

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
CRAIOVA  
ȘCOALA DOCTORALĂ

# TEZĂ DE DOCTORAT

*Importanța glicemiei la o oră în cadrul  
testului de toleranță la glucoză orală în  
evaluarea insulinosecreției și a  
insulinorezistenței*

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT  
PROF. UNIV. DR. MARIA MOȚA

STUDENT- DOCTORAND  
DIUGAN FLAVIA CRISTINA

CRAIOVA  
2016

## CUPRINS

Lista de abrevieri.....	5
Introducere.....	7
Partea I – Stadiul cunoașterii.....	10
1. Diagnosticarea diabetului zaharat.....	11
1.1. Criterii de diagnostic ale DZ tip 2.....	11
1.2. Rolul TTGO în diagnostic.....	11
1.3. Rolul glicemiei la 1 oră în cadrul TTGO în aprecierea riscului cardio-metabolic .....	14
2. Insulinorezistența.....	18
2.1. Definiție, mecanisme de acțiune, evaluare și markeri surrogat de insulinorezistență.....	18
2.2. Indicatori de insulinorezistență.....	21
2.2.1. Indicatori clinici de insulinorezistență.....	21
2.2.2. Indicatori paraclinici de insulinorezistență.....	32
3. Importanța intervenției precoce în prevenirea sau întârzierea apariției DZ.....	40
Partea a II-a – Contribuția personală.....	43
1. Importanța temei.....	44
2. Obiectivele studiului.. ..	46
2.1. Obiective principale.....	46
2.2. Obiective secundare.....	46
2.3. Ipotezele de lucru.....	49
3. Material și metode de lucru.....	50
3.1. Designul studiului.....	50
3.2. Colectarea datelor.....	52
3.3. Folosirea datelor obținute pentru calcularea unor indicatori de insulinorezistență și insulinosecreție, a riscului cardiovascular și evaluarea prevalenței sindromului metabolic la loturile studiate.....	55
4. Analiza statistică.....	57
5. Rezultate.....	61
5.1. Caracteristicile loturilor.....	61
5.2. Indicatori clinici de insulinorezistență.....	70
5.3. Indicatori paraclinici de insulinorezistență.....	76
5.4. Evaluarea insulinosecreției.....	89
5.5. Evaluarea riscului cardiovascular.....	90
5.6. Evaluarea prevalenței sindromului metabolic.....	96
6. Discuții .....	98
7. Concluzii.....	108
Bibliografie.....	109

## CUVINTE CHEIE:

*TTGO, glicemia la 1 oră, insulinorezistență, insulinosecreție, risc cardiovascular*

## INTRODUCERE

Diabetul zaharat (DZ) reprezintă actual o problemă importantă de sănătate publică, afirmație susținută de creșterea rapidă a numărului pacienților cu DZ în ultimele decenii, putându-se vorbi de o “pandemie” a DZ la nivel global. Un motiv suplimentar de îngrijorare îl reprezintă și faptul că DZ este în continuare subdiagnosticat, numărul pacienților diagnosticați cu DZ fiind în realitate aproape dublat de cel al pacienților cu DZ sau prediabet nediagnosticați.

## PARTEA I

### STADIUL CUNOAȘTERII

#### 1. DIAGNOSTICAREA DZ

##### Criteria de diagnostic ale DZ tip 2:

- glicemia a jeun  $\geq 126$  mg/dl (7 mmoli/l) în 2 testări diferite *sau*
- Hemoglobina glicată (HbA1c)  $\geq 6,5\%$  printr-o metodă certificată *sau*
- Glicemia la 2 ore în cadrul testului de toleranță la glucoza orală (TTGO)  $\geq 200$ mg/dl (11,1 mmoli/l) *sau*
- Glicemie venoasă detectată întâmplător  $\geq 200$ mg/dl (11,1mmoli/l) la un pacient cu simptomatologie clasică de hiperglicemie

##### Rolul TTGO în diagnostic

Există în continuare controverse în ceea ce privește rolul TTGO versus glicemia a jeun in practică. TTGO prezintă inconveniențele unui cost mai mare, a unei reproductibilități mai reduse și a unui oarecare discomfort pentru pacient. Avantajele, comparativ cu diagnosticarea DZ numai prin intermediul glicemiei a jeun, sunt însă multiple. Este necesară depistarea activă a pacienților cu DZ și cu prediabet (alterarea glicemiei a jeun: IFG, toleranța alterată la glucoză: IGT), având în vedere faptul că intervenția precoce este de importanță vitală pentru această categorie de pacienți.

##### Rolul glicemiei la 1 oră în aprecierea riscului cardiometabolic

În ultimii ani s-a conturat tot mai mult ideea unui exces de risc cardio- metabolic în cazul pacienților considerați actual normotoleranți la glucoză dar care prezintă o valoare crescută a glicemiei la 1 oră în cadrul TTGO.

S-a emis ipoteza că persoanele cu toleranță normală la glucoză și glicemie la 1 oră după încărcarea cu glucoză la fel de mare ca cea a subiecților cu IGT pot prezenta

un fenotip intermediar al metabolismului glucozei ce prezintă alterarea sensibilității la insulină și afectarea sensibilității la glucoză a celulelor  $\beta$ , cu risc crescut de a dezvolta DZ.

## 2. INSULINOREZISTENȚA

Insulinorezistența este definită ca reducerea responsivității la nivelurile circulante normale de insulină. Insulinorezistența este demonstrată a fi atributul comun al obezității, DZ, dislipidemie (DLP), bolii cardiovasculare și a altor componente ale sindromului metabolic (SM), fiind o verigă importantă în fiziopatologia acestor afecțiuni.

### Indicatori de insulinorezistență

#### ➤ Indicatori clinici de insulinorezistență

- ❖ Obezitatea. Indicele de masă corporală (IMC)

IMC= greutatea (kg)/ înălțime<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>)

- ❖ Obezitatea abdominală obiectivată prin: Circumferința abdominală (CA), Circumferința șoldurilor (CȘ), Raportul circumferința abdominală – circumferința șoldurilor (CA/CȘ).

Parametru	Risc crescut de complicații metabolice	Risc foarte crescut de complicații metabolice
CA (cm) Femei	80- 88	≥ 88
CA (cm) Bărbați	94- 102	≥ 102
CA/CȘ Femei	-	≥ 0,85
CA/CȘ Bărbați	-	≥ 0,90

- ❖ Raportul circumferință abdominală-înălțime (CA / H)(normal < 0.5)

#### ➤ Indicatori biologici de insulinorezistență

- ❖ Homeostatic Model Assessment (HOMA)

HOMA 1- IR= (I × G) / 22,5; unde I = insulinemia bazală (mU/l), G= glicemia bazală (mmol/l)

- ❖ The quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI)

QUICKI = 1 / [log(I) + log(G)]; unde I = insulinemia bazală (microunități/ ml), G = glicemia bazală (mg/ dl)

- ❖ Insulinemia a jeun. Raportul glicemie-insulinemie a jeun

Valori ale raportului de ≤ 4,5 au o sensibilitate de 95% și o specificitate de 84% pentru diagnosticarea insulinorezistenței

- ❖ Adiponectina

Adiponectina este o proteină multifuncțională cu efecte pleiotrope insulino-sensibilizatoare. Din acest motiv este considerată una din moleculele cheie implicate în patogeneza SM

❖ Indicele Reaven (Raportul TG – HDL COL)

Raportul TG-HDL col  $\geq 3,5$  s-a corelat cel mai bine cu insulinorezistența și cu fenotipul intens aterogen de particule de LDL-col mici și dense, identificând astfel cu precizie subiecții dislipidemici, insulinorezistenți, cu risc înalt de evenimente cardiovasculare.

### **3. IMPORTANȚA INTERVENȚIEI PRECOCE ÎN PREVENIREA SAU ÎNTÂRZIAREA APARIȚIEI DIABETULUI ZAHARAT**

Studiile au arătat că intervenția precoce, încă din stadiul de IGT și IFG, poate reduce progresia spre DZ tip 2, precum și riscul cardiovascular asociat.

## **PARTEA A II-A**

### **CONTRIBUȚIA PERSONALĂ**

#### **1. IMPORTANȚA TEMEI**

Tema aduce în prim plan o categorie de pacienți cu profil metabolic special, cărora nu li se aplică standardele actuale de îngrijire și prevenție.

#### **2. OBIECTIVELE STUDIULUI**

##### **2.1. Obiective principale:**

- Evidențierea unei noi categorii de alterare a metabolismului glucidic, reprezentată de glicemia crescută la o oră în cadrul TTGO.
- Evaluarea gradului de insulinorezistență și insulinosecreție la această categorie de subiecți comparativ cu subiecți cu normotoleranță la glucoză și subiecți cu IGT

##### **2.2 Obiective secundare:**

- Evaluarea riscului cardiovascular la subiecții cu glicemie crescută la o oră și compararea acestuia cu riscul cardiovascular al subiecților cu normotoleranță la glucoză și al subiecților cu IGT
- Identificarea și stabilirea prevalenței SM la subiecții cu glicemie crescută la o oră comparativ cu subiecții cu normotoleranță la glucoză și cu IGT

### 3. MATERIAL ȘI METODE DE LUCRU

Studiul s-a desfășurat în perioada ianuarie- august 2015. Populația țintă a fost reprezentată de subiecți nediagnosticați anterior cu DZ sau IFG, care s-au prezentat în vederea evaluării statusului metabolic.

Subiecții au fost evaluați complet anamnetic, clinic și paraclinic la includerea în studiu. După aplicarea criteriilor de includere și excludere și semnarea consimțământului informat, subiecții li s-a efectuat TTGO cu 75 g glucoză și au fost eșantionați în 3 loturi:

LOT	1A	1B	2
Glicemie a jeun	< 110 mg/dl	<110 mg/dl	<110 mg/dl
Glicemie 1 oră	< 155 mg/dl	≥ 155 mg/dl	indiferent
Glicemie 2 ore	< 140 mg/dl	< 140 mg/dl	140-200 mg/dl

Au fost studiați 75 de subiecți în total, superpozabili ca sex și ca vârstă, câte 25 subiecți (13 bărbați și 12 femei) pentru fiecare din cele 3 loturi.

Conform datelor din literatură, am stabilit valoarea de cutoff a glicemiei la 1 oră la 155mg/dl. Riscul cardiovascular a fost calculat conform diagramelor SCORE aplicabile țărilor europene cu risc crescut iar prezența sindromului metabolic a fost obiectivată folosind criteriile NCEP ATP III.

### 4. ANALIZA STATISTICĂ

Pentru prelucrarea datelor s-a folosit programul Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA), împreună cu suita XLSTAT pentru MS Excel (Addinsoft SARL, Paris, Franța). Interpretarea statistică a fost completată folosind programul IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

### 5. REZULTATE

#### ➤ Caracteristicile loturilor:

Nu au existat diferențe semnificative statistic între subiecții celor 3 loturi din punct de vedere al: repartiției pe sex, vârstă, antecedente personale de DLP. În ceea ce privește statusul de fumător au existat diferențe semnificative statistic între loturile 1A și 1B ( $p$  Fisher exact = 0,044) precum și între loturile 1B și 2 ( $p$  Fisher exact = 0,044). Deasemenea, au existat diferențe semnificative în ceea ce privește antecedentele personale de hipertensiune arterială (HTA), între loturile 1A și 1B nu au existat diferențe semnificative statistic ( $p$  Fisher exact = 0,587), în timp ce între lotul 1B și 2 diferența a fost semnificativă statistic ( $p$  Fisher exact = 0,587).

➤ **Controlul glicemic**

Evaluând controlul glicemic prin prisma HbA1c, folosind testul ANOVA, am obținut o valoare înalt semnificativă statistic,  $p = 7,26 \times 10^{-8}$ , apropiată de 0, deci mult mai mică decât pragul de 0,001. Continuând analiza prin testul post-hoc Fisher LSD, am constatat că valoarea medie pentru pacienții din lotul 1A este în mod semnificativ mai mică față de cea a pacienților din lotul 1B care, la rândul ei, este semnificativ mai mică față de cea a pacienților din lotul 2.

➤ **Indicatori clinici de insulinorezistență**

Pentru toți parametrii calitativi analizați, am folosit testul Chi pătrat pentru a compara distribuțiile tuturor celor trei loturi și testul exact al lui Fisher pentru a compara doar distribuția lotului 1B cu lotul 2.

În ceea ce privește valoarea IMC, am constatat că nu există diferențe semnificative între cele trei loturi ( $p$  Chi pătrat = 0,361 > 0.05) și nici între lotul 1B și lotul 2 ( $p$  Fisher exact = 0,778 > 0.05)

Nici parametrii care au evaluat insulinorezistența prin prisma obezității abdominale nu au prezentat diferențe semnificative statistic: în cazul CA,  $p$  Chi pătrat a fost 0.521 și  $p$  Fisher exact = 0.463 iar în cazul CA/CS:  $p$  Chi pătrat = 0.319 și  $p$  Fisher exact = 0.289.

În ceea ce privește CA/H, nu au existat diferențe semnificative statistic:  $p$  Chi pătrat = 0.376 și  $p$  Fisher exact = 0.349.

➤ **Indicatori paraclinici de insulinorezistență**

- ❖ Trigliceridele plasmatice (TG) ( $\geq 150$  mg/dl semnificativ pentru insulinorezistență)

Deși diferența numerică între lotul 1A și celelalte două loturi a fost foarte mare, ea nu a prezentat semnificație statistic, probabil datorită numărului mic de pacienți din loturile de studiu, rezultatul testului Chi pătrat fiind  $p = 0,110$ . Între loturile 1B și 2 repartițiile au fost identice, deci nu putem pune în discuție decelarea unei diferențe semnificative statistic.

- ❖ HDL- colesterolul plasmatic

Nu s-au decelat diferențe semnificative statistic ( $p$  Chi pătrat = 0.804,  $p$  Fisher exact = 0.776).

- ❖ Scorul Reaven (TG/HDL-col) ( $\geq 3$  semnificativ pentru insulinorezistență)

În acest caz, testul Chi pătrat a generat valoarea  $p = 0,074$ , foarte apropiată de pragul maxim admis pentru semnificatie statistică,  $p = 0,05$ . Comparând loturile 1B și 2, prin testul Fisher exact, am obținut o valoare fără semnificatie statistică,  $p = 0,396$ .

❖ Insulinemia a jeun ( $\geq 16.3$  uU/ml, valoare oferită de laborator)

În acest caz au existat diferențe înalt semnificative statistic între cele 3 loturi ( $p$  Chi pătrat =  $0,0006893 < 0,001$ ), iar loturile 1B și 2 nu au prezentat diferențe semnificative ( $p$  Fisher exact =  $0,780$ ).

❖ Raportul glicemie-insulinemie a jeun ( $<4$  indicator de insulinorezistență)

Am obiectivat existența unei diferențe semnificative la compararea lotului martor cu celelalte două loturi ( $p$  Chi pătrat =  $0,04$ ), în timp ce loturile 1B și 2 nu au prezentat diferențe semnificative statistic ( $p$  Fisher exact =  $0,725$ ).

❖ Indicele HOMA-IR ( $\geq 2,5$  indicator de insulinorezistență)

Am decelat o diferență înalt semnificativă statistic ( $p$  Chi pătrat =  $0,000078$ ) între cele 3 loturi, în timp ce între lotul 1B și lotul 2 nu există o diferență semnificativă ( $p$  Fisher exact =  $0,742$ ).

❖ Indicele QUICKI ( $<0.357$  indicator de insulinorezistență)

Am obținut o diferență semnificativă statistic între lotul martor și celelalte două loturi ( $p$  Chi pătrat =  $0,014$ ), în timp ce între lotul 1B și lotul 2 nu a existat o diferență semnificativă ( $p$  Fisher exact =  $0,349$ ).

❖ Adiponectina ( $<7$ mg/dl indicator de insulinorezistență)

Nu au existat diferențe semnificative între cele 3 loturi ( $p$  Chi pătrat =  $0,790$ ) și nici între lotul 1B și lotul 2 ( $p$  Fisher exact =  $0,769$ ).

#### ➤ **Evaluarea insulinosecreției (indicele HOMA % B)**

În ceea ce privește valorile medii ale HOMA %B, testul ANOVA a returnat valoarea  $p = 0,143 > 0,05$ , care indică o diferență nesemnificativă între cele trei loturi. Deși, aparent, diferențele numerice între cele trei medii obținute sunt mari, rezultatul nesemnificativ statistic poate fi explicat din cauza variabilității foarte mari din cadrul fiecăruia dintre cele trei loturi (deviația standard este aproape cât media).

#### ➤ **Evaluarea riscului cardiovascular**

Comparând valoarea medie a riscului cardiovascular între cele trei loturi am identificat existența unei diferențe globale semnificative, rezultatul testului ANOVA fiind  $p = 0,034$ . Continuând analiza prin testul post-hoc Fisher LSD, pentru a identifica perechile între care se manifestă diferențe, am constatat că valoarea

medie pentru pacienții din lotul 1A diferă semnificativ atât față de cea a pacienților din lotul 1B, cât și față de cea a pacienților din lotul 2. Surprinzător, am constatat că pentru pacienții din lotul 1B riscul cardiovascular este mai crescut decât pentru pacienții din lotul 2.

➤ **Evaluarea prevalenței sindromului metabolic**

Comparând loturile prin prisma asocierii SM nu am identificat diferențe semnificative statistic, la compararea globală a celor trei loturi obținând valoarea  $p$  Chi pătrat = 0,320 , iar la compararea lotului 1B cu lotul 2 obținând  $p$  Fisher exact = 0,754.

## **6. DISCUȚII**

**În ceea ce privește markerii clinici de insulinorezistență** identificați de literatura de specialitate, deși există studii care au analizat și au comunicat asocieri semnificative statistic între parametrii ce descriu obezitatea și în special obezitatea abdominală și insulinorezistența asociată subiecților cu glicemie crescută la 1 oră, în studiul nostru nu s-a evidențiat această situație.

**În ceea ce privește indicatorii biologici de insulinorezistență**, rezultatele studiului nostru au confirmat datele publicate de studii efectuate pe număr mare de pacienți care au investigat corelația dintre insulinorezistența obiectivată prin markeri biologici (insulinemia a jeun, raportul glicemie-insulinemie, HOMA IR, QUICKI) și glicemia crescută la 1 oră.

**În ceea ce privește HbA1c**, în studiul nostru rezultatele au demonstrat o diferență semnificativă statistic între lotul de pacienți cu glicemie la 1 oră peste 155 mg/ dl și lotul cu IGT, comparativ cu cel cu glicemie la 0 oră < 155 mg/ dl.

**În ceea ce privește evaluarea insulinosecreției** prin indicele HOMA% B, rezultatele obținute nu au evidențiat o diferență semnificativă statistic între cele 3 loturi. Acest aspect poate fi explicat prin variabilitatea foarte mare a datelor obținute în cadrul fiecărui lot.

**În ceea ce privește riscul cardiovascular** evaluat conform diagramelor SCORE, aplicabile țărilor europene cu risc crescut din care face parte și România, am observat o diferență semnificativă statistic, în sensul unui risc crescut la subiecții din loturile cu glicemii crescute la 1 oră și la 2 ore comparativ cu pacienții din lotul de control ( $p = 0,048$ ). Mai mult chiar, riscul cardiovascular al pacienților cu glicemie crescută la 1 oră, considerați conform standardelor actuale a fi normotoleranți la glucoza, îl depășește pe cel al subiecților cu IGT.

Datele noastre nu au identificat o diferență semnificativă statistic a **prevalenței SM** la subiecții cu glicemie crescută la 1 oră comparativ cu subiecții celorlalte 2 loturi.

**Elementele de noutate aduse de acest studiu sunt reprezentate de:**

- Este singurul studiu publicat la nivel național care a investigat acest parametru: glicemia la 1 oră în cadrul TTGO și a identificat o noua categorie de alterare a metabolismului glucidic, cu trăsături metabolice distincte (insulinorezistență, risc cardiovascular crescut). Aceasta categorie nu este în prezent recunoscută și nu beneficiază de măsuri de profilaxie.
- Studiul nostru a identificat un risc cardiovascular mai mare la lotul de pacienți cu glicemie crescută la 1 oră decât la lotul de subiecți cu IGT, acest exces de risc nefiind corelat cu o prevalență mai mare a sindromului metabolic la această categorie de subiecți
- Asocierea înalt semnificativă statistic între glicemia crescută la 1 oră și HbA1c, corelație care nu a mai fost comunicată în literatura de specialitate.

## **7. CONCLUZII**

- Glicemia crescută la 1 oră peste pragul de 155 mg/ dl s-a asociat cu parametri de insulinorezistență: insulinemia a jeun, raportul glicemie-insulinemie, indicele HOMA IR, indicele QUICKI în aceeași măsură în care aceștia s-au asociat glicemiei crescute la 2 ore (pacienți cu IGT). Această asociere nu a fost observată în cazul pacienților normotoleranți la glucoză și cu glicemie la o oră < 155mg/dl
- Glicemia crescută la o oră s-a dovedit a se asocia cu o valoare medie mai mare a HbA1c
- Glicemia crescută la o oră s-a corelat cu un risc cardiovascular crescut, mai mare chiar decât cel asociat pacienților cu IGT
- Riscul cardiovascular crescut al pacienților cu glicemie la o oră  $\geq 155\text{mg/dl}$  nu a putut fi pus pe seama unei prevalențe mai crescute a sindromului metabolic
- Subiecții cu glicemie la o oră crescută ar putea beneficia de intervenții de optimizare a stilului de viață asemănătoare celor aplicate pacienților cu IGT sau IFG în vederea reducerii riscului de progresie spre DZ și a reducerii riscului cardiovascular
- TTGO la 1 oră este mai ușor de efectuat și și-ar putea găsi locul în studii epidemiologice și chiar în screeningul și diagnosticul DZ.



