

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
DIN CRAIOVA**

TEZA DE DOCTORAT

**„MARKERI AI INSULINOREZISTENȚEI ÎN
BOALA RENALĂ DIABETICĂ ÎN DIABETUL
ZAHARAT TIP 1”**

-Rezumat-

Conducător de doctorat:

Prof. Univ. Dr. Maria Moța

Student-doctorand:

Mihaela Larisa Bîldea (Bîcu)

Craiova

2016

CUPRINS

Cuvinte cheie	3
1. STADIUL CUNOAȘTERII	3
1.1 Boala renală diabetică (BRD) - definire, epidemiologie, fiziopatologie	3
1.2 Diabetul zaharat (DZ) tip 1- epidemiologie.....	4
1.3 Insulinorezistența (IR) în DZ tip 1- mecanisme și markeri ai IR.....	4
1.4 Sindromul metabolic (SM) în DZ tip 1- definire, prevalență.....	5
1.5 Importanța costurilor terapiei de substituție a funcției renale (TSFR) dată de BRD în DZ tip 1	5
2. CONTRIBUȚII PROPRII	6
2.1 Obiectivele studiului	6
2.2 Material și metode de lucru	6
2.3 Rezultate și Discuții	7
2.4 Concluzii.....	9

Cuvinte cheie: diabet zaharat tip 1, insulinorezistență, boală renală diabetică, complicații cronice

1. STADIUL CUNOAȘTERII

Boala cronică renală (BCR) reprezintă o problemă de sănătate publică la nivel mondial, afectând peste 50 milioane de persoane. În România, conform PREDATORR (Studiul Național privind Prevalența Diabetului, Prediabetului, Supraponderiei, Obezității, Dislipidemieii, Hiperuricemieii și Bolii Cronice de Rinichi), BCR are o prevalență de 6.74%. Cele mai frecvente cauze ale BCR sunt: DZ (49.8%) și HTA (27.3%). BRD apare la 20-40% dintre pacienții cu DZ și reprezintă principala cauză a *end stage renal disease* (ESRD) ce implică terapie de substituție a funcției renale (TSFR) în întreaga lume. Studiile au demonstrat implicarea insulinorezistenței (IR) în creșterea incidenței complicațiilor micro- (deci și a BRD) și macrovasculare la persoanele cu DZ tip 1.

1.1 Boala renală diabetică (BRD) - definire, epidemiologie, fiziopatologie

BCR a fost definită ca: prezența anomaliilor structurale sau funcționale ale rinichiului, pentru o perioadă de minim 3 luni, cu impact asupra stării de sănătate. Criteriile de diagnostic ale BCR - minim 1 din cele 2 criterii modificate (sunt necesare 2 consultații într-o perioadă >3 luni): rata filtrării glomerulare (RFG) determinată prin Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) <60 ml/min/1.73 m² sau raportul albumină/creatinină urinară (RAC) din urina spontană ≥ 30mg/g.

BRD reprezintă BCR diagnosticată la un pacient cu DZ; include toate modificările anatomo-clinice și funcționale ce apar la nivel renal la un pacient cu DZ, fiind rezultatul interacțiunii a numeroși factori metabolici și hemodinamici la nivelul microcirculației renale, cu substrat susceptibilitatea individuală pentru această boală. Diagnosticul de BRD în DZ tip 1 poate fi unul de certitudine la peste 95% din pacienți, dacă prezintă durata lungă a DZ, retinopatie diabetică (RD) și microalbuminurie, dimensiuni renale relativ păstrate, în absența proteinuriei marcate și a hematuriei.

BRD apare la 20-40% dintre pacienții cu DZ.

Mecanismele patogenetice incriminate în BRD sunt reprezentate de: susceptibilitatea genetică, hiperfiltrarea/hiperfuncția glomerulară, stresul oxidativ, acumularea de matrix mezangial extracelular, IR.

1.2 Diabetul zaharat (DZ) tip 1 - epidemiologie

DZ reprezintă o boală cronică progresivă ce afectează un număr tot mai mare de persoane la nivel mondial, în anul 2014 fiind 387 milioane de persoane cu DZ la nivel global. În anul 2014, la fiecare 7 secunde s-a înregistrat un deces datorat DZ. În Europa trăiesc 52 milioane de persoane cu DZ, prevalența fiind de 7.9%. Prevalența DZ în România, conform PREDATORR, studiu ce a inclus pacienți cu vârsta cuprinsă între 20-79 ani, este de 11,6% [68]. Estimările pentru anul 2035 se încadrează în sensul unei creșteri globale a prevalenței DZ la 592 milioane persoane.

DZ tip 1 reprezintă aproximativ 5-10% din totalul cazurilor de DZ, la nivel global înregistrându-se 30 milioane de pacienți cu DZ tip 1. Creșterea anuală a incidenței DZ tip 1 este de 2-5%; există o mare variabilitate a incidenței DZ tip 1 în funcție de localizarea geografică, vârstă, sex, etnie și sezon.

1.3 Insulinorezistența (IR) în DZ tip 1 - mecanisme și markeri ai IR

Deși IR reprezintă o tulburare fundamentală a DZ tip 2, sunt recunoscute implicațiile IR și în DZ tip 1, în etiopatogeneza și progresia complicațiilor micro- și macrovasculare.

Mecanismele posibile implicate în reducerea insulinosensibilității în DZ tip 1 sunt reprezentate de: afectarea eliberării insulinei în circulația portală, afectarea reglării glucagonului, creșterea acizilor grași liberi acumulați ectopic, AHC de IR mare și/sau AHC de DZ tip 2.

Asocierea între IR și complicațiile microvasculare la pacienții cu DZ tip 1 a fost studiată încă din 1968 de către Martin și colab., apoi de către Yip și colab. în 1993, apoi Orchard și colab. au demonstrat ca eGDR (marker al IR) prezice nefropatia clinică în DZ tip 1 în studiul Pittsburgh EDC.

Pentru estimarea IR în DZ tip 1 pot fi utilizați mai mulți indicatori, dintre care amintim: CA, IMC, raportul CA/CȘ, raportul CA/Î, Homeostatic Model Assesment - Insulin Resistance (HOMA-IR) calculat cu peptidul-C, peptidul-C, indicele $20/[\text{peptid-C a jeun (nmol/L)} \times \text{glicemia a jeun (mmol/L)}]$, Indicele Peptidului C (IPC), indicele de insulinosensibilitate (ISI), scorul Reaven (raportul TG/HDL colesterol - exprimate în mmol/l ≥ 3), estimated Glucose Disposal Rate (eGDR).

1.4 Sindromul metabolic (SM) în DZ tip 1 - definire, prevalență

SM a fost descris prima dată în literatura medicală în 1998 de către Reaven, ce a reunit sub numele de „sindromul X”: IR și hiperinsulinismul compensator, hipertrigliceridemia, scăderea HDL-colesterolului și HTA. Ultimele criterii pentru definirea SM sunt din 2009 - consensul IDF, National Heart, Lung, Blood Institute (NHLBI), American Heart Association (AHA), World Heart Federation (WHF), International Atherosclerosis Society (IAS), International Association for the Study of Obesity (IASO), ce include minim 3 din următoarele 5 criterii pentru diagnosticul SM: OA (la persoanele de origine europeană, valori ale CA ≥ 80 cm la femei, CA ≥ 94 cm la bărbați), TG ≥ 150 mg/dl, HDL-col < 40 mg/dl la bărbați, HDL-col < 50 mg/dl la femei, HTA (TAs ≥ 130 mmHg și/sau TAd ≥ 85 mmHg sau tratament antihipertensiv), glicemia a jeun ≥ 100 mg/dl (sau tratament antidiabetic).

Un posibil mecanism al apariției SM la persoanele cu DZ tip 1 ar fi următorul: insulinoterapia intensivă la pacienții cu DZ tip 1, utilizată în vederea obținerii unui control glicemic optim, în sensul reducerii complicațiilor, are ca efecte secundare o rată crescută a hipoglicemiilor și consecutiv creștere ponderală, aproximativ 50% din pacienții cu DZ tip 1 fiind supraponderali sau obezi. SM și IR determină complicații cronice ale DZ tip 1. Prevalența SM la persoanele cu DZ tip 1 variază foarte mult, între 8-39.4%, în funcție de criteriile de diagnostic, de regiunea geografică și de caracteristicile clinico-biologice ale loturilor studiate.

1.5 Importanța costurilor terapiei de substituție a funcției renale (TSFR) dată de BRD în DZ tip 1

BCR reprezintă o problemă majoră de sănătate la nivel global, ce implică costuri economice enorme și afectează calitatea vieții, prin evoluția sa către ESRD ce necesită TSFR și complicațiile asociate (anemia, tulburări ale metabolismului mineral și osos, HTA, tulburări cognitive). Costurile serviciilor de sănătate pentru un pacient cu BCR sunt de 1.8 ori mai mari comparativ cu ale unui pacient fără BCR, iar costul mediu pentru un pacient dializat se pare că este de 10.3 ori mai mare decât pentru un pacient fără BCR.

În privința ratei mortalității, s-a demonstrat că la același nivel al RFG, pacienții cu BRD prezintă rata mortalității mai mare comparativ cu pacienții cu BCR non-diabetică. Riscul de mortalitate la pacienții cu DZ tip 1 din studiul FinnDiane crește odată cu creșterea gradului afectării renale (risc de 2.8 ori mai mare la pacienții cu

microalbuminurie, de 9.2 ori mai mare la pacienții cu macroalbuminurie și de 18.3 ori mai mare la pacienții cu ESRD).

2. CONTRIBUȚII PROPRII

2.1 Obiectivele studiului:

- determinarea prevalenței BRD și a SM la pacienți cu DZ tip 1 cu durata DZ >10 ani
- identificarea unor corelații între markeri de IR: *CA*, *IMC*, *raportul CA/Î*, *CA/CȘ*, *necesarul zilnic de insulină (ui/kgc/zi)*, *peptidul-C*, *HOMA-IR calculat cu peptidul-C*, *eGDR*, *Indicele 20/[peptid-C a jeun (nmol/L) x glicemia a jeun (mmol/L)]*, *Indicele Peptidului C (IPC)*, *Indicele de insulinosensibilitate (ISI)*, *scorul Reaven (raportul TG/HDL-col exprimate in mmol/l ≥3)*, *raportul Col T/HDL-col ≥5* și prezența BRD la pacienți cu DZ tip 1 cu durata DZ > 10 ani
- identificarea unor corelații între markeri de IR și celelalte complicații cronice ale DZ tip 1 la pacienți cu durata DZ > 10 ani, în funcție de prezența BRD
- identificarea unor corelații între prezența SM, BRD și celelalte complicații cronice ale DZ tip 1
- identificarea unor corelații ale RCV și ale statusului de fumător la pacienți cu DZ tip 1 cu durata DZ > 10 ani, în funcție de prezența BRD

2.2 Material și metode de lucru

Studiul a fost observațional, cross-secțional și s-a desfășurat pe o perioadă de 3 ani (2010-2013) în cadrul Centrului Clinic de Diabet, Nutriție și Boli metabolice - Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova. Au fost incluși în studiu 140 de pacienți care au îndeplinit criteriile de includere și excludere, după semnarea consimțământului informat. Pacienții au fost evaluați complet la includerea în studiu.

Criterii de includere: pacienți cu DZ tip 1 (cu vechimea DZ >10 ani) care au avut tratament insulinic permanent inițiat în primul an de la diagnosticarea DZ și înainte de vârsta de 40 ani, care au semnat consimțământul informat.

Criterii de excludere: existența BCR de altă cauză decât DZ; prezența în lista de medicamente permanente a substanțelor potențial nefrotoxice; diagnosticul de HTA precede diagnosticul de DZ; alte cauze de afectare a eliminării urinare de proteine.

Consimțământul informat a fost semnat de către fiecare participant la studiu, în deplină cunoștință de cauză. Cercetarea s-a realizat în concordanță cu principiile etice, cu originea în Declarația de la Helsinki, și sunt în concordanță cu GCP și reglementările naționale și internaționale în vigoare. 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.

Analiza statistică s-a realizat folosind SPSS (Pachetul Statistic pentru Științe Sociale), software-ul 22 (IBM Corporation, Armonk, NY, SUA). Metodele folosite: t-test, Mann-Whitney test, Kolmogorov-Smirnov test, Chi-square test, testul Kruskal-Wallis, ANOVA. Rezultatele au fost considerate semnificative statistic dacă $p < 0.05$.

2.3 Rezultate și Discuții

Am inclus în studiu 140 pacienți cu DZ tip 1 cu durata DZ > 10 ani: 58 (41.43%) femei și 82 (58.57%) bărbați.

Prevalența BRD la întregul lot de pacienți este de 58.57%, semnificativ statistic mai mare în rândul bărbaților decât în rândul femeilor (68.29% vs. 44.83%).

Prevalența SM în rândul pacienților cu DZ tip 1 cu durata DZ > 10 ani este de 55%, semnificativ mai mare la pacienții cu BRD decât la pacienții fără BRD (62.2% vs. 44.8%) și la sexul masculin decât la sexul feminin (62.2% vs. 44.8%). Prevalența maximă a SM s-a înregistrat la pacienții cu vârste între 40-59 ani, apoi între 60-79 ani, apoi 19-39 ani.

Pacienții cu BRD prezintă în proporție mai mare decât pacienții fără BRD: HTA ($p = 0.002$), hipertrigliceridemie ($p = 0.004$), HDL scăzut ($p = 0.066$), nu însă și OA.

Pacienții cu BRD prezintă media eGDR mai mică (deci IR mai mare) decât pacienții fără BRD (5.84 ± 2.24 vs. 7.16 ± 2.24 $\text{mg} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$), diferență semnificativă statistic. Procentul pacienților cu BRD este mai mare corespunzător quartilelor Q1 și Q2 ale eGDR (corespunzătoare unei IR mai mari), el scade către Q3 și Q4 ale eGDR, diferența prezentând semnificație statistică.

Valoarea cutt-off optimă a eGDR pentru diagnosticul de SM este $5.806 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$, având 88.9% sensibilitate și 72.7% specificitate.

Pacienții cu BRD prezintă valori mai mici ale CA, IMC, raportului CA/Î, necesarului zilnic de insulină, peptidului-C, HOMA-IR calculat cu peptidul-C, IPC, ISI

comparativ cu pacienții fără BRD și valori mai mari ale raportului CA/CȘ, indicelui 20/(peptid-C a jeun x glicemie a jeun), însă diferențele sunt ne semnificative statistic.

La pacienții cu BRD sunt semnificative statistic corelațiile AOMI cu raportul CA/Î, raportul CA/CȘ, eGDR, quartilele eGDR, corelațiile NDPSM cu necesarul zilnic de insulină, eGDR, ISI, corelațiile RD cu peptidul C, quartilele peptidului C, IPC și corelația IM cu HOMA-IR.

Pacienții ce asociază BRD și una dintre celelalte complicații cronice ale DZ tip 1 prezintă media eGDR mai mică decât pacienții cu doar o complicație cronică (fie doar BRD, fie doar una dintre celelalte complicații cronice).

Pacienții cu BRD prezintă în procent mai mare asocierea între SM și o altă complicație cronică (RD, NDPSM, CIC, IM), cu excepția AOMI, comparativ cu pacienții fără BRD, diferențele fiind semnificative statistic.

Pacienții cu BRD prezintă RCV semnificativ mai mare decât pacienții fără BRD. La pacienții fără BRD, RCV se corelează *pozitiv* cu CA, raportul CA/Î, raportul CA/CȘ și *negativ* cu eGDR, necesarul zilnic de insulină. La pacienții cu BRD, RCV se corelează *pozitiv* cu CA, raportul CA/Î, raportul CA/CȘ, IMC și *negativ* cu eGDR, IPC, ISI.

Pacienții cu SM (atât cei cu BRD, cât și cei fără BRD) au RCV semnificativ statistic mai mare decât pacienții fără SM. Pacienții cu BRD (atât cei fără SM, cât și cei cu SM) prezintă RCV semnificativ statistic mai mare decât cei fără BRD.

RCV este mai mare la pacienții cu BRD fumători decât la pacienții cu BRD nefumători, diferența fiind semnificativă statistic; și în cazul pacienților fără BRD, RCV este mai mare la fumători decât la nefumători, însă diferența nu este semnificativă statistic în acest caz.

Pacienții cu BRD fumători prezintă eGDR semnificativ statistic mai mic decât pacienții fără BRD fumători.

Pacienții cu BRD fumători au eGDR mai mic decât pacienții cu BRD nefumători, fumatul crește deci gradul de IR la pacienții cu BRD; ca argument suplimentar, analizând tot lotul de pacienți cu DZ tip 1, s-a observat că pacienții fumători au eGDR mai mic decât pacienții nefumători, diferență semnificativă statistic.

Pacienții fumători cu BRD prezintă IPC mai mic (deci IR mai mare) decât cei fără BRD, diferență semnificativă statistic.

Dintre pacienții cu BRD, fumătorii prezintă în procent mai mare decât nefumătorii: HTA ($p=0.014$), hipertrigliceridemie ($p=0.028$), raport CA/CȘ crescut ($p=0.003$), HDL scăzut ($p=0.083$).

Pacienții cu BRD prezintă corelații semnificative statistic între statusul de fumător și RD, NDPSM, AOMI.

2.4 Concluzii

1. Prevalența BRD la întregul lot de pacienți cu DZ tip 1 cu durata DZ >10 ani este crescută, fiind de 58.57%, semnificativ statistic mai mare la bărbați.
2. Prevalența SM la pacienții cu DZ tip 1, cu durata DZ >10 ani este foarte mare (55%), semnificativ statistic mai mare la pacienții cu BRD comparativ cu pacienții fără BRD (62.2% vs. 44.8%).
3. Dintre toți markerii de IR studiați, eGDR pare să redea cel mai fidel IR, care a fost mai mare la pacienții cu BRD, comparativ cu pacienții fără BRD.
4. Valoarea cut-off optimă a eGDR pentru diagnosticul de SM este $5.806 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$, având 88.9% sensibilitate și 72.7% specificitate.
5. Pacienții cu BRD prezintă RCV semnificativ statistic mai mare decât pacienții fără BRD (cu sau fără SM); de asemenea, pacienții ce prezintă SM (cu sau fără BRD asociată) au RCV semnificativ mai mare decât pacienții fără SM.
6. Dintre pacienții cu BRD, fumătorii prezintă în procent mai mare decât nefumătorii: HTA ($p=0.014$), TG crescute ($p=0.028$) și raportul CA/CȘ crescut ($p=0.003$).
7. Pacienții cu DZ tip 1 fumători prezintă eGDR semnificativ mai mic ($p=0.001$), deci IR mai mare decât pacienții nefumători.
8. Fumatul accentuează gradul IR la pacienții cu DZ tip 1 (cu durata DZ >10 ani) cu BRD, pacienții cu DZ tip 1 cu BRD fumători prezentând eGDR semnificativ mai mic decât pacienții cu BRD nefumători.