ale Americii.

În prezent, nefropatia diabetică este cauza principală a bolii renale cronice în Statele Unite și în alte societăți occidentale. Este, de asemenea, una dintre cele mai importante complicații pe termen lung în ceea ce privește morbiditatea și mortalitatea la pacienții cu diabet zaharat.

Diabetul zaharat este responsabil pentru 30-40% din cazurile de stadiu final al bolii renale în Statele Unite.

1.2. Complicațiile macrovasculare ale diabetului zaharat

Prezența bolilor cardiovasculare (BCV) în DZ tip 1 afectează în mare măsură speranța de viață. Hiperglicemia ce determină o creșterea stresului oxidativ este considerată fi factorul cheie fiziopatologic al ambelor complicații micro- și macrovasculare.

De-a lungul ultimilor 40 de ani, a fost observată o reducere a mortalității datorată bolii cardiovasculare și coronariană cu aproximativ 70% atât la pacienții diabetici cât și la non-diabetici. Cauza se presupune a fi un progres substanțial în managementul factorilor de risc CV-ul și cardiologie interventionala. Mai mult decât

atât, la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, o scădere a mortalității și o îmbunătățire remarcabilă a speranței de viață a avut loc în ultimele decenii. Compararea a două subcohorte în studiul Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications în funcție de perioada de diagnostic a diabetului zaharat (1950-1964 vs 1965-1980) a constatat o creștere a speranței de viață de aproximativ 14 ani. Cu toate acestea, riscul global de BCV pentru persoanele cu diabet zaharat tip 1, comparativ cu persoanele fără diabet zaharat a crescut de 2-3 ori la bărbați și 3-5 ori la femei. O creștere semnificativă a mortalității BCV legate de creșterea nivelurilor de HbA1c a fost raportat în diabetul zaharat de tip 1.

1.3. Factorii de risc ai complicațiilor cronice în diabet zaharat

Asocierea dintre durata diabetului, gradul hiperglicemiei și severitatea complicațiilor microvasculare a fost remarcată și în tipul 1 și în tipul 2 de diabet. Nu același lucru se poate spune despre relația control glicemic și complicațiile macrovasculare care nu este direct proporțională. Asocierea diabetului, mai ales tipul 2, cu numeroși factori de risc vasculari precum hipertensiunea arterială și dislipidemia duce la o interacțiune a acestor factori care alterează riscul și de aceea fiecare factor trebuie încadrat în contextul general, nu apreciat izolat.

Hiperglicemia este unul dintre cei mai importanți factori de risc pentru complicațiile cronice. Retinopatia diabetică și microalbuminuria sunt markeri pentru complicațiile microvasculare, aspect confirmat de numeroase studii care au analizat relația dintre controlul glicemic pe de o parte și debutul și progresia complicațiilor microvasculare pe de altă parte. Cu toate acestea, controlul glicemic nu pare a influența momentul apariției retinopatiei, cu excepția celor cu un control foarte alterat (HbA1c >13%).

Pe lângă hiperglicemie, hipertensiunea arterială, hiperlipidemia, fumatul și originea etnică joacă un rol important în apariția și evoluția complicațiilor cronice în diabetul zaharat.

1.4. Insulinorezistența și sindromul metabolic în diabetul zaharat tip 1

S-a demonstrat că în DZ tip 1, rezistența la insulină este prezentă înainte de diagnostic, în momentul diagnosticului precum și la câțiva ani după diagnostic. Studiile au arătat că rezistența la insulină poate chiar accelera progresia moderată până la risc ridicat pentru dezvoltarea diabetului zaharat tip 1. Un studiu realizat în

2002 a considerat ca motivele probabile ale rezistenței la insulină în momentul diagnosticului ar fi următoarele: decompensarea metabolică acută, creșterea hormonilor de contrareglare în timpul pubertății (de exemplu, hormonul de creștere) și alterarea metabolismului glucidic. Mai multe studii au arătat, totuși, că insulinorezistența (IR) este mult mai asociată cu vârsta înaintată, cu durata mai mare a diabetului, cu o cantitate mai mare de țesut adipos, cu antecedentele familiale de diabet zaharat tip 2, controlul glicemic slab și creșterea lipidelor. Yki-Jarvinen și Koivisto a remarcat în mod special o reducere suplimentară de 40% a absorbției glucozei mediate de insulină în diabetul zaharat tip 1 cu lungă durată (> 1 an) decât în cel nou diagnosticat (< 1 an).

Două dintre cele mai importante limitări în evaluarea rezistenței la insulină la pacienții cu DZ tip 1 sunt prevalența scăzută și incidența DZ tip 1 în toată lumea, în special în regiunea asiatică și absența unei metode neinvazive de a cuantifica rezistența la insulină în acest tip de diabet.

Sindromul metabolic grupează factori de risc cardiovasculari și metabolici care cuprind obezitatea centrală, rezistența la insulină, dislipidemia, hipertensiunea arterială. Prezența sindromului metabolic prezice riscul de boli cardiovasculare la subiecții nediabetici, precum și la cei cu diabet de tip 2. Există mai multe definiții ale sindromului metabolic, cel mai recent fiind consensul Federației Internaționale de Diabet (IDF).

Esențială pentru dezvoltarea sindromului metabolic pare a fi prezența rezistenței crescute la insulină. Cu toate că aceasta este o caracteristică de obicei, asociată cu dezvoltarea diabetului de tip 2, poate fi, de asemenea, o caracteristică a pacienților cu diabet zaharat de tip 1. Atunci când este prezent în DZ tip 1 se poate interpreta că pacienții cu insulinorezistență sunt susceptibili de a fi la risc crescut de a dezvolta boli cardiovasculare.

Clinic, rezistența la insulină la pacienții cu DZ tip 1 este adesea recunoscută de necesarul mare de insulină. Folosind eGDR, studiul epidemiologic Pittsburgh ce viza complicațiile cronice ale diabetului zaharat a constatat un eGDR scăzut, prin urmare, o rezistență mare la insulină care este asociată cu risc crescut de nefropatie diabetică, boli vasculare periferice și boli coronariene. Datele până în prezent arată că la pacienții cu DZ tip 1 există o asociere între prezența sindromului metabolic și nefropatia diabetică și controlului glicemic precar.

2. Contribuția proprie

2.1 Scopul studiului

Studiul de față își propune:

◆ stabilirea prevalenței complicațiilor cronice specifice în DZ tip 1 și corelații cu prezența factorilor de risc (stilul de viață, nivelul activității fizice, starea de nutriție, durata de evoluție a bolii, vârsta de debut a bolii, controlul metabolic).

◆ evaluarea echilibrului metabolismului glucidic și a profilului lipidic la pacienții incluși în studiu.

◆ evaluarea gradului de insulinorezistență și corelarea acesteia cu apariția complicațiilor cronice.

2.2 Material și metode de lucru

Studiul de tip observațional cross-secțional s-a desfășurat pe o perioadă de trei ani 2010-2013 în Clinica de Diabet Nutriție și Boli metabolice a Spitalului Clinic Județean de Urgență din Craiova. Calendarul explorării pacienților luați în studiu a constat într-o evaluare inițială completă la includerea în lotul de studiu. S-a analizat un lot de 200 subiecți cu DZ tip 1

Criteriile de includere: subiecți caucazieni; pacienți diagnosticați cu DZ tip 1 aflați în tratament insulinic permanent inițiat în primul an de la diagnosticarea diabetului zaharat și înainte de vârsta de 40 ani; consimțământ informat semnat de subiecți

Criteriile de excludere din studiu: prezența în lista de medicamente permanente a substanțelor potențial nefrotoxice; diagnostic de hipertensiune arterială ce precede diagnosticul de nefropatie diabetică; pacienții cu simptomatologie/semne clinice de infecție urinară urocultură pozitivă sau alte cauze de afectare a eliminării urinare de proteine.

Consimțământul informat a fost semnat de către fiecare participant la studiu, în deplină cunoștința de cauză, după ce a fost informat asupra tuturor aspectelor relevante în luarea deciziei. Desfășurarea tuturor activităților din proiectul de cercetare s-a realizat cu respectarea normelor legale prevăzute în Legea 206/2004 privind buna conduită în cercetarea științifică, dezvoltarea tehnologică și inovare.

Pacienții cu DZ au fost recrutați neselectați dintre pacienții care s-au prezentat la consultații în ambulatoriul de specialitate al Spitalului Clinic

Județean de Urgență Craiova și au îndeplinit criteriile de includere și excludere. În urma colectării datelor s-a realizat baza de date inițială, cu ajutorul programului EXCEL

2.3 Rezultate

Am efectuat un studiu pe 200 de subiecți cu DZ tip 1 (116 bărbați și 84 femei) la care au fost analizate complicațiile cronice și principalii factori de risc ai complicațiilor acestora în DZ tip 1.

2.3.1. Complicațiile microvasculare în DZ tip 1

Neuropatia diabetică s-a întâlnit la 126 pacienți ceea ce reprezintă un procent de 61,5%. Retinopatia diabetică în orice stadiu s-a întâlnit în procent de 53%, retinopatia diabetică proliferativă s-a întâlnit la 61 pacienți ceea ce reprezintă 30,5%. BCR diabetică s-a întâlnit în procent de 44% dintre pacienți

2.3.2. Complicațiile macrovasculare în DZ tip 1

Boala vasculară periferică s-a întâlnit la 52 pacienți (26%), iar infarctul miocardic s-a întâlnit la 6 pacienți (3%). Cardiopatia ischemică cronică a fost prezentă la 39 pacienți (19,5%) dintre care 6 pacienți aveau infarct miocardic în antecedente. Accidentului vascular cerebral (AVC) s-a întâlnit doar la un singur pacient (0,5%) cu DZ tip 1 astfel încât nu s-a putut realiza analiza statistică a acestuia. Pacientul era de sex masculin, în vârstă de 59 ani, avea o durată de evoluție a DZ de 20 ani, o valoare a HbA1c de 7,8% la momentul colectării datelor și prezenta hipertensiune arterială, dislipidemie și hiperuricemie în tratament.

2.3.3. Insulinorezistența la pacienții cu DZ tip 1

În studiul nostru, în urma analizei statistice efectuate se observă că insulinorezistența evaluată prin valoarea scăzută a eGDR apare constant asociată cu toate complicațiile cronice ale DZ tip 1.

Astfel, insulinorezistența evaluată prin eGDR (estimated glucose disposal rate) $\leq 7,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ a fost întâlnită la 83 pacienți (41,5%), media eGDR fiind $10,06 \pm 5,56 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. Dintre cei 83 pacienți cu insulinorezistență, 66,3% au fost bărbați și 33,7% femei.

Vârsta, sexul, istoricul familial pozitiv de DZ, durata de evoluție a bolii, fumatul, raportul talie-șold, IMC-ul și dislipidemia la pacienții cu DZ tip 1 cu sau fără rezistența la insulină au fost statistic semnificativ diferite. Se observă o prevalență mai mare a rezistenței la insulină printre pacienții cu durata bolii de peste 10 ani, la cei cu istoric familial pozitiv de DZ (50,6% vs 32,5%), la hipertensivi (89,2% față de 26,5%) și la cei cu dislipidemie (61,9% vs 35,1%, $p < 0,001$)

DISCUȚII

La 31% dintre cei 200 pacienți studiați nu au fost regăsite nici una dintre complicațiile cronice ale diabetului zaharat, în schimb 69% dintre pacienți prezentau complicații cronice micro și/ sau macrovasculare.

Nu au fost depistați pacienți cu DZ tip 1 doar cu complicații macrovasculare sau doar microvasculare, pacienții au prezentat complicații atât micro cât și macrovasculare.

În acest studiu, vârsta înaintată, durata mai lungă de evoluție a DZ, insulinoresistența, prezența HTA și dislipidemia au fost frecvent întâlnite la pacienții cu complicații cronice micro și macrovasculare.

Vârsta înaintată și durata lungă de evoluție a DZ sunt factori cunoscuți și demonstrați în numeroase studii ca fiind asociați cu dezvoltarea și progresia complicațiilor cronice în DZ, în timp ce acest nou concept de insulinoresistență apărut în ultimul timp și în cadrul diabetului zaharat tip 1 a câștigat teren în a fi acceptat la nivel mondial în rândul medicilor și cercetătorilor. În acest studiu am evaluat prevalența insulinoresistenței la pacienții cu DZ tip 1 utilizând scorul clinic eGDR, rezultatele arătând o prevalență a acesteia de 41,5%, asemănătoare cu cea a celorlalte țări europene unde prevalența citată în studii este de 32-48%.

Rezultatele acestui studiu au arătat că insulinoresistența, cuantificată prin eGDR, este mai frecventă la pacienții cu complicații cronice decât la cei fără complicații. În plus, a arătat că valoarea scăzută a eGDR (insulinoresistență crescută) este independent asociată cu prezența tuturor complicațiilor cronice ale DZ.

Acest rezultat este foarte interesant deoarece prezența insulinoresistenței nu este unanim acceptată, deși poate fi un indicator bun pentru toate complicațiile cronice independent de alți factori de risc.

CONCLUZII

Studiul realizat cuprinde analiza complicațiilor cronice micro și macrovasculare ale DZ, a parametrilor clinici și paraclinici incriminați ca posibili factori de risc în apariția complicațiilor în evoluția DZ, a condus la elaborarea următoarelor concluzii care pot avea importanță și aplicabilitate practică în prevenirea și întârzierea evoluției bolii.

- 69% dintre pacienți au prezentat complicații cronice ale DZ, iar 31% nu au prezentat nici o complicație. Toții pacienții ce au prezentat complicații cronice au prezentat atât complicații microvasculare cât și macrovasculare.

- Cea mai frecventă complicație microvasculară a fost neuropatia diabetică ce a fost întâlnită în procent de 61,5%, urmată de retinopatia diabetică în orice stadiu 53% și de BCR diabetică care s-a întâlnit la 44% dintre pacienții studiați.

- În cazul complicațiilor macrovasculare, cea mai frecvent întâlnită a fost BVP la 26% dintre pacienți urmată de CIC la 19,5% dintre pacienți. Infarctul miocardic s-a întâlnit doar la 6 pacienți, iar accidentul vascular cerebral la un singur pacient.

- Vârsta înaintată, durata mai lungă de evoluție a DZ, insulinoresistența cuantificată prin eGDR, prezența HTA și dislipidemia au fost frecvent întâlnite la pacienții cu complicații cronice micro și macrovasculare.

- IR a fost evaluată la 41,5% dintre pacienții cu DZ tip 1, a fost mai frecvent întâlnită la pacienții cu complicații cronice decât la cei fără complicații și s-a asociat cu prezența tuturor complicațiilor cronice ale DZ.

- Acest studiu a demonstrat asocierea dintre rezistența la insulină și DZ tip 1, deși este limitat de dimensiunea relativ redusă a eșantionului. Astfel, este nevoie de cercetări viitoare care să implice un eșantion mai mare pentru a determina care dintre factorii identificați sunt asociați cu rezistența la insulină în DZ tip 1.

- Studiul de față a demonstrat că IR este asociată cu un risc crescut de complicații cronice, dar datorită design-ului cross-secțional, relația de cauzalitate nu poate fi evaluată. Oricum, existența acestei relații de cauzalitate și beneficiul tratamentului însulinoresistenței în DZ tip 1 sunt probleme de dezbătut în viitor.

- În concluzie, studiul nostru a demonstrat că IR este singurul factor constant asociat cu toate complicațiile cronice din DZ tip 1 și poate fi util în viitor pentru anticiparea riscului de apariție a acestor complicații dar și pentru reevaluarea terapiei în DZ tip 1.