

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Indicele de adipozitate viscerală – un potențial
marker al riscului cardio-metabolic**

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:
Profesor Univ. Dr. Moța Maria

STUDENT – DOCTORAND:
Gîrgavu Sigina Rodica

CRAIOVA
2018

CUPRINS

CUPRINS	2
INTRODUCERE	3
STADIUL CUNOAȘTERII (partea teoretică)	4
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ (partea practică)		
1. Importanța temei	5
2. Obiectivele studiului	5
3. Material și metode de lucru	6
4. Rezultate	10
CONCLUZII	18
NOUTATEA ȘI PERSPECTIVELE PE CARE LE DESCHIDE TEZA	21
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	22

CUVINTE CHEIE: diabet zaharat, indicele adipozității viscerale, sindrom metabolic, risc cardiovascular.

INTRODUCERE

Obezitatea este un element de risc (FR) major pentru rezistența la insulină și diabetul zaharat (DZ) de tip 2. Rezistența la insulină, mediată de obezitate, se corelează cu acumularea macrofagelor proinflamatorii și a inflamației.

Întrucât este deja binecunoscută asocierea dintre obezitatea abdominală (grăsimia viscerală) și DZ dar și dintre aceasta și riscul cardiovascular (RCV) ne-am propus să trecem în evidență ultimele date legate de insulinorezistență și riscul cardio-metabolic (RCM).

Bolile cardiovasculare (BCV) sunt situate pe primul loc drept cauză a deceselor la nivel mondial (1). Studiile realizate de-a lungul timpului, au demonstrat că ateroscleroza, care este fundamentul lor, se dezvoltă lent și este destul de avansată atunci când apar simptomele, moment în care riscul de mortalitate este foarte crescut. Deși s-au făcut progrese mari pentru tratamentul BCV, este mult mai eficientă identificarea cauzelor BCV și implementarea unor strategii de prevenție.

Pe plan mondial, în ultimii ani, bolile metabolice cunosc o creștere îngrijorătoare, diabetul zaharat și hipertensiunea arterială fiind principalele afecțiuni implicate (2). Obezitatea, manifestată în ultimii ani în rândul populației, este principala cauză a acestor afecțiuni. În anul 2007, raportul OMS indica, la nivel mondial, existența a peste 1 milion de persoane supraponderale, peste 300 milioane de obezi și o prevalență de 20-30% a sindromului metabolic. Studiile au constatat că existența sindromului metabolic crește cu 27-37% riscul de mortalitate totală și cu 65-93% riscul de boală cardiovasculară (3).

Toți factorii de risc care acționează asupra organismului și care determină un proces de aterogeneză sau ateroscleroză manifestate subclinic sau clinic prin boală coronariană, boală cerebrovasculară, boală arterială periferică, anevrism aortic (4-7) creează starea de risc cardiovascular sau cardiometabolic a individului respectiv.

STADIUL CUNOAȘTERII

CAPITOLUL I realizează o sinteză a principalelor date din literatura de specialitate cu privire la riscul cardiovascular și cardiometabolic.

Riscul cardiometabolic (RCM) global reprezintă riscul total de a dezvolta DZ tip 2 și/sau boală CV, incluzând infarctul miocardic (IM) și accidentul vascular cerebral (AVC), care este datorat unui mănunchi de FR (8). RCM este bazat pe conceptul riscului continuu.

Importanța RCV/RCM este deosebită, deoarece controlând componentele sale, pot fi influențate aterogeneza și consecințele ei clinice: cardiopatia ischemică cronică (CIC), boala cerebro-vasculară și arteriopatia periferică, dar și DZ.

Valoarea factorilor de risc și a condițiilor clinice cronice în RCV este inegală, puternic influențată de factorii genetici, momentul demarării lor, tratamentele asociate, posibii factori protectori etc., viitorul fiind acela care va clarifica numeroase elemente și particularități ale RCV. Prezența mai multor FR la aceeași persoană, face ca efectul lor să fie exponențial, nu aditiv.

CAPITOLUL II cuprinde noțiuni privind indicele de adipozitate viscerală (IAV) care indică funcția țesutului adipos visceral, iar creșterea lui este independent corelată cu riscul cardiovascular și cerebrovascular.

IAV ar putea deveni un instrument ușor de utilizat în practica de zi cu zi care să evidențieze RCM.

Formula IAV ia în considerare sexul (M/F), măsurători antropometrice (CA, IMC) și teste biochimice (TG, LDL - colesterol). IAV nu are o definiție exactă, el se poate calcula după formulele următoare:

$$\text{Males: VAI} = \left(\frac{\text{WC}}{39.68 + (1.88 \times \text{BMI})} \right) \times \left(\frac{\text{TG}}{1.03} \right) \times \left(\frac{1.31}{\text{HDL}} \right)$$

$$\text{Females: VAI} = \left(\frac{\text{WC}}{36.58 + (1.89 \times \text{BMI})} \right) \times \left(\frac{\text{TG}}{0.81} \right) \times \left(\frac{1.52}{\text{HDL}} \right)$$

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

1. IMPORTANȚA TEMEI

Obezitatea viscerală (9) este asociată cu creșterea producției de adipocitokine, creșterea activității proinflamatorii (10), cu deteriorarea sensibilității la insulină (11), cu creșterea riscului de apariție a diabetului zaharat, a dislipidemiei (colesterol și trigliceride crescute, HDL scăzut), a hipertensiunii arteriale și a ratei mortalității (12-15).

Identificarea unui indicator de rutină aplicabil pentru evaluarea funcției adipocitare viscerale, cu sensibilitate și specificitate mai ridicată decât parametrii clasici (cum ar fi circumferința taliei, IMC și lipidele), ar putea fi util pentru evaluarea riscului cardiometabolic.

Studiul de față își propune identificarea utilității indicelui de adipozitate viscerală (IAV) în estimarea disfuncției adipocitare viscerale asociată cu riscul cardiometabolic.

Acest lucru ar putea fi crucial în prevenția riscului cardiometabolic care se identifică a fi o condiție importantă asociată cu mortalitate prematură, scăderea calității vieții și creșterea costurilor.

2. OBIECTIVELE STUDIULUI

- Includerea subiecților în studiu, stabilirea loturilor.
- Identificarea prezenței factorilor de risc cardiometabolic și determinarea prevalenței acestora la fiecare dintre cele 3 subploturi.
- Evaluarea indexului adipozității viscerale.
- Evaluarea riscului cardiovascular (scor Framingham) la cele 3 subploturi.
- Evidențierea unor relații cauzale între IAV și factorii de risc cardiometabolic.
- Corelații IAV – risc cardiovascular (scor Framingham).
- Elaborarea concluziilor.

3. MATERIAL ȘI METODE DE LUCRU

3.1 DESIGNUL STUDIULUI

3.1.1 Date generale

- **Perioada de desfășurare a studiului**

Studiul s-a derulat pe parcursul a 3 ani (2011-2014) și a cuprins pacienți cu diabet zaharat, prediabet și subiecți fără diabet zaharat sau prediabet.

- **Loturile și modul de eșantionare**

Studiul este de tip epidemiologic, transversal, neintervențional, și s-a realizat analizând 300 de subiecți repartizați în trei subploturi, astfel:

- subplotul 1 ce include 100 pacienți cu prediabet
- subplotul 2 ce include 100 pacienți cu diabet zaharat tip 2
- subplotul 3 (control) alcătuit din 100 indivizi recrutați aleator, fără diabet zaharat sau prediabet.

- **Criteriile de includere:** subiecți caucazieni; pacienți diagnosticați cu DZ și prediabet după criteriile Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), Federația Internațională de Diabet (IDF) și Asociația Americană de Diabet (ADA) (cu mici modificări) (16). Sunt necesare minim două valori ale glicemiei a jeune ≥ 126 mg/dl după cel puțin 8 ore de post; glicemie ≥ 200 mg/dl în orice moment al zilei în prezența semnelor clinice specific (poliurie, polidipsie, polifagie); HbA1c $\geq 6,5\%$; glicemie la 2 ore după încărcarea cu glucoză ≥ 200 mg/dl; pacienți diagnosticați cu prediabet (alterarea glicemiei a jeune sau scăderea toleranței la glucoză): glicemia a jeune = 110 – 125 mg/dl, glicemia la 2 ore după încărcarea cu glucoză = 140 – 199 mg/dl, HbA1c = 5,7-6,49%.

- **Criteriile de excludere:** dezechilibru metabolic acut, boli acute sau cronice, tratamente medicamentoase care ar fi putut perturba secundar metabolismul glucidic.

- **Colectarea datelor:** pacienții cu diabet, care au îndeplinit criteriile de includere și excludere, au fost recrutați din rândul celor care s-au prezentat la consultație în ambulatoriul de specialitate al Spitalului Clinic Județean de Urgență Craiova. S-au inclus primii 3 pacienți cu DZ tip 2 consultați zilnic, până la cifra de 100. Apoi s-au inclus următorii 100 de subiecți, fără diabet, prezentați în ambulator la

Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova și la Spitalul Clinic Municipal Filantropia cu suspiciune de diabet, la care s-a efectuat testul de toleranță orală la glucoză (TTGO); s-au introdus în studiu pacienții cu prediabet, în ordinea efectuării TTGO și care s-au suprapus ca vârstă și sex peste cei 100 de pacienți cu DZ. Lotul de control s-a obținut cu sprijinul a 4 medici de familie, incluzând în studiu primii pacienți care s-au suprapus ca vârstă și sex peste lotul de 100 de pacienți cu DZ, care au avut TTGO normală și HbA1c normală.

- **Consimțământul informat** a fost semnat, în deplină cunoștința de cauză, de fiecare participant la studiu, după ce i s-au comunicat toate aspectele necesare pentru luarea unei decizii pro sau contra de a participa în studiu. Studiul a fost condus în concordanță cu principiile etice, stipulate în Declarația de la Helsinki, în concordanță cu buna practică clinică, respectându-se dreptul la integritate, confidențialitate, opțiunea retragerii oricând din studiu a subiectului.

3.1.2 Date anamnestice înregistrate:

- **Date demografice:** vârstă, sex, naționalitate, religie, starea civilă, nivelul studiilor, ocupația.
- **Antecedente personale patologice:** diabet zaharat, hipertensiune arterială tratată/netratată, dislipidemie.

- Analiza stilului de viață

3.1.3 Date clinice

Date antropometrice: greutate, înălțime, indice de masă corporală, circumferința taliei.

Hipertensiunea arterială s-a clasificat conform ghidului ESH/ESC 2013 pentru managementul HTA (17). S-au considerat hipertensivi subiecții cu valori tensionale mari în timpul examinării, pacienții cu valori normale ale tensiunii arteriale, dar care erau pe tratament antihipertensiv sau care se știau cu istoric de HTA (controlată prin optimizarea stilului de viață, scădere ponderală).

Diagnosticul de dislipidemie a fost stabilit conform clasificării NCEP – ATP III (2009). S-au considerat subiecți cu dislipidemie acei pacienți cu valori ale fracțiunilor lipidelor modificate în momentul examinării, pacienții cu valori normale ale lipidelor, dar care erau sub tratament hipolipemiant sau care se știau cu istoric de dislipidemie.

Diagnosticul de sindrom metabolic a fost stabilit după criteriile propuse de IDF, NCEP ATP III, armonizate (2009), fiind necesară prezența a minim 3 criterii.

3.1.4 Date biochimice

S-a recoltat sânge venos din care s-au efectuat următoarele analize: glicemia a jeune, insulinemia a jeune, creatinina serică, colesterolul total, HDL-colesterolul, trigliceridele. TTGO s-a efectuat la toți pacienții incluși în sublotul de prediabet, care au avut fie alterarea glicemiei a jeune (AGJ/IFG), fie toleranță scăzută la glucoză (TAG/IGT) și la toți pacienții fără DZ sau prediabet (din 132 de pacienți la care s-a efectuat TTGO, un număr de 100 au avut valori normale, restul de 32 prezentând fie prediabet, fie diabet). Sângele venos s-a recoltat prin venopuncție periferică în vacutainere cu EDTA, de 3 ml. Recoltarea s-a făcut dimineața, după post alimentar de cel puțin 12 ore.

3.1.5 Calcularea indicelui adipozității viscerale (IAV), în funcție de sex conform, formulelor de mai jos:

$$\text{Males: VAI} = \left(\frac{\text{WC}}{39.68 + (1.88 \times \text{BMI})} \right) \times \left(\frac{\text{TG}}{1.03} \right) \times \left(\frac{1.31}{\text{HDL}} \right)$$

$$\text{Females: VAI} = \left(\frac{\text{WC}}{36.58 + (1.89 \times \text{BMI})} \right) \times \left(\frac{\text{TG}}{0.81} \right) \times \left(\frac{1.52}{\text{HDL}} \right)$$

Unde, VAI (IAV) = indicele adipozității viscerale, WC (CT) = circumferința taliei, BMI (IMC) = indicele masei corporale, TG = trigliceride, HDL = HDL Colesterol

3.1.6 Evaluarea riscului cardiovascular (Scorul Framingham)

Scorul Framingham cuantifică riscul de evenimente CV fatale sau nefatale la 10 ani. Parametrii utilizați sunt: vârsta, sexul, starea de fumător/nefumător, valoarea colesterolului total, valoarea HDL- colesterolului, valoarea tensiunii arteriale sistolice tratată sau netratată

Stratificarea riscului cardiovascular s-a efectuat în cele 3 categorii: risc scăzut (<10%), risc moderat (10-20%), risc înalt (>20%)

3.2 Analiza statistică a datelor

Datele obținute au fost înregistrate sub formă de tabel Microsoft Excel și au fost analizate pentru fiecare dintre cele 3 loturi folosind programul Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA), împreună cu XLSTAT 2014 pentru Microsoft Excel (Addinsoft SARL, Paris, Franța) și programul IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA), în vederea analizării relațiilor dintre datele clinice și paraclinice ale pacienților.

Pentru analiza statistică s-a folosit programul SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiunea 17.0 pentru Windows.

În lucrarea de față, pentru caracterizarea datelor numerice utilizate, am folosit indicatorii statistici fundamentali: media aritmetică și deviația standard, precum și indicatorii de împrăștiere, minimum, maximum, mediana, cuartile (percentilele).

Metoda Pearson și Spearman s-au folosit pentru analiza corelațiilor dintre parametri liniari. Testul Student s-a utilizat pentru compararea grupurilor pentru variabilele continue, iar testul Chi pătrat (χ^2) pentru datele categoriale.

Testul ANOVA a analizat diferențele mediilor unor parametri continui pe categorii, iar când datele nu au fost omogene și nu s-a putut aplica ANOVA, s-a folosit testul Kruskal-Wallis, neparametric, de comparare a rangurilor.

Valoarea lui p a fost interpretată astfel:

- $p < 0.05$, rezultat semnificativ
- $p < 0.001$, rezultat înalt semnificativ
- $p > 0.05$, rezultat nesemnificativ

4. REZULTATE

Fiecare lot a cuprins pacienți egal repartizați în funcție de vârstă și sex.

Decadele de vârstă în care s-au încadrat pacienții fiecărui lot în parte sunt reprezentate în tabelul 15.

Tabelul 15 – Decadele de vârstă și distribuția pe sex a celor 3 loturi

Decada	Nr. Bărbați	Nr. Femei
20 - 39 ani	1 (2%)	1 (2%)
40 – 59 ani	17 (34%)	17 (34%)
60 – 79 ani	32 (64%)	32 (64%)
TOTAL	50 (100%)	50 (100%)

I. Evaluarea factorilor de risc cardiovascular

1. Stilul de viață

În ceea ce privește **numărul de mese/zi** am constatat că în lotul control, atât femeile cât și bărbații consumă cel puțin 3 mese principale/zi în proporții egale (50%). În lotul cu prediabet, 53,7% bărbați, respectiv 46,3% femei consumă mai mult sau egal de 3 mese principale/zi, în timp ce la lotul cu diabet se întâlnește acest obicei la 53,9% femei și 46,1% bărbați.

Pacienții subloturilor cu prediabet și diabet consumă 3 mese principale/zi în procent mai mare decât cei din lotul control posibil datorită educației pe care acești pacienți o primesc frecvent în cadrul controalelor periodice.

În lotul control femeile și bărbații consumă zilnic **fructe și legume** în procente egale 50% vs 50% . În loturile cu prediabet și diabet bărbații consumă zilnic fructe și legume mai mult decât femeile și anume în lotul cu prediabet 51,6% bărbați și 48,4% femei, iar în lotul cu diabet 52,1% bărbați și 47,9% femei.

Atât în rândul femeilor cât și al bărbaților au fost înregistrați, în toate cele 3 loturi, mai mulți nefumători și foști fumători decât fumători, lucru îmbucurător.

În lotul control fumători au fost 72% bărbați și 28% femei, în lotul cu prediabet 62% dintre barbate erau fumători și 37,8% femei, în timp ce în lotul cu diabet 65,5% au fost barbate și 34,5% femei, fără diferențe semnificative statistic între loturi ($p > 0,05$).

De asemenea, nu au existat diferențe semnificative statistic între femei și bărbați în ceea ce privește numărul țigărilor fumate zilnic ($p = 0,953$), peste 80% declarând că fumează 10-20 țigări/zi.

Procentul foștilor fumători a fost mai mare tot în rândul bărbaților, dar fără a exista diferențe semnificative între cele 3 loturi ($p = 0,329$).

Consumul zilnic de alcool a fost semnificativ mai mare în rândul bărbaților ($p = 0,047$) decât în rândul femeilor. În lotul control 72,9% dintre bărbați consumau alcool, în lotul cu prediabet 62,3% bărbați consumau alcool, iar în lotul cu diabet procentul bărbaților consumatori de alcool fiind 71,1%. Nu au existat însă diferențe semnificative între loturi în cadrul sexului masculin în ceea ce privește consumul de alcool.

În ceea ce privește **somnul**, în toate cele 3 subploturi, am constatat, în proporții mai mari, o durată a somnului de cel puțin 6 ore/zi.

S-au înregistrat procente mai mari în rândul bărbaților comparativ cu femeile în ceea ce privește numărul de ore de somn zilnic (≥ 6 ore), în toate cele 3 subploturi, dar fără diferențe semnificative ($p > 0,05$).

În ceea ce privește **activitatea fizică**, nu au fost înregistrate diferențe semnificative între cele 3 subploturi și nici între femei și bărbați, aproximativ 80% dintre subiecții analizați efectuau activitate fizică, mers pe jos minim 30 min/zi, peste 4 ori/săptămână.

2. Obezitatea

În ceea ce privește IMC-ul pacienților, media în subplotul 1 a fost de 31,43Kg/m², 29,04 Kg/m² în subplotul 2 și 27,82 Kg/m² în subplotul 3, cu diferențe înalt semnificative statistic între cele 3 subploturi ($p < 0,001$).

Media circumferinței taliei în sublotul pacienților cu prediabet a fost de 105,99 cm, la sublotul cu diabet a fost de 101,54 cm, iar la pacienții lotului control de 96,74 cm, cu diferențe înalt semnificativ statistic între loturi ($p < 0,001$).

Analizând prevalența obezității în rândul pacienților subloturilor studiate, s-a înregistrat un procent mai mare în rândul femeilor cu DZ (66%), urmat de sublotul cu prediabet 40%, respective 28% în sublotul control.

În cazul bărbaților s-a înregistrat același aspect, dar cu procente mai mici comparativ cu femeile, respectiv 42 % în sublotul cu DZ, 24% în sublotul cu prediabet și 10% la subiecții din sublotul control, diferență semnificativă statistică pe sexe ($p = 0,0001$)

3. Hipertensiunea arterială

Media TA sistolice în sublotul cu prediabet a fost de $142,19 \pm 39,97$ mmHg, în sublotul cu diabet a fost $139,84 \pm 19,61$ mmHg, iar în sublotul control a fost $139,98 \pm 20,22$ mmHg, fără diferențe înalt semnificative statistic între cele 3 subloturi ($p=0,806$).

Media TA diastolice în sublotul cu prediabet a fost de $79,90 \pm 13,83$ mmHg, în sublotul cu diabet a fost $75,55 \pm 10,48$ mmHg, iar în sublotul control a fost $80,94 \pm 10,13$ mmHg, fără diferențe înalt semnificative statistic între cele 3 subloturi ($p=0,680$).

Absența diferențelor semnificative statistic între subloturi își găsesc explicația prin complianța și tratamentul adecvat al pacienților hipertensivi.

Prevalența hipertensiunii arteriale (HTA) în sublotul cu diabet a fost de 76% la bărbați și 84% la femei, în sublotul cu prediabet femeile și bărbații au înregistrat procente egale, respectiv 56%. În sublotul control, bărbații au înregistrat un procent mai mare decât femeile, respectiv 62% vs 56%.

Analizând global, la toți 300 pacienți, prevalența HTA a fost de 65%, mai mare decât prevalența de 40,4% a hipertensiunii arteriale în populația României obținută în studiul SEPHAR II, respectiv 61,7% în studiul PREDATORR.

Procentul crescut de persoane cu HTA se poate datora faptului că există, în fiecare subplot, un procent mare de persoane cu vârsta cuprinsă între 60-79 de ani, structură impusă de criteriile aleatorii de includere în studiu a subiecților; așadar procentul de subiecți cu HTA din subploturile analizate nu reprezintă prevalența HTA la aceste categorii de subiecții, nefiind date ponderate.

4. Dislipidemia

În ceea ce privește colesterolul total, valoarea medie în subplotul cu prediabet a fost de $192,92 \pm 39,60$ mg/dl, în subplotul cu diabet a fost de $219,63 \pm 54,75$ mg/dl, în timp ce în lotul control a fost de $220,72 \pm 65,24$ mg/dl, cu diferențe înalt semnificative statistic între cele 3 subploturi ($p < 0,001$). Valoarea mai mică a colesterolului total la pacienții cu prediabet și DZ se explică probabil prin monitorizarea atentă prin control periodic și tratament adecvat în funcție de necesități.

Așa cum era de așteptat, valoarea medie a HDL-colesterolului a fost mai mică la pacienții cu prediabet ($49,32 \pm 12,54$ mg/dl) și diabet ($53,09 \pm 12,77$ mg/dl) față de lotul control $56,82 \pm 18,76$ mg/dl, cu diferențe semnificative statistic între cele 3 subploturi ($p < 0,002$).

Valoarea medie a LDL-colesterolului în subplotul cu prediabet a fost de $137,45 \pm 49,09$ mg/dl, în subplotul cu diabet a fost de $111,82 \pm 38,06$ mg/dl, în timp ce în lotul control a fost de $136,60 \pm 49,06$ mg/dl, cu diferențe înalt semnificative statistic între cele 3 subploturi ($p < 0,001$). Și în acest caz, valoarea mai mică a LDL - colesterolului la pacienții cu diabet poate fi explicată prin tratamentul adecvat al pacienților.

Valoarea medie a trigliceridelor în subplotul cu prediabet a fost de $141,10 \pm 83,33$ mg/dl, în subplotul cu diabet a fost de $158,77 \pm 79,00$ mg/dl, în timp ce în lotul control a fost de $140,88 \pm 9,82$ mg/dl, fără diferențe semnificative statistic între cele 3 subploturi ($p = 0,250$).

Prevalența dislipidemiei în lotul cu diabet a fost de 83,7% la bărbați și 72% la femei, în lotul cu prediabet 44% la bărbați și 58% la femei, în timp ce în lotul control bărbații au prezentat o prevalență de 46% și 56% femeile. Astfel există diferență semnificativă statistic între cele 3 subploturi ($p = 0,001$), dar nesemnificativă între sexul feminin și cel masculin.

Analizând global la toți cei 300 pacienți studiați, prevalența dislipidemiei (DLP) a fost de 69,9%, fără să existe diferențe semnificative între sexe (65,3% femei vs 64,7% bărbați), prevalență apropiată de valoarea de 80% la nivelul populației României obținută în studiul PREDATORR.

5. Statusul glicemic

Media hemoglobinei glicate în subplotul control a fost de 5,43 % \pm 0,38, în subplotul cu prediabet a fost de 5,86 % \pm 0,19, iar în subplotul pacienților cu diabet a fost de 7,14 % \pm 1,57, ceea ce reflectă un control metabolic bun al pacienților cu diabet.

6. Sindromul metabolic

În cazul femeilor, au existat diferențe semnificative statistic ($p < 0,05$) între cele 3 subploturi cu privire la prezența SM astfel: în subplotul control, SM a fost întâlnit la 24% din femei, în subplotul cu prediabet la 36%, în timp ce la lotul cu diabet a fost prezent la 44% dintre femei.

În cazul bărbaților, în subplotul control, SM a fost întâlnit la 14% dintre bărbați, în subplotul cu prediabet la 34%, în timp ce la lotul cu diabet a fost prezent la 38% dintre bărbați, diferență semnificativă statistic ($p < 0,05$).

Deși femeile au prezentat sindrom metabolic în procent mai mare decât bărbații în toate cele 3 subploturi, diferențele au fost ne semnificative statistic ($p=0,701$).

Prevalența SM în rândul celor 300 pacienți analizați a fost de 32,3%.

II. Evaluarea indexului adipozității viscerale

Calculând IAV am obținut o medie a acestuia de 4,99 pentru pacienții cu prediabet, o valoare mai mare, respectiv 6,22 pentru pacienții cu DZ și cea mai mică valoare medie a acestuia de 4,85 fiind întâlnită în subplotul control, diferență semnificativă statistic între subploturi ($p=0,039$).

III. Evaluarea riscului cardiovascular prin scorul Framingham

În sublotul pacienților cu prediabet, cei mai mulți dintre pacienți (56%) s-au încadrat în categoria de risc cardiovascular moderat, 24% fiind la risc înalt și 20% la risc scăzut.

Cei mai mulți pacienți din cadrul lotului cu DZ tip 2, 70% au prezentat risc cardiovascular înalt, 20% moderat și doar 10 % dintre pacienții cu DZ tip 2 au prezentat risc cardiovascular scăzut.

La pacienții sublotului control, cei mai mulți pacienți (64%) s-au încadrat în categoria de risc cardiovascular scăzut, 32% fiind în categoria de risc moderat și doar 4 % au fost la risc înalt.

IV. Corelații statistice IAV – factori de risc cardiovascular

IV.1 Stilul de viață pro-risc cardiometabolic nu s-a corelat semnificativ statistic cu valoarea IAV nici în ceea ce privește consumul de mese principale/zi, fructe și legume, nici în privința consumului de alcool sau fumat, somn sau activitatea fizică.

IV.2 Obezitatea

La nivelul lotului control, nu s-a evidențiat o corelație liniară pozitivă a valorii IAV cu valoarea IMC ($R=0,15$, $p = 0,135$).

În cadrul lotului cu prediabet, valoarea IAV s-a corelat liniar pozitiv cu valoarea IMC ($R=0,272$, $p = 0,006$), aceeași situație întâlnindu-se și în cadrul lotului cu diabet ($R=0,217$, $p = 0,03$).

Astfel încât, putem afirma faptul că în cazul persoanelor cu prediabet și diabet, valoarea IMC mai mare, este predictivă pentru o valoare mai mare a IAV.

În ceea ce privește circumferința abdominală, la nivelul lotului control, nu s-a evidențiat o corelație liniară pozitivă a valorii IAV cu valoarea CA ($R=0,25$, $p = 0,012$).

În cadrul lotului cu prediabet, valoarea IAV s-a corelat liniar pozitiv cu valoarea CA ($R=0,377$, $p < 0,001$), aceeași situație întâlnindu-se și în cadrul lotului cu diabet ($R=0,368$, $p < 0,001$).

Astfel încât, putem afirma faptul că în cazul persoanelor cu prediabet și diabet, valoarea mai mare a IAV este predictivă pentru o valoare a CA mai mare.

IV. 3 Hipertensiunea arterială

În ceea ce privește diagnosticul de HTA, la nici unul dintre cele 3 subloturi analizate nu s-a evidențiat o corelație între prezența HTA și valoarea IAV, ceea ce se poate traduce prin faptul că valoarea IAV nu diferă în funcție de prezența sau absența HTA ($p = 0,552$, $p = 0,793$, $p = 0,814$), respectiv prezența HTA nu este predictivă pentru o valoare crescută a IAV.

IV.4 Dislipidemia

În ceea ce privește diagnosticul de DLP, în lotul control nu s-a evidențiat o corelație liniară pozitivă a valorii IAV cu prezența DLP ($p = 0,103$).

În cadrul lotului cu prediabet, valoarea IAV s-a corelat liniar pozitiv cu prezența DLP, pacienții cu DLP având valoarea medie a IAV de 5,84 mai mare decât valoarea de 3,93 a pacienților fără DLP, diferență semnificativă statistic ($p = 0,017$). Aceeași situație s-a întâlnit și în cadrul lotului cu diabet, valoarea medie la pacienții cu DLP având valoarea de 6,57, mai mare decât valoarea de 4,27 a pacienților fără DLP, diferență semnificativă statistic ($p = 0,04$).

În cazul subloturilor cu prediabet și diabet, o valoare crescută a IAV s-a dovedit a fi predictibilă pentru prezența DLP.

IV.5 Statusul glicemic

Am analizat corelația liniară între valoarea IAV și valoarea HbA1c prin metoda de evaluare Pearson și am constatat că la nivelul lotului control, nu s-a evidențiat o corelație liniară pozitivă a valorii IAV cu valoarea HbA1c ($R=0,025$, $p = 0,809$) (figura 24), în timp ce pentru loturile cu prediabet ($R=0,199$, $p = 0,04$) și diabet ($R=0,202$, $p = 0,04$) valoarea IAV s-a corelat liniar pozitiv, semnificativ statistic.

Astfel încât, putem afirma faptul că o valoare mai mare a IAV este predictivă pentru o valoare a HbA1c mai mare.

IV.6 Sindromul metabolic

În ceea ce privește diagnosticul de SM, în lotul control s-a evidențiat o corelație liniară pozitivă a valorii IAV cu prezența SM, valoarea medie a IAV la indivizii cu SM a fost de 7,73 comparativ cu valoarea de 2,78 înregistrată la indivizii fără SM, diferență înalt semnificativă statistic ($p < 0,001$).

În cadrul lotului cu prediabet, valoarea IAV s-a corelat liniar pozitiv cu prezența SM, pacienții cu SM având valoarea medie a IAV de 6,57 mai mare decât valoarea de 3,26 a pacienților fără SM, diferență înalt semnificativă statistic ($p < 0,001$).

Aceeași situație s-a întâlnit și în cadrul lotului cu diabet, valoarea medie la pacienții cu SM având valoarea de 6,47, mai mare decât valoarea de 1,69 a pacienților fără SM, diferență înalt semnificativă statistic ($p < 0,001$).

În acest caz, în toate subploturile, valoarea crescută a IAV s-a dovedit a fi predictibilă pentru prezența SM.

V. Corelații IAV – risc cardiovascular evaluat prin scorul framingham

Corelând valoarea medie a IAV cu categoria de risc cardiovascular evaluată prin scorul Framingham s-au pus în evidență diferențe înalt semnificative statistic ($p = 0,001$).

Astfel, categoria de risc cardiovascular scăzut s-a asociat cu o valoare medie a IAV de 4,238, categoria de risc cardiovascular moderat cu valoarea medie a IAV de 4,704, respectiv o valoare de 6,148 în categoria de risc cardiovascular înalt.

În concluzie, cu cât valoarea IAV este mai mare, cu atât mai mult crește riscul cardiovascular.

CONCLUZII

- Prevalența crescută a factorilor de risc cardiovascular observați la persoanele analizate în cadrul acestui studiu transversal este îngrijorătoare, deoarece implică un risc cardiometabolic crescut și atrage atenția asupra necesității unui management clinic multifactorial, intensiv, instituit precoce.
- Contrar așteptărilor noastre, analiza stilului de viață (număr mese principale/zi, consumul zilnic de legume, fructe și dulciuri, numărul de ore de somn/zi, activitatea fizică zilnică) nu a oferit diferențe semnificative între cele 3 subloturi și nici între sexe.
- Atât în rândul femeilor cât și al bărbaților au fost înregistrați, în toate cele 3 subloturi, mai mulți nefumători și foști fumători decât fumători, lucru îmbucurător.
- Consumul zilnic de alcool a fost semnificativ mai mare în rândul bărbaților în toate cele 3 subloturi.
- Analizând prevalența obezității în rândul pacienților subloturilor studiate, s-a înregistrat un procent mai mare în rândul femeilor cu DZ (66%), urmat de sublotul cu prediabet 40%, respective 28% în sublotul control. În cazul bărbaților s-a înregistrat același aspect, dar cu procente mai mici comparativ cu femeile, respectiv 42 % în sublotul cu DZ, 24% în sublotul cu prediabet și 10% la subiecții din sublotul control, diferență semnificativă statistică pe sexe ($p = 0,0001$).
- Nu au fost constatate diferențe semnificative statistic între subloturi în ceea ce privește media TAS și TAD, absența acestor diferențe își găsește explicația prin complianța și tratamentul adecvat al pacienților hipertensivi. Prevalența hipertensiunii arteriale (HTA) în sublotul cu diabet a fost mai mare la bărbați decât la femei, în sublotul cu prediabet femeile și bărbații au înregistrat procente egale, iar în sublotul de control, bărbații au înregistrat un procent mai mare decât femeile.
- Nu s-au constatat diferențe semnificative între sexe în ceea ce privește valoarea medie a colesterolului total, HDL colesterolului, LDL colesterolul sau trigliceridelor. Valoarea mai mică a CT, LDL colesterol și a TG la pacienții cu prediabet și DZ se explică probabil prin monitorizarea atentă prin control periodic și tratament adecvat în funcție de necesități. Prevalența dislipidemiei în lotul cu diabet a fost de 83,7% la

bărbați și 72% la femei, în lotul cu prediabet 44% la bărbați și 58% la femei, în timp ce în lotul control bărbații au prezentat o prevalență de 46% și 56% femeile. Astfel, a existat o diferență semnificativă statistic între cele 3 subloturi ($p=0,001$), dar nesemnificativă între sexul feminin și cel masculin.

- Evaluarea statusului glicemic la cele 3 subloturi a fost reflectat printr-o medie a hemoglobinei glicate în sublotul control de $5,43\% \pm 0,38$, în sublotul cu prediabet de $5,86\% \pm 0,19$, iar în sublotul pacienților cu diabet de $7,14\% \pm 1,57$.

- Femeile au prezentat sindrom metabolic în procent mai mare decât bărbații în toate cele 3 subloturi, însă diferențele au fost nesemnificative statistic ($p=0,701$). Prevalența SM în rândul celor 300 pacienți analizați a fost de 32,3%.

- Evaluarea IAV a concluzionat o valoare medie a acestuia mai mare la pacienții cu diabet, urmați de cei cu prediabet, cea mai mică valoare medie a acestuia fiind întâlnită în sublotul control, diferență semnificativă statistic între subloturi.

- Evaluarea riscului cardiovascular cu ajutorul scorului Framingham a confirmat, după cum era de așteptat, că cel mai mare risc îl prezintă pacienții cu diabet, urmați de cei cu prediabet, cel mai scăzut risc întâlnindu-se la pacienții sublotului de control.

- Stilul de viață pro-risc cardiometabolic nu s-a corelat semnificativ statistic cu valoarea IAV nici în ceea ce privește consumul de mese principale/zi, fructe și legume, nici în privința consumului de alcool sau fumat, somn sau activitatea fizică.

- Valoarea IAV s-a corelat liniar pozitiv cu valoarea IMC și CA doar în cadrul subloturilor cu prediabet și diabet, dar nu și la sublotul control, putând astfel afirma faptul că în cazul persoanelor cu prediabet și diabet, valoarea IAV mai mare, este predictivă pentru o valoare mai mare a IMC.

- Diagnosticul de HTA nu s-a corelat cu valoarea IAV la nici unul dintre cele 3 subloturile analizate, ceea ce se poate traduce prin faptul că valoarea IAV nu diferă în funcție de prezența sau absența HTA, respectiv prezența HTA nu este predictivă pentru o valoare crescută a IAV.

- Diagnosticul de DLP nu s-a corelat cu valoarea IAV la sublotul control, dar s-a corelat linear pozitiv pentru subploturile cu prediabet și diabet, dovedindu-se astfel că o valoare crescută a IAV este predictibilă pentru prezența DLP la acești pacienți.
- Valoarea IAV și valoarea HbA1c s-au corelat linear pozitiv semnificativ statistic la pacienții cu prediabet și diabet, dar nu și în cazul pacienților control, astfel încât, putem afirma faptul că o valoare a IAV mai mare este predictivă pentru o valoare mai mare a HbA1c.
- Diagnosticul de SM s-a corelat linear pozitiv cu valoarea IAV la toate cele 3 subploturi studiate ($p < 0,001$), dovedindu-se astfel că o valoare crescută a IAV este predictibilă pentru prezența SM.
- Corelând valoarea medie a IAV cu categoria de risc cardiovascular evaluată prin scorul Framingham s-au pus în evidență diferențe înalt semnificative statistic ($p = 0,001$). Astfel, categoria de risc cardiovascular scăzut s-a asociat cu o valoare medie a IAV de 4,238, categoria de risc cardiovascular moderat cu valoarea medie a IAV de 4,704, respectiv o valoare de 6,148 în categoria de risc cardiovascular înalt.

NOUTATEA ȘI PERSPECTIVELE PE CARE LE DESCHIDE TEZA

IAV poate fi un instrument util și facil în estimarea riscului cardiometabolic. În studiul de față rezultatele obținute au arătat faptul că valoarea IAV cu cât este mai mare, cu atât mai mult crește riscul cardiometabolic.

Această ipoteză a reprezentat obiect de cercetare în literatura internațională de specialitate, dar fără date la nivel national până în prezent, practic aceasta fiind noutatea pe care o aduce studiul de față.

Din studiul de față, se pot profila următoarele direcții de continuare a cercetării:

► **extinderea lotului de studiu** pentru a crește puterea statistică a rezultatelor, un număr mai mare de pacienți înrolați ar permite efectuarea unor comparații mai ample pe subloturi. Ar fi foarte util ca lotul să fie cuprindă eșantioane reprezentative din diferite județe ale României, pentru a putea contura o imagine clară despre populația cu risc cardiometabolic, la nivelul țării noastre deoarece există foarte puține date privind starea de sănătate a populației în România. Foarte interesant ar fi dacă s-ar selecta eșantioane pentru mediul urban și pentru mediul rural astfel încât să se poată compara cele două medii de proveniență deoarece s-ar obține rezultate extrem de interesante. Extinderea studiului la nivel național poate fi concretizată pentru că nu necesită investiții financiare majore (un chestionar de evaluare a alimentației și a activității fizice, indici antropometrici, măsurarea TA și analize minime de laborator).

► **evaluarea nivelului de stress și a depresiei** pot fi obiective importante de analizat, deoarece și acești parametri sunt considerați factori de risc cardiovascular.

► **urmărirea în timp a pacienților** poate constitui un obiectiv al unui viitor studiu în vederea obținerii unor concluzii în legătură cu relația pe termen lung dintre factorii de risc și apariția bolii cardiovasculare, concluzii absolut necesare pentru a putea certifica importanța factorilor de risc.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. **World Health Organization.** The Global Burden of Disease: 2004 Update. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2008.
2. **Hossain P, Kavar B, El Nahas M.** Obesity and diabetes in the developing world – a growing challenge. *N Engl J Med* 2007;356:213-215.
3. **Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al.** The metabolic syndrome and total cardio-vascular disease mortality in middle aged men. *JAMA* 2002;288:2709-2716.
4. **Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes JI.** Factors of risk in the development of coronary heart disease - six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1961;55:33-50.
5. **Greenland P, Knoll MD, Stamler J, et al.** Major risk factors as antecedent of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA* 2003;290:891-897.
6. **Hâncu N, Cerghizan A.** Global Approach to Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetic Persons. În Hâncu N. Editor: *Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes Mellitus*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2003, 240-276.
7. **D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, et al.** General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-753.
8. **Yeoh SM, Cameron DP, Prins JB.** The elusive enzyme for central obesity: 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase (HSD) type 1. Presented at the 18th International Diabetes Federation Congress; August 24-29, 2003; Paris, France. Poster 1717.
9. **Marco C Amato, Carla Giordano, Massimo Galia, Angela Criscimanna, Salvatore Vitabile, Massimo Midiri, Aldo Galluzzo.** Visceral adiposity index. *Diabetes Care* 2010 Apr;33(4):920-922
10. **Bruunsgaard H, Pedersen BK.** Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunol Allergy* 2003;23:15–39
11. **DeNino WF, Tchernof A, Dionne IJ, Toth MJ, Ades PA, Sites CK, Poehlman ET.** Contribution of abdominal adiposity to age-related differences in insulin sensitivity and plasma lipids in healthy nonobese women. *Diabetes Care* 2001;24:925–932
12. **Ohlson LO, Larsson B, Svärdsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G.** The influence of body fat distribution on the incidence of

diabetes mellitus: 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* 1985;34:1055–1058

13. **Rader DJ.** Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am J Med* 2007;120(Suppl. 1):S12–S18

14. **Després JP.** Intra-abdominal obesity: an untreated risk factor for type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Endocrinol Invest* 2006;29(Suppl. 3):77–82

15. **Sironi AM, Gastaldelli A, Mari A, Ciociaro D, Positano V, Postano V, Buzzigoli E, Ghione S, Turchi S, Lombardi M, Ferrannini E.** Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and beta-cell function. *Hypertension* 2004;44:127–133

16. Expert Committee Report on the diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-1334

17. **Fagerudd J, Forsblom C, Pettersson-Fernholm K et al.** Low birth weight does not increase the risk of nephropathy in Finnish type 1 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21(8): 2159 - 65.