

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București
Facultatea de Medicină
Disciplina Fiziopatologie II

Teză de Doctorat

Rezumat

**SINDROMUL METABOLIC ȘI INSULINOREZISTENȚA
ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 1**

Doctorand:

Irina Duță

Conducător științific:

Prof. univ. dr. Daniela Adriana Ion

B u c u r e ș t i

2017

CUPRINS

Cuprins.....	3
Abrevieri.....	5
PARTEA GENERALĂ.....	7
1. Introducere.....	7
PARTEA SPECIALĂ.....	8
2.Motivația, scopul și obiectivele cercetării.....	8
2.1. Motivația cercetării.....	8
2.2. Scopul cercetării.....	8
2.3. Obiectivele cercetării.....	8
3. Material și metodă.....	9
3.1. Lotul de studiu.....	9
3.2. Design-ul studiului.....	9
3.3. Criteriile de includere.....	9
3.4. Criteriile de excludere.....	9
3.5. Variabilele clinice.....	9
3.6. Variabilele biochimice.....	9
3.7. Variabilele outcome.....	10
3.8. Analiza statistică.....	11
3.9. Considerații etice.....	11
4. Rezultate.....	11
4.1. Sindromul metabolic în diabetul zaharat tip 1.....	12
4.2. Asocierea dintre insulinorezistență și nefropatie în diabetul zaharat tip 1.....	15
4.3. Asocierea dintre insulinorezistență și retinopatia proliferativă în diabetul zaharat tip 1.....	16
4.4. Asocierea dintre insulinorezistență și neuropatia senzitivo-motorie periferică în diabetul zaharat tip 1.....	19

4.5. Asocierea dintre insulinoză și boala cardio-vasculară în diabetul zaharat tip 1.....	20
4.6. Contribuția factorilor de risc tradiționali la complicațiile cronice în diabetul zaharat tip 1.....	23
5. Concluzii.....	25
5.1. Concluzii finale.....	28
BIBLIOGRAFIE.....	29

Abrevieri

<i>AER</i>	<i>Rata de excreție urinară a albuminei</i>
<i>AHC</i>	<i>Antecedente heredo-colaterale</i>
<i>AVC</i>	<i>Accident vascular cerebral</i>
<i>BCI</i>	<i>Bolala coronariană ischemică</i>
<i>BCV</i>	<i>Bolala cardio-vasculară</i>
<i>BVP</i>	<i>Boala vasculară periferică</i>
<i>CA</i>	<i>Circumferința abdominală</i>
<i>CAC</i>	<i>Coronary artery calcification</i>
<i>CI</i>	<i>Intervalul de confidență</i>
<i>DCCT</i>	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
<i>DZ</i>	<i>Diabet zaharat</i>
<i>EDIC</i>	<i>Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications</i>
<i>eGDR</i>	<i>Estimated glucose disposal rate</i>
<i>ESDR</i>	<i>Boală renală în stadiul final (End stage renal disease)</i>
<i>GFR</i>	<i>Rata de filtrare glomerulară</i>
<i>HbA1c</i>	<i>Hemoglobina glicată</i>
<i>HDLc</i>	<i>High-density lipoprotein</i>
<i>HTA</i>	<i>Hipertensiune arterială</i>
<i>IDF</i>	<i>International Diabetes Federation</i>
<i>IMA</i>	<i>Infarct miocardic acut</i>
<i>LDLc</i>	<i>Low-density lipoprotein</i>
<i>NDSM</i>	<i>Neuropatie diabetică senzitivo-motorie</i>
<i>OR</i>	<i>Odds Ratio</i>

<i>RAC</i>	<i>Raport albumină/creatinină urinară</i>
<i>RDNP</i>	<i>Retinopatie diabetică neproliferativă</i>
<i>RDP</i>	<i>Retinopatie diabetică proliferativă</i>
<i>RTS</i>	<i>Raport talie șold</i>
<i>SM</i>	<i>Sindrom metabolic</i>
<i>TA</i>	<i>Tensiune arterială</i>
<i>TAS</i>	<i>Tensiune arterială sistolică</i>
<i>TAD</i>	<i>Tensiune arterială diastolică</i>
<i>UAE</i>	<i>Excreția urinară a albuminei</i>

PARTEA GENERALĂ

1. INTRODUCERE

La nivel mondial DZ tip 1 afectează 30 milioane de persoane (1), prezentând o creștere anuală de aproximativ 3%, mai ales la copiii sub 15 ani (2). Motivele care determină creșterea incidenței DZ tip 1 rămân neclare, însă s-ar putea datora modificărilor factorilor de risc de mediu și/sau infecțiilor virale.

Cea mai recentă esimare IDF din anul 2015 situează Europa pe locul întâi în lume cu cea mai mare prevalență și incidență a cazurilor de DZ tip 1 la copii. Conform acestei estimări în România numărul copiilor cu DZ tip 1 a fost de 1.6 la 1000 locuitori (2).

DZ tip 1 este asociat cu apariția complicațiilor acute și cronice. Complicațiile acute ale diabetului sunt reprezentate de hipo și hiperglicemie. Istoria naturală a diabetului se asociază cu apariția complicațiilor cronice precum nefropatia, retinopatia, neuropatia, boala vasculară periferică și boala cardio-vasculară. Apariția complicațiilor cronice este asociată cu factori de risc precum hiperglicemia, hipertensiunea, dislipidemia, obezitatea abdominală, fumatul, durata diabetului, etnia.

Agregarea de factori de risc menționată anterior (hiperglicemie, hipertensiune, dislipidemie și obezitate abdominală), cunoscută sub numele de sindrom metabolic, predispune la insulino-rezistență. Rolul insulino-rezistenței în diabetul zaharat tip 2 este bine stabilit, însă aceasta pare a fi implicată și în diabetul zaharat tip 1. În DZ tip 1 insulino-rezistența pare a fi un eveniment primar și pare să fie asociată cu complicațiile cronice (3),(4),(5),(6),(7).

În România, estimările referitoare la prevalența factorilor de risc în populația cu DZ tip 1 datează din anul 2006 (studiul DiaMond). Conform studiului DiaMond, România a înregistrat prevalențe crescute ale dislipidemiei (definită ca prezența hipercolesterolemiei sau cea a hipertrigliceridemiei) (10.3%), situându-se pe locul 2 în Europa Centrală după Slovacia, în timp ce prevalența hipertensiunii a fost de 2,1 % (8).

În ciuda progreselor realizate în controlul acestor factori de risc convenționali, complicațiile vasculare rămân o preocupare majoră în DZ tip 1 (9), (10). În DZ tip 1 investigarea insulino-sensibilității și determinarea unor metode eficiente de screening, ar permite identificarea pacienților aflați la risc de a dezvolta complicații cronice. Modularea insulino-rezistenței ar putea reprezenta o țintă terapeutică utilă în prevenția complicațiilor cronice. Transpunerea acestor descoperiri în practica clinică ar putea avea implicații la nivel uman, social și financiar. Screening-ul complicațiilor cronice și al factorilor de risc permite detecția, tratarea precoce și astfel, previne progresia acestora.

PARTEA SPECIALĂ

2. MOTIVAȚIA, SCOPUL ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRII

2.1. MOTIVAȚIA CERCETĂRII

În prezent, în pofida progreselor realizate în înțelegerea și în tratarea factorilor de risc, pacienții cu DZ tip 1 au speranță de viață scăzută, în primul rând datorită bolii cardio-vasculare premature (11). Abordarea clinică s-a schimbat de la tratamentul stadiilor tardive la prevenția complicațiilor. Dezvoltarea unor intervenții terapeutice noi este limitată de lipsa cunoștințelor despre importanța presupușilor factori de risc pentru complicațiile cronice și de modul de interacțiune al acestora.

2.2. SCOPUL CERCETĂRII

1. Scopul acestui studiu este de a determina prevalența sindromului metabolic și a componentelor acestuia în DZ tip 1; un alt obiectiv a fost de a stabili prevalența complicațiilor în funcție de prezența sau absența SM.
2. Un obiectiv secundar a fost cuantificarea insulinorezistenței (apreciată cu ajutorul ecuației eGDR) în DZ tip 1 în funcție de prezența sau absența complicațiilor cronice.
3. Un alt obiectiv a fost investigarea existenței unei posibile asocieri dintre insulinorezistență (eGDR) și complicațiile cronice în DZ tip 1.
4. Investigarea asocierii dintre factorii de risc convenționali și complicațiile cronice în DZ tip 1.

2.3. OBIECTIVELE CERCETĂRII

1. Stabilirea particularităților epidemiologice ale DZ tip 1 în România.
2. Stabilirea prevalenței și semnificației sindromului metabolic în evoluția DZ tip 1 (în România).
3. Stabilirea rolului insulinorezistenței ca factor de risc independent pentru complicațiile cronice în DZ tip 1.
4. Determinarea altor factori de risc independenți pentru complicațiile cronice la pacienții cu DZ tip 1 din România.

5. Clarificarea rolului sindromului metabolic / insulinoresistenței în patogenia DZ tip 1 și stabilirea unor noi ținte terapeutice.

3. MATERIAL ȘI METODĂ

3.1. LOTUL DE STUDIU: Analiza a inclus 167 pacienți cu diabet zaharat tip 1, internați în perioada: ianuarie-decembrie 2012 din IDNBM “N. C. Paulescu”.

3.2. DESIGN-UL STUDIULUI: Design-ul studiului este cross-secțional. Pacienții cu DZ tip 1 au fost grupați în 2 loturi, în funcție de prezența sau absența complicațiilor cronice.

3.3. CRITERIILE DE INCLUDERE: Studiul a inclus pacienți cu DZ tip 1. Acesta a fost definit ca: diabet cu debut înaintea vârstei de 35 ani, cu tratament permanent cu insulină, inițiat în primul an de la diagnosticare. Valorile peptidului C au fost preluate din sistemul informațional al spitalului. Au fost considerați pacienți cu diabet zaharat tip 1 confirmat dacă nivelurile serice ale peptidului C au prezentat valori <0.3 nmol/l.

3.4. CRITERIILE DE EXCLUDERE: Pacienții au fost excluși din studiu în cazul oricărui dubiu cu privire la diagnosticul de DZ tip 1 sau dacă valoarea peptidului C $> 0,3$ nmol/l.

Am exclus pacienții cu boală cronică renală de altă cauză decât diabetul, pe cei care prezentau în lista de medicamente permanente substanțe potențial nefrotice, dacă diagnosticul de hipertensiune l-a precedat pe cel de nefropatie diabetică, pacienții cu semne de infecție urinară la examenul bacteriologic din urină sau cei ce prezentau altă cauză de afectare a eliminării urinare de proteine.

3.5. VARIABILELE CLINICE: Am înregistrat date cu privire la indicii antropometrici (înălțimea, greutatea, circumferința taliei, circumferința șoldurilor, am calculat raportul talie-șold și indicele de masă corporală), hipertensiunea arterială și statutul de fumător.

3.6. VARIABILELE BIOCHIMICE: Glucoza serică, hemoglobina glicată (HbA1c), peptidul C și componentele profilului lipidic au fost recoltate à jeun din plasma venoasă. Hemoglobina glicată a fost măsurată prin metoda high-performance liquid chromatography.

Funcția renală a fost apreciată cu ajutorul creatininei serice, iar determinarea ratei de excreție urinară a albuminei s-a realizat din colecția de urină pe 24 ore. Rata filtrării glomerulare a fost estimată folosind formula EPI-CKD (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

3.7.VARIABLELE OUTCOME

Sindromul metabolic: Sindromul metabolic s-a definit folosind definiția consensuală World Heart Federation, the International Atherosclerosis Society, and the International Association for the Study of Obesity (Alberti et al. 2009) pentru populația europeană (12):

- circumferința abdominală ≥ 94 cm în cazul bărbaților și ≥ 80 cm în cazul femeilor;
- tensiunea arterială $\geq 130/85$ mm Hg sau tratament hipotensor;
- trigliceride ≥ 150 mg/dl sau tratament hipolipemiant;
- HDLc < 40 mg/dl la bărbați sau < 50 mg/dl la femei sau tratament hipolipemiant;
- glicemia à jeun ≥ 100 mg/dl sau diabet zaharat.

Pentru a diagnostica sindromul metabolic sunt necesare cel puțin 3 din cele 5 criterii enumerate mai sus. Toți pacienții îndeplinesc criteriul glicemiei à jeun ≥ 100 mg/dl (sunt diagnosticați cu DZ tip 1).

Măsurarea insulinoresistenței: Calcularea insulinoresistenței s-a realizat folosind ecuația eGDR (estimated glucose disposal rate). Formula a fost validată anterior în urma studiilor de clamp (13). eGDR (mg/kg/min) are la bază 3 parametri clinici și se calculează după următoarea formulă: $eGDR = 24,31 - (12,22 \times RTS) - (3,29 \times HT) - (0,57 \times HbA1c)$.

Notă: RTS – raportul talie-șold; HT – statutul de hipertensiv definit ca TA $> 140/90$ mm Hg sau tratament antihipertensiv (da=1; nu=0); HbA1c – valoarea hemoglobinei glicozilate A1c.

Nefropatia diabetică: Aprecierea statusului renal s-a realizat cu ajutorul clasificării Mogensen (2000) (14). Nefropatia diabetică a fost definită ca prezența macroalbuminuriei (proteinurie clinică) – AER > 300 mg / 24 h sau ESRD – dializă (hemodializă / dializă peritoneală) sau transplant renal. Pacienții cu DZ tip 1 au fost considerați ca lipsiți de afectare renală dacă prezentau: eGFR între 90-130 ml/min/1.73 m², AER < 30 mg/24h și o vechime a DZ tip 1 de cel puțin 15 ani.

Retinopatia diabetică: Retinopatia a fost evaluată în urma consultului oftalmologic. Ochiul cu afectarea maiseveră a fost utilizat pentru clasificare. Severitatea afectării oculare a fost apreciată cu ajutorul clasificării Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (15), (16).

Retinopatia s-a înregistrat ca retinopatie neproliferativă și proliferativă. Pacienții care nu prezentau niciuna dintre aceste anomalii au fost clasificați ca neavând retinopatie.

Polineuropatia simetrică distală: Neuropatia diabetică a fost diagnosticată folosind Neuropathy Symptom Score și Neuropathy Disability Score (17), (18). Diagnosticul de polineuropatie s-a stabilit dacă: scorul simptomelor a fost peste 1 iar cel al deficitelor de cel puțin 6.

Boala cardiovasculară: Boala cardiovasculară este argumentată de către înregistrările medicale (foi de observație, bilete de ieșire din spital sau alte documente medicale). Pacienții au fost considerați a avea boală cardiovasculară dacă prezintă istoric verificat de infarct miocardic (IM), boală coronariană ischemică (BCI), accident vascular cerebral (AVC) sau boală vasculară periferică (BVP).

3.8. Analiza statistică

Datele fiecărui pacient au fost introduse într-un program statistic: Statistic Package for Social Sciences (SPSS) versiunea 20 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

Variabilele au fost datele demografice ale fiecărui pacient și ceilalți factori de risc pentru complicațiile cronice.

Variabilele continue cu distribuție normală sunt prezentate ca medie \pm SD. Variabilele continue cu distribuție anormală sunt prezentate ca mediană și interquartile range. Normalitatea distribuției variabilelor continue a fost testată utilizând testele Kolmogorov-Smirnov și Shapiro-Wilk. Variabilele categorice sunt prezentate ca frecvențe (%).

Comparațiile dintre grupuri au fost apreciate cu testul Student T (pentru variabilele distribuite normal), cu testul Mann-Whitney U (pentru variabilele cu distribuție nonparametrică) și cu testul χ^2 (pentru variabilele categorice). Am considerat ca statistic semnificativă o valoare a $p < 0.05$.

Pacienții au fost stratificați în funcție de prezența sau absența complicațiilor cronice (definite ca variabile binare).

Asocierea dintre insulinorezistență (apreciată cu ajutorul eGDR) și complicațiile cronice a fost evaluată în modele de regresie logistică uni și multivariate.

Ulterior am evaluat asocierea dintre factorii de risc tradiționali și complicațiile cronice în modele de regresie logistică multivariate.

Am utilizat procedura backward stepwise. Rezultatele sunt prezentate ca odds ratios cu interval de confidență de 95%. Valorile $p < 0.05$ au fost considerate semnificative statistic. Variabilele care nu au îndeplinit acest criteriu au fost eliminate din model. În modelul de regresie sexul a fost introdus ca variabilă binară (sexul masculin a fost notat cu 1, iar cel feminin cu 2).

Contribuția individuală a predictorilor din modelul final al regresiei a fost examinată folosind Wald statistics.

3.9. Considerații etice. Studiul s-a desfășurat cu aprobarea comitetului local de etică.

4. REZULTATE

Studiul a inclus 167 pacienți cu diabet zaharat tip 1 (108 bărbați și 59 femei). Vârsta medie a fost 46 ani, durata medie a diabetului a fost 24 ani, valoarea medie a HbA1c 8.8 % iar valoarea medie a eGDR a fost de 6.7 mg/kg/min.

Prevalența hipertensiunii a fost de 58.6%, cea a dislipidemiei de 61.6%, iar 44.9% dintre pacienți au prezentat AHC de diabet zaharat.

În lotul examinat complicațiile cronice (Figura 9) au avut o prevalență crescută. Afectarea microvasculară a înregistrat prevalențe ce au variat între 52.1 și 79.04%. Neuropatia diabetică a fost cea mai frecventă complicație microvasculară. Complicațiile macrovasculare au fost diagnosticate la 38.32% din subiecții cu DZ tip 1.

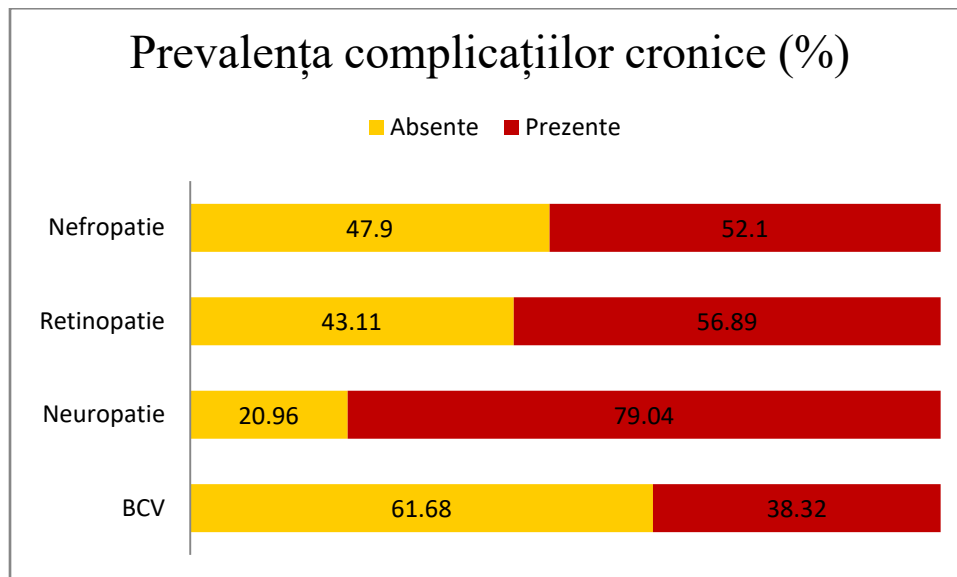


Figura 9- Prevalența complicațiilor cronice în lotul analizat (%)

4.1. SINDROMUL METABOLIC ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 1

Prevalența componentelor sindromului metabolic în lotul analizat

În lotul analizat, criteriul hiperglicemiei a fost îndeplinit de toți pacienții în ordinea prevalenței, următorul criteriu al sindromului metabolic a fost obezitatea abdominală prezentă în 55% din cazuri (împărțită în mod egal pe sexe). 32.9% din pacienți au fost hipertensivi, iar dislipidemia (hipoapoproteinemia – 21.6% și hipertrigliceridemia – 16.8%) a fost mai puțin prevalentă.

Caracteristicile pacienților în funcție de prezența sindromului metabolic

În lotul analizat prevalența sindromului metabolic (definiția armonizată) a fost de 64.7% ($n=108$), cu o repartiție pe sexe de 61.11% bărbați ($n=66$) și 71.19% femei ($n=42$).

Toți pacienții cu sindrom metabolic au îndeplinit criteriul hiperglicemiei. În ordinea prevalenței, următorul criteriu al sindromului metabolic a fost hipertensiunea arterială prezentă în 77.8% din cazuri. A urmat circumferința abdominală (75.9%), hipertrigliceridemia (74.1%) și hipoalfalipoproteinemia (26.9%). Procentele contrastează cu cele întâlnite la pacienții cu DZ tip 1 fără sindrom metabolic. În Figura 12 sunt prezentate prevalențele diferitelor componente ale sindromul metabolic.

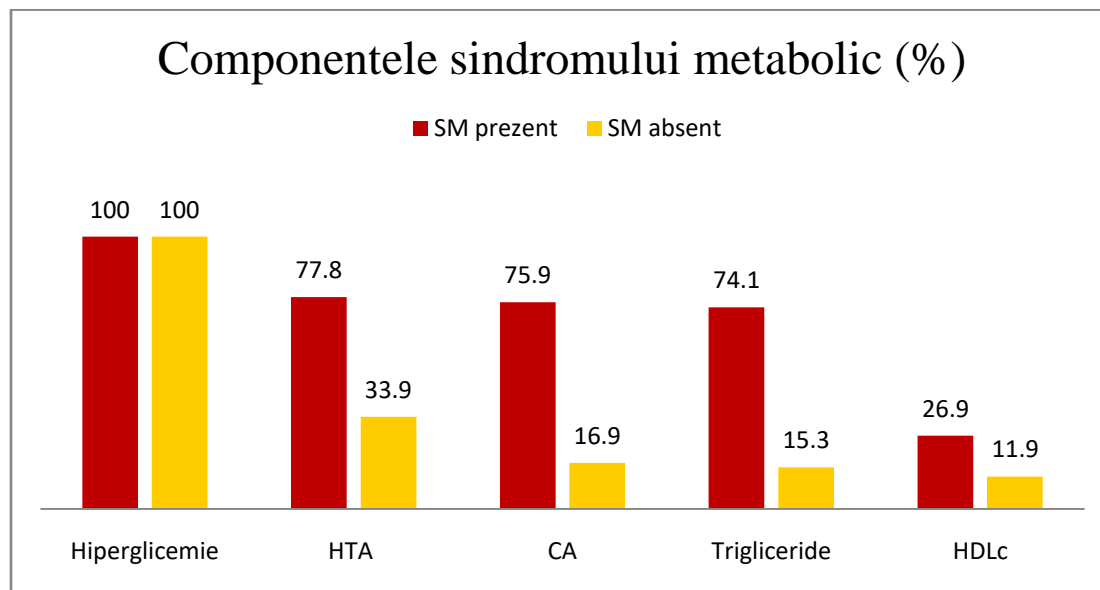


Figura 12- Procentul pacienților cu DZ tip 1 care au îndeplinit diferitele criterii ale SM (%)

Prevalențele hipertensiunii arteriale (74% vs 30.5%; $p < 0.001$) și dislipidemiei (75% vs 37.3%; $p < 0.001$) au fost semnificativ mai mari în lotul cu sindrom metabolic. Pacienții cu sindrom metabolic au avut o prevalență semnificativ mai mare a AHC de diabet zaharat (50.9% vs 30.5%; $p < 0.014$).

Pacienții cu sindrom metabolic au prezentat valori semnificativ mai mari ale IMC (25.1 kg/m^2 vs 22.2 kg/m^2 ; $p < 0.001$), circumferinței abdominale (93.9 cm vs 82.9 cm; $p < 0.001$), RTS (0.94 vs 0.89; $p < 0.001$), eGFR ($p < 0.001$) și ale TAS în clinostatism ($p < 0.001$). Valorile TAD au prezentat valori comparabile între loturi: în clinostatism ($p = 0.33$). Nivelul HDLc a fost semnificativ mai mic în lotul pacienților cu sindrom metabolic (52.8 vs 57.8 mg/dl; $p = 0.045$), cu o diferență semnificativă în cazul femeilor ($p = 0.008$) și nesemnificativă în cazul bărbaților ($p = 0.35$). HbA1c ($p = 0.08$), AER ($p = 0.30$), colesterolul total ($p = 0.81$), nivelul trigliceridelor ($p = 0.06$) și LDLc ($p = 0.49$) au prezentat valori comparabile între loturi. Pacienții cu sindrom metabolic au avut valori semnificativ mai mici ale eGDR (5.5 vs 7.3 mg/kg/min; $p < 0.001$). Valoarea medie a eGDR (\pm DS) în funcție de prezența sindromului metabolic ($p < 0.001$) este prezentată în Figura 14.

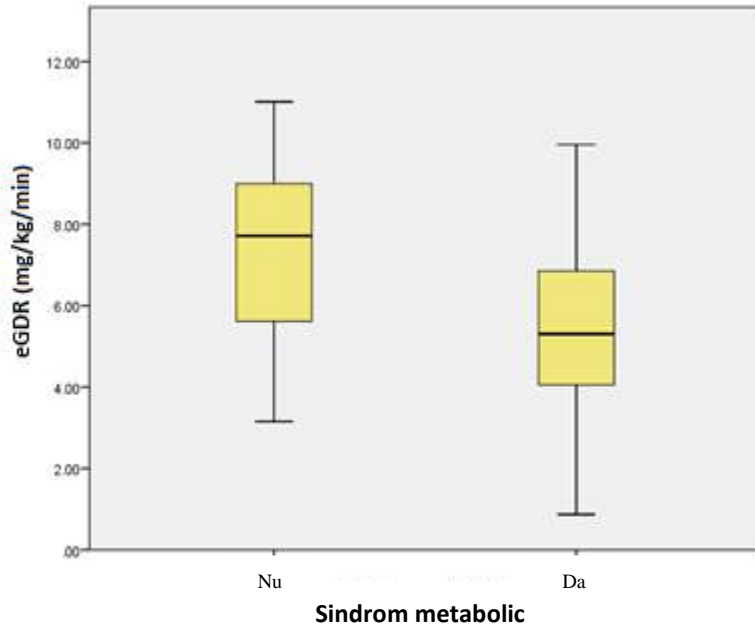


Figura 14– Grafic box plot ce arată valoarea medie a eGDR (\pm DS) în funcție de prezența sindromului metabolic $p < 0.001$

Prevalența complicațiilor cronice la pacienții cu sindrom metabolic

Prevalența complicațiilor cronice a crescut cu numărul componentelor sindromului metabolic, cu excepția pacienților care au îndeplinit toate cele cinci criterii de diagnostic ale sindromului metabolic (5.6%, $n=6$). Datorită numărului relativ scăzut al pacienților care au îndeplinit toate criteriile de diagnostic ale sindromului metabolic consider că rezultatele obținute în cazul acestora ar putea fi nerelevante, în consecință nu le-am socotit. Relația dintre numărul componentelor sindromului metabolic și prevalența complicațiilor micro și macroangiopatice este redată în Figura 15.

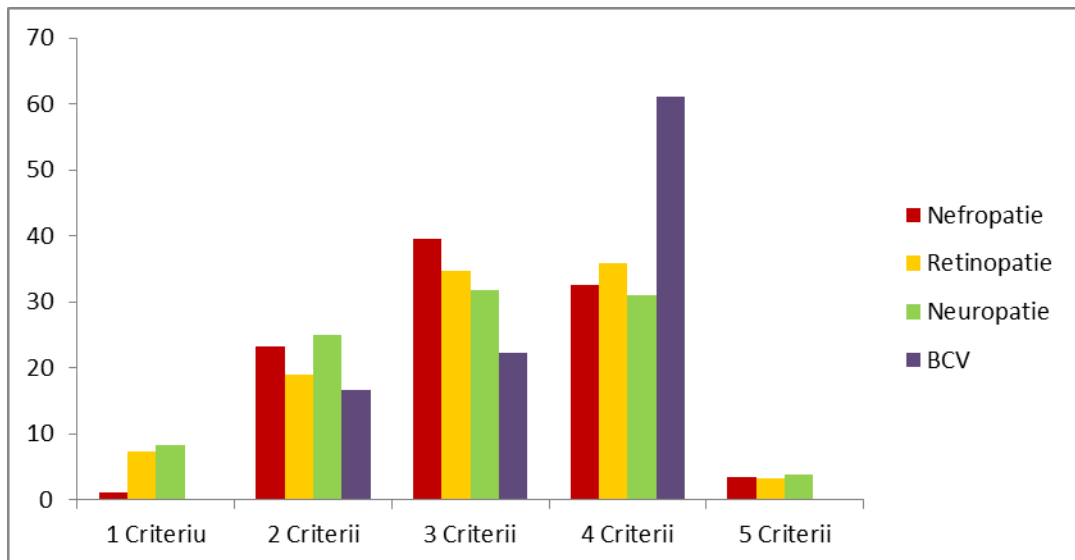


Figura 15- Prevalența complicațiilor cronice în funcție de numărul componentelor SM %

4.2. ASOCIEREA DINTRE INSULINOREZISTENȚĂ ȘI NEFROPATIE ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 1

Caracteristicile pacienților în funcție de prezența nefropatiei diabetice

În lotul analizat 48% din pacienți nu au prezentat afectare renală, 28.7% au fost macroalbuminurici și 23.3% prezentau ESRD.

Dintre componentele sindromului metabolic, prevalența hipertensiunii arteriale a fost semnificativ mai mare în lotul cu afectare renală (73.5% vs 26.5%; $p < 0.001$). Prevalența dislipidemiei a fost similară între cele două loturi (54.4% vs 45.6%; $p = 0.34$).

Pacienții cu nefropatie diabetică au prezentat diferențe înalt semnificative statistic în ceea ce privește variabilele ce apreciază funcția renală: AER (1080 vs 5.6 mg/24 h; $p < 0.001$) și eGFR (46.9 vs 101.5 ml/min/1.73 m²; $p < 0.001$). Pacienții cu ESRD au prezentat o valoare medie a eGFR de 13.9 ml/min/1.73 m².

IMC ($p = 0.049$), colesterolul total ($p < 0.001$) și HDLc ($p = 0.002$) au prezentat diferențe semnificative între cele două loturi, însă această constatare nu este valabilă pentru valorile trigliceridelor (0.07) sau LDLc ($p = 0.5$). Valorile tensiunii arteriale ($p < 0.001$) și cele ale RTS ($p = 0.035$) au diferit semnificativ între loturi, însă nu am găsit diferențe în ceea ce privește HbA1c ($p = 0.44$). Pacienții cu nefropatie diabetică au prezentat valori semnificativ mai mici ale eGDR (mg/kg/min): 5 vs 7.3 ($p < 0.001$). Valoarea medie a eGDR (\pm DS) în funcție de prezența nefropatiei diabetice ($p < 0.001$) este prezentată în Figura 19.

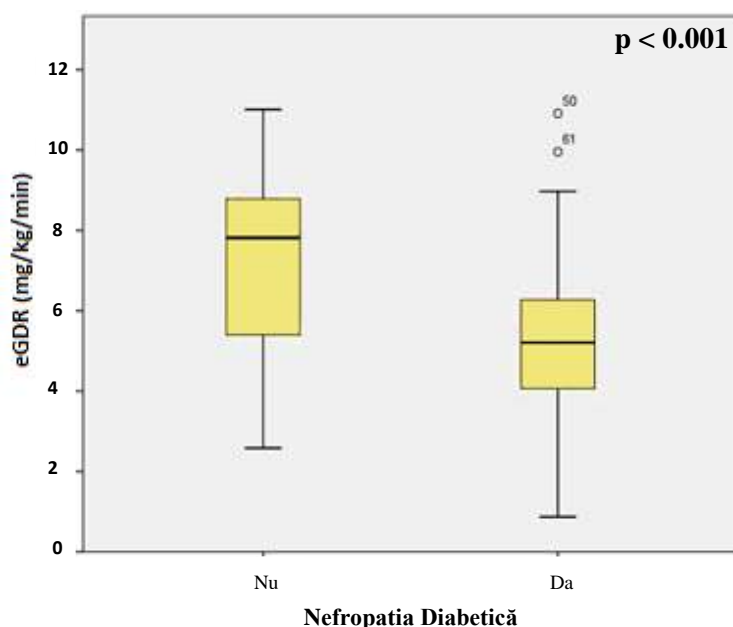


Figura 19 – Grafic box plot ce arată valoarea medie aeGDR (\pm DS) în funcție de prezența nefropatiei diabetice

eGDR: analiza univariată și multivariată

În analiza univariată eGDR-ul s-a asociat semnificativ cu nefropatia diabetică (OR=0.62; p<0.001). Asocierea s-a păstrat semnificativă și după ajustarea pentru sex și durata diabetului (OR=0.62; p<0.001).

eGDR a reprezentat una dintre variabilele reținute în modelul final al regresiei logistice stepwise (OR=0.55; p<0.001) și a fost parametrul care s-a asociat cel mai puternic cu nefropatia diabetică (Wald=30.4).

Alături de eGDR, în modelul final al regresiei, au fost reținute următoarele variabile: IMC (OR=0.79; p<0.001) și sexul (OR=0.45; p=0.047). Variabilele rejectate din model au fost (p>0.05): durata diabetului, LDLc, HDLc, trigliceridele și statutul de fumător. Rezultatele analizei regresiei logistice stepwise sunt prezentate în Tabelul 8.

Tabelul 8 - Rezultatele analizei regresiei logistice stepwise ce a evaluat asocierea dintre eGDR și nefropatia diabetică

NEFROPATIA DIABETICĂ					
Variabila	β	Wald	OR	95%CI	p
Neajustat					
eGDR	-0.47	27.1	0.62	0.52-0.74	<0.001
Ajustat					
eGDR	-0.47	24.9	0.62	0.52-0.75	<0.001
Sex	-0.64	3	0.52	0.25-1.08	0.08
Durată diabet	-0.21	1	0.97	0.94-1.01	0.29
Modelul final al regresiei**					
eGDR	-0.60	30.4	0.55	0.44-0.68	<0.001
IMC	-0.22	13.9	0.79	0.71-0.89	<0.001
Sex	-0.79	3.9	0.45	0.20-0.98	0.047

** Variabilele rejectate din model au fost: durata diabetului, trigliceridele serice, LDLc, HDLc și fumatul.

4.3. ASOCIEREA DINTRE INSULINOREZISTENȚĂ ȘI RETINOPATIA PROLIFERATIVĂ ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 1

Caracteristicile pacienților în funcție de prezența retinopatiei diabetice proliferative

În lotul analizat 43.11% (n=72) din pacienți nu au prezentat afectare oculară, 18.57% (n=31) au prezentat RDNP și 38.32% (n=64) prezentau RDP.

Prevalența hipertensiunii arteriale a fost semnificativ mai mare în lotul cu retinopatie proliferativă (75% vs 48.5%; $p=0.001$). Prevalențele dislipidemiei ($p = 0.25$) și fumatului ($p = 0.58$) nu au prezentat diferențe între grupuri.

Pacienții cu RDP au prezentat diferențe înalte semnificative în ceea ce privește parametrii ce apreciază funcția: AER (358.5 vs 3,7 mg / 24 de ore; $p < 0,001$) și eGFR (66,7 vs 93,5 ml / min / 1,73 m²; $p < 0,001$).

Valorile tensiunii arteriale sistolice au fost semnificativ mai mari în lotul cu RDP ($p=0.036$). Tensiunea arterială diastolică a prezentat valori similare în cele două loturi ($p=0.26$). RTS ($p=0.08$) și colesterolul total ($p=0.06$) au prezentat valori ce s-au situat la limita semnificației statistice. Valorile HbA1c ($p=0.74$) și glicemiei à jeun ($p=0.80$) au fost similare între cele două loturi.

Valoarea eGDR (mg/kg/min) a fost semnificativ mai mică în lotul cu RDP: 5.5 vs 7 ($p=0.002$). Valoarea medie a eGDR (\pm DS) în funcție de prezența RDP ($p=0.002$) este prezentată în Figura 23.

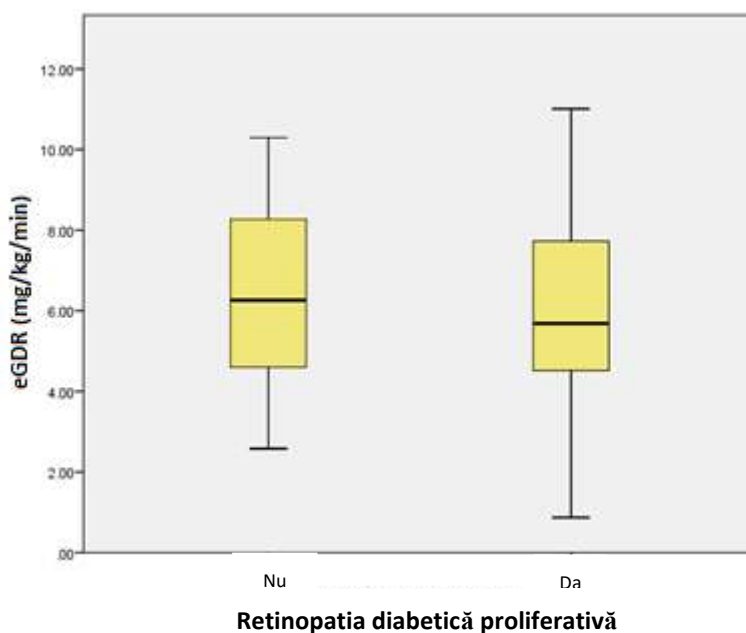


Figura 23 – Grafic box plot ce arată valoarea medie a eGDR (\pm DS) în funcție de prezența RDP, $p=0.002$

eGDR: analiza univariată și multivariată

În analiza univariată eGDR s-a asociat semnificativ cu RDP (OR=0.78; p=0.002). Asocierea s-a păstrat semnificativă și după ajustarea pentru sex și durata diabetului (OR=0.78; p=0.003).

În analiza multivariată inițială (ce nu a luat în considerație nefropatia diabetică) eGDR a reprezentat una din variabilele reținute în model (OR=0.73; p<0.001) și a fost parametrul care s-a asociat cel mai puternic cu RDP (Wald=12.73). Alături de eGDR, o altă variabilă reținută în modelul de regresie inițial a fost IMC (OR=0.88; p=0.013). Următoarele variabile au fost respinse din modelul inițial (p> 0.05): sexul, durata diabetului, LDLc, HDLc, trigliceridele serice și fumatul.

În analiza multivariată finală (ce a luat în considerație nefropatia diabetică) toate celelalte variabile, cu excepția nefropatiei, au fost excluse din model (eGDR, sexul, durata diabetului, IMC, LDLc, HDLc, trigliceridele și statutul de fumător). Rezultatele analizei uni și multivariate sunt prezentate în Tabelul 10 .

Tabelul 10 -Rezultatele analizei regresiei logistice stepwise ce a evaluat asocierea dintre eGDR și retinopatia diabetică proliferativă

RETINOPATIA DIABETICĂ PROLIFERATIVĂ					
Variabila	β	Wald	OR	95%CI	P
Neajustat					
eGDR	-0.25	9.39	0.78	0.66-0.91	0.002
Ajustat					
eGDR	-0.24	8.9	0.78	0.66-0.92	0.003
Sex	0.03	0.01	1.02	0.51-2.05	0.94
Durata diabetului	0.01	0.29	1.01	0.97-1.05	0.58
Modelul inițial al regresiei **					
eGDR	-0.31	12.73	0.73	0.62-0.87	<0.001
IMC	-0.13	6.15	0.88	0.80-0.97	0.013
Modelul final al regresiei***					
Nefropatie	2.32	35	10.22	4.73-22.07	<0.001

** Variabilele rejectate din model au fost: durata diabetului, sexul, trigliceridele serice, LDLc, HDLc și fumatul.

*** Variabilele rejectate din model au fost: eGDR, durata diabetului, sexul, trigliceridele serice, LDLc, IMC, HDLc și fumatul.

4.4. ASOCIEREA DINTRE INSULINOREZISTENȚĂ ȘI NEUROPATIA SENZITIVO-MOTORIE PERIFERICĂ ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 1

Caracteristicile pacienților în funcție de prezența neuropatiei diabetice senzitivo-motorie

În lotul analizat prevalența neuropatiei diabetice a fost de 79.04% ($n=132$), cu o repartiție pe sexe de 73.15% ($n=79$) în cazul bărbaților și 89.83% ($n=53$) pentru femei. Sexul feminin s-a asociat semnificativ cu prezența neuropatiei ($p=0.016$).

Dintre componentele sindromului metabolic, prevalența hipertensiunii arteriale a fost similară între cele două loturi (60.6% vs 51.4%; $p=0.34$). Prevalența dislipidemiei a fost mai mare în lotul cu neuropatie, însă diferența nu a fost semnificativă (65.2 vs 48.6; $p=0.08$).

Loturile analizate au prezentat valori comparabile în ceea ce privește variabilele ce apreciază funcția renală: AER ($p=0.96$) și eGFR ($p=0.10$).

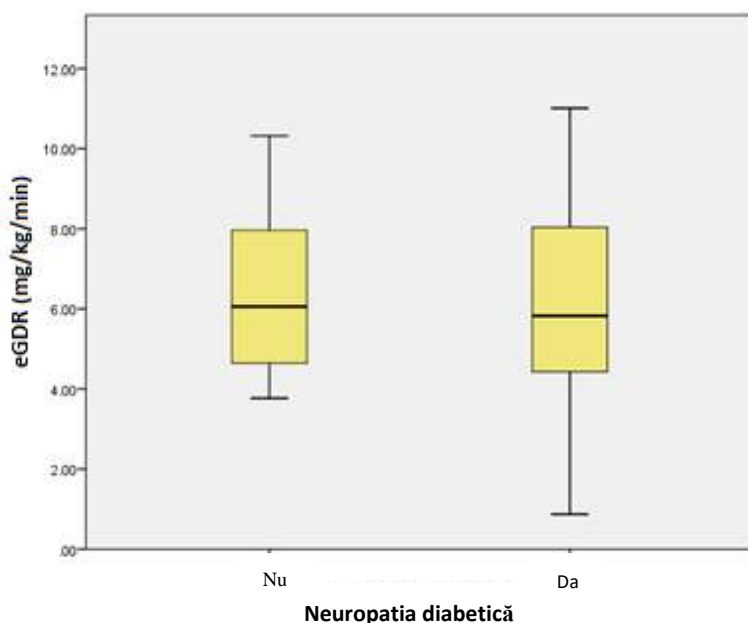


Figura 27 – Grafic box plot ce arată valoarea medie a eGDR (\pm DS) în funcție de prezența NDSM, $p = 0.31$

Valorile tensiunii arteriale, elementele profilului lipidic, IMC ($p=0.72$), RTS ($p=0.66$) sau HbA1c ($p=0.82$) au prezentat valori similare între cele două loturi.

Pacienții cu neuropatie diabetică au prezentat valori mai mici ale eGDR (mg/kg/min): 6.4 vs 7.4 ($p=0.31$), însă diferența nu a fost semnificativă. Valoarea medie a eGDR (\pm DS) în funcție de prezența NDSM ($p = 0.31$) este prezentată în Figura 27.

eGDR: analiza univariată și multivariată

În analiza univariată eGDR-ul nu s-a asociat semnificativ cu neuropatia diabetică (OR=0.92; p=0.34). Asocierea nu a fost semnificativă după ajustarea pentru sex și durata diabetului (OR=0.88; p=0.16). eGDR nu a fost una dintre variabilele reținute în modelul final al regresiei logistice stepwise (p>0.05). Alături de eGDR, variabilele rejectate din model au fost (p>0.05): durata diabetului, IMC, LDLc, HDLc, trigliceridele și statutul de fumător.

Vârsta (OR=1.05; p=0.004) și sexul feminin (OR=3.19; p=0.019) au fost variabilele reținute în modelul final al regresiei logistice. Rezultatele analizei regresiei logistice stepwise sunt prezentate în Tabelul 12.

Tabelul 12 - Rezultatele analizei regresiei logistice stepwise ce a evaluat asocierea dintre eGDR și neuropatia diabetică

NEUROPATIA DIABETICĂ SENZITIVO-MOTORIE					
Variabila	β	Wald	OR	95%CI	P
Neajustat					
eGDR	-0.08	0.88	0.92	0.78-1.09	0.34
Ajustat					
eGDR	-0.13	1.96	0.88	0.73-1.05	0.16
Sex	1.29	6.75	3.63	1.37-9.62	0.009
Durata diabetului	0.02	0.52	1.02	0.97-1.07	0.47
Modelul final al regresiei**					
Vârsta	0.05	8.51	1.05	1.02-1.09	0.004
Sex	1.16	5.5	3.19	1.21-8.39	0.019

** Variabilele rejectate din model au fost: durata diabetului, IMC, eGDR, trigliceridele serice, LDLc, HDLc și fumatul.

4.5. ASOCIEREA DINTRE INSULINOREZISTENȚĂ ȘI BOALA CARDIO-VASCULARĂ ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 1

Caracteristicile pacienților în funcție de prezența bolii cardio-vasculare

Prevalența bolii cardio-vasculare în lotul analizat a fost de 38.32% (n=64). Prevalența afectării vasculare în funcție de sex a fost: 36.11% (n=39) în cazul bărbaților și 42.37% (n=25) în cazul femeilor (p=0.5).

În lotul analizat prevalența BCI a fost 24.6% ($n=41$), 5.4% ($n=9$) dintre pacienți au prezentat antecedente de AVC, iar BVP a fost prezentă la 21% ($n=35$).

Dintre componentele sindromului metabolic, prevalențele hipertensiunii arteriale (85.9 vs 41.7%; $p<0.001$) și cea a dislipidemiei (78.1 vs 51.5%; $p=0.001$) au fost semnificativ mai mari în lotul cu boala cardio-vasculară. Prevalența AHC de diabet zaharat a fost similară între cele două loturi ($p=0.34$).

Pacienții cu boala cardio-vasculară au prezentat diferențe înalt semnificative statistic în ceea ce privește eGFR (62.5 vs 99 ml/min/1.73 m²; $p<0.001$), însă AER s-a situat la limita semnificației statistice (138.6 vs 4.9 mg/24 h; $p=0.052$). Prevalența nefropatiei diabetice a fost semnificativ mai mare în cazul pacienților cu BCV (70.3 vs 39.8%, $p<0.001$). Pacienții cu boala cardio-vasculară au prezentat valori semnificativ mai mari pentru RTS ($p<0.001$) și circumferința abdominală ($p<0.001$), iar variabila IMC ($p=0.054$) s-a situat la limita semnificației statistice. Dintre elementele profilului lipidic numai valorile HDLc au diferit semnificativ între cele două loturi ($p=0.030$). Nu am găsit diferențe între loturi în ceea ce privește valorile HbA1c ($p=0.34$). Valorile TAS în clinostatism au fost semnificativ mai mari în lotul cu boala cardio-vasculară ($p<0.001$). TAD a prezentat valori comparabile între cele două loturi ($p=0.66$). Presiunea pulsului a fost semnificativ mai mare în lotul cu BCV ($p=0.020$).

Pacienții cu boala cardio-vasculară au prezentat valori semnificativ mai mici ale eGDR (mg/kg/min): 5 vs 6.9 ($p<0.001$). Valoarea medie a eGDR (\pm DS) în funcție de prezența bolii cardio-vasculare ($p<0.001$) este prezentată în Figura 32.

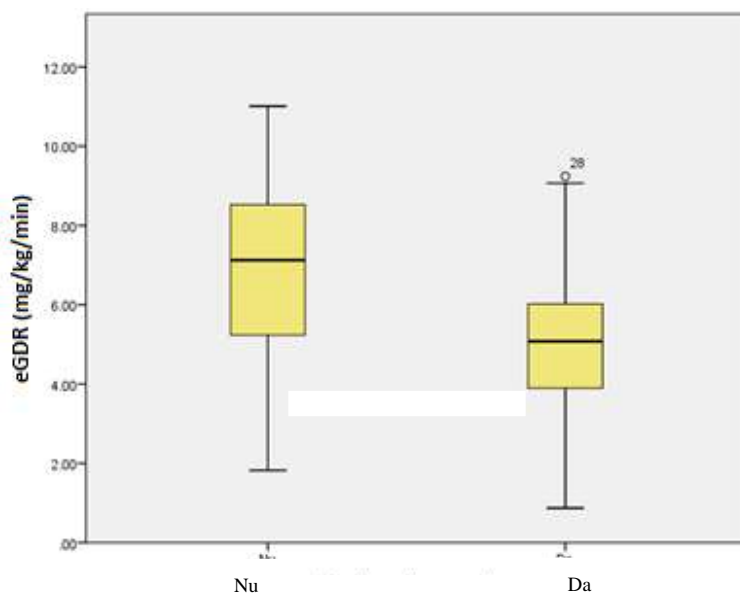


Figura 32 – Grafic box plot ce arată valoarea medie a eGDR (\pm DS) în funcție de prezența bolii cardio-vasculare, $p<0.001$

eGDR: analiza univariată și multivariată

În analiza univariată eGDR-ul s-a asociat semnificativ cu boala cardio-vasculară (OR=0.61; p<0.001). Asocierea s-a păstrat semnificativă după ajustarea pentru sex și vârstă (OR=0.59; p<0.001).

eGDR a reprezentat una dintre variabilele reținute în modelul final al regresiei logistice stepwise (OR=0.69; p=0.001). Dintre factorii de risc cardio-vasculari modificabili, eGDR a reprezentat parametrul care s-a asociat cel mai puternic cu BCV (Wald=10.79).

Alături de eGDR, în modelul final al regresiei, au fost reținute complicațiile microvasculare precum prezența nefropatiei diabetice (OR=4.25; p=0.002) sau cea a neuropatiei diabetice senzitivo-motorii (OR=6.80; p=0.003). Variabilele rejectate din model au fost (p>0.05): sexul, durata diabetului, IMC, LDLc, HDLc, trigliceridele, statutul de fumător și retinopatia diabetică. Rezultatele analizei regresiei logistice stepwise sunt prezentate în Tabelul 14.

Tabelul 14 - Rezultatele analizei regresiei logistice stepwise ce a evaluat asocierea dintre eGDR și boala cardio-vasculară

BOALA CARDIO-VASCULARĂ					
Variabila	β	Wald	OR	95%CI	P
Neajustat					
eGDR	-0.50	26.1	0.61	0.50-0.74	<0.001
Ajustat					
eGDR	-0.53	24.32	0.59	0.47-0.72	<0.001
Sex	0.55	3.43	2.16	0.96-4.88	0.064
Vârsta	0.77	10.90	1.06	1.02-1.09	0.001
Modelul final al regresiei**					
Vârsta	0.07	13.10	1.07	1.03-1.12	<0.001
eGDR	-0.45	10.79	0.69	0.52-0.86	0.001
Nefropatie	1.88	9.19	4.25	1.67-10.84	0.002
Neuropatie	0.80	8.96	6.80	1.94-23.87	0.003

** Variabilele rejectate din model au fost: durata diabetului, sexul, IMC, trigliceridele serice, LDLc, HDLc, fumatul și retinopatia diabetică.

4.6. CONTRIBUȚIA FACTORILOR DE RISC TRADIȚIONALI LA COMPLICAȚIILE CRONICE ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 1

Caracteristicile generale ale subiecților incluși în cercetare au fost prezentate în capitolul „Rezultate”. Caracteristicile subiecților în funcție de prezența sau absența complicațiilor cronice au fost prezentate în capitolele anterioare.

Analiza stepwise a variabilelor în modele de regresie logistică multiparametrică a luat în considerație următoarele: variabila dependentă (apariția complicațiilor cronice) și variabilele independente (vârsta, sexul, durata diabetului, TAS, TAD, HbA1c, IMC, HDLc, trigliceridele, circumferința abdominală/RTS, eGFR, statutul de fumător, prezența celorlalte complicații cronice cu excepția celei studiate). Rezultatele analizei regresiei logistice stepwisece au evaluat asocierea dintre factorii de risc convenționali și complicațiile cronice sunt prezentate în Tabelele 15-19.

Tabelul 15 - Rezultatele analizei regresiei logistice stepwise ce a evaluat asocierea dintre factorii de risc convenționali și nefropatia diabetică

NEFROPATIA DIABETICĂ					
Variabila	β	Wald	OR	95%CI	p
Modelul final al regresiei					
eGFR	-0.05	10.84	0.96	0.93-0.98	0.001
TAS	0.04	6.54	1.04	1.01-1.07	0.011
Retinopatie	1.24	4.53	3.44	1.10-10.72	0.033
Vârsta	-0.11	11.17	0.9	0.85-0.96	0.001

Variabilele rejectate din model au fost ($p > 0.05$): durata diabetului, IMC, HbA1c, TAD, circumferința abdominală, HDLc, trigliceridele serice și statutul de fumător.

Tabelul 16 - Rezultatele analizei regresiei logistice stepwise ce a evaluat asocierea dintre factorii de risc convenționali și retinopatia diabetică

RETINOPATIA DIABETICĂ					
Variabila	β	Wald	OR	95%CI	p
Modelul final al regresiei					
Nefropatia (da/nu)	0.97	4.84	2.64	1.11-6.24	0.028

Variabilele rejectate din model au fost ($p > 0.05$): vârsta, durata diabetului, sexul, IMC, HbA1c, TAS, TAD, circumferința abdominală, HDLc, trigliceridele serice și statutul de fumător.

Tabelul 17 - Rezultatele analizei regresiei logistice stepwise ce a evaluat asocierea dintre factorii de risc convenționali și retinopatia diabetică proliferativă

RETINOPATIA DIABETICĂ PROLIFERATIVĂ					
Variabila	β	Wald	OR	95%CI	p
Modelul final al regresiei					
Nefropatia (da/nu)	2.24	19.22	9.43	3.52-25.26	<0.001

Variabilele rejectate din model au fost ($p>0.05$): vârsta, durata diabetului, sexul, IMC, HbA1c, TAS, TAD, circumferința abdominală, HDLc, trigliceridele serice și statutul de fumător.

Tabelul 18 - Rezultatele analizei regresiei logistice stepwise ce a evaluat asocierea dintre factorii de risc convenționali și neuropatia diabetică

NEUROPATIA DIABETICĂ SENZITIVO-MOTORIE					
Variabila	β	Wald	OR	95%CI	p
Modelul final al regresiei**					
IMC	-0.23	7.02	0.79	0.67-0.94	0.008
Sex	1.52	4.91	4.60	1.18-17.77	0.027
Vârsta	0.13	4.91	1.14	1.05-1.17	0.001

Variabilele rejectate din model au fost ($p>0.05$): durata diabetului, HbA1c, TAS, TAD, RTS, HDLc, trigliceridele serice, eGFR și statutul de fumător.

Tabelul 19 - Rezultatele analizei regresiei logistice stepwise ce a evaluat asocierea dintre factorii de risc convenționali și boala cardio-vasculară

BOALA CARDIO-VASCULARĂ					
Variabila	β	Wald	OR	95%CI	p
Modelul final al regresiei**					
TAS	0.03	4.8	1.03	1.00-1.05	0.028
Nefropatie (da/nu)	1.11	3.74	3.03	0.99-9.34	0.053
Durata diabetului	-0.07	4.58	0.93	0.87-0.99	0.032
Vârsta	0.12	14.57	1.12	1.06-1.19	<0.001

Variabilele rejectate din model au fost ($p>0.05$): sexul, IMC, HbA1c, TAD, circumferința abdominală, HDLc, trigliceridele serice, eGFR și statutul de fumător.

5. CONCLUZII

Diabetul zaharat tip 1 reprezintă o problemă importantă de sănătate publică prin cronicitatea bolii, necesitatea management-ului zilnic, potențialele complicații, costurile asociate bolii și incidența în creștere. În acest cadru complicațiile cronice asociate DZ tip 1 reprezintă o cauză importantă de dizabilitate, de calitate scăzută a vieții și de mortalitate prematură. Insulinorezistența și elementele sindromului metabolic au fost implicate în patogeneza complicațiilor micro și macrovasculare în DZ tip 1.

În contextul în care cea mai recentă esimare IDF (din anul 2015) apreciază că în România numărul copiilor cu DZ tip 1 a fost de 1.6 la 1000 locuitori (2), datele referitoare la complicațiile cronice și factorii de risc asociați acestora sunt insuficiente. Cercetarea prezentă și-a propus să aducă date suplimentare despre sindromul metabolic, insulinorezistență și complicațiile cronice în populația cu DZ tip 1 din România. În consecință, din analiza datelor unui lot de pacienți cu DZ tip 1 internați în decursul unui an în Institutul Național de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice „N. C. Paulescu” s-au evidențiat observațiile enumerate în continuare.

Sindromul metabolica reprezentat o trăsătură frecventă a pacienților cu DZ tip 1 din România (64.7%). Consider că prevalența crescută a sindromului metabolic în cohorta analizată, în comparație cu datele din literatura de specialitate, s-ar putea datora particularităților populației analizate (vârsta înaintată, duratamedie crescută a diabetului, valoarea medie a eGDR de 6.7 mg/kg/min, prevalenței crescute a complicațiilor cronice în lotul analizat) și criteriilor de diagnostic folosite pentru definirea sindromului metabolic (definiția consensuală presupune valori mai stricte ale circumferinței abdominale).

În cazul pacienților cu DZ tip 1 din România, fenotipul „taliei hipertrigliceridemică” pare să prezinte un rol central în cadrul sindromului metabolic (*obezitatea abdominală* și *hipertrigliceridemia* au reprezentat elementele sindromului ce au avut cele mai pronunțate diferențe între lotul pacienților cu sindrom metabolic comparativ cu cei fără SM). Cu toate acestea în lotul pacienților cu SM, cu excepția hiperglicemiei, *hipertensiunea* a fost cea mai frecventă trăsătură a sindromului, probabil datorită prevalenței crescute a nefropatiei în lotul analizat. O altă observație interesantă ar fi că, în lotul analizat, hipoalfalipoproteinemia a fost o trăsătură mai importantă în cazul femeilor cu sindrom metabolic. În contextul în care, în DZ tip 1, protecția cardio-vasculară a femeilor este abolită, această observație ar putea sugera că femeile ar beneficia mai mult de pe seama strategiilor ce țintesc creșterea concentrațiilor HDLc.

Procentul pacienților cu complicații cronice a crescut în paralel cu numărul componentelor sindromului metabolic. În comparație cu pacienții care au îndeplinit unul sau două criterii ale sindromului metabolic fiecare componentă adițională a crescut suplimentar

prevalența complicațiilor micro și macroangiopatie. Această observație sugerează că, deși obezitatea abdominală și hipertrigliceridemia reprezintă elementele centrale ale sindromului metabolic, fiecare componentă joacă un rol și subliniază importanța abordării multifactoriale a pacienților cu DZ tip 1.

În conformitate cu datele din literatură, *insulinorezistența* (apreciată cu ajutorul eGDR) a reprezentat o trăsătură importantă a pacienților cu DZ tip 1 și sindrom metabolic. O altă observație a fost că pacienții cu sindrom metabolic au avut o prevalență semnificativ mai mare a *AHC de DZ tip 2*. Rezultatele analizei prezente susțin ipoteza conform căreia terapia intensivă cu insulină permite exprimarea diferitelor componente ale sindromului metabolic la pacienții cu DZ tip 1 care au un istoric familial de diabet de tip 2. Această categorie de pacienți cu DZ tip 1 este la risc de a dezvolta sindrom metabolic și sugerează că acest grup ar trebui să fie monitorizat în legătură cu posibilitatea de a dezvolta complicații cronice.

Principala constatare a studiului este că *insulinorezistența*, apreciată cu ajutorul eGDR, reprezintă o caracteristică a pacienților cu nefropatie diabetică sau cu boală cardio-vasculară. O valoare scăzută a eGDR, sugestivă pentru insulinorezistență crescută, s-a asociat independent (de durata diabetului, IMC, LDLc, HDLc, trigliceride, statutul de fumător) cu nefropatia diabetică și boala cardio-vasculară. În lotul analizat eGDR a reprezentat cel mai important factor de risc modificabil asociat independent nefropatiei (Wald=30.4) și bolii cardio-vasculare (Wald=10.79).

O altă observație sugerează că, în DZ tip 1, insulinorezistența s-ar asocia cu retinopatia diabetică proliferativă, însă asocierea s-a datorat nefropatiei (a fost anulată de nefropatie). Aceste rezultate sugerează că nefropatia și retinopatia proliferativă prezintă mecanisme fiziopatologice comune. O altă posibilitate ar fi că nefropatia ar putea contribui la apariția retinopatei proliferative prin creșterea valorilor TA, alterarea profilului lipidic, creșterea insulinorezistenței și posibil prin alte mecanisme. Cu toate acestea studiile anterioare au găsit că insulinorezistența este factor de risc independent pentru retinopatie în DZ tip 1(6), (19).

În analiza prezentă insulinorezistența, apreciată cu ajutorul eGDR, nu a reprezentat o caracteristică a pacienților cu NDSM. În condițiile în care rezultatele studiilor anterioare au găsit o asociere independentă dintre neuropatia diabetică și insulinorezistență (20),(21), consider că cea mai probabilă explicație pentru rezultatul obținut ar putea fi un lot cu un număr insuficient de pacienți cu apariția erorii de tip II (într-un studiu cu o putere < 80%).

În DZ tip 1, asocierea dintre insulinorezistență (apreciată cu marker-ul surogat eGDR) și complicațiile diabetice cronice a fost descrisă anterior în literatura de specialitate. În plus, am demonstrat că, în cazul nefropatiei și al bolii cardio-vasculare, insulinorezistența ar reprezenta cel mai important factor de risc modificabil. Cu toate că studiul a demonstrat că insulinorezistența este asociată cu un risc semnificativ mai mare pentru nefropatie și afectarea cardio-vasculară, datorită design-ului cross-secțional cauzalitatea relației nu a putut fi evaluată.

Relevanța practică a acestor observații rezidă în posibilitatea identificării pacienților aflați la risc de a dezvolta nefropatie diabetică sau afectare cardio-vasculară ce pot beneficia de pe urma intervențiilor preventive și terapeutice. eGDR reprezintă un calcul statistic strâns corelat cu GDR măsurat ($r=0.76$) (13) și pare a fi un indicator bun pentru riscul complicațiilor. eGDR ar putea reprezenta o unealtă clinică utilă în direcționarea eforturilor către indivizii ce ar beneficia de pe urma monitorizării și/sau a intervențiilor menite să crească sensibilitatea la insulină.

O observație indirectă și interesantă a cercetării a fost că în DZ tip I insulinorezistența (apreciată cu ajutorul eGDR) a fost asociată cu nefropatia și boala cardio-vasculară mai puternic decât alți factori de risc consacrați. Asocierea dintre insulinorezistență și nefropatia diabetică a fost demonstrată anterior, însă este intrigant faptul că factori de risc tradiționali precum *componentele profilului lipidic, fumatul sau durata diabetului* nu au fost reținuți în modelele finale ale regresiei logistice după selecția celor mai importanți factori de risc. Un bun management al factorilor de risc modificabili, cum ar fi profilul lipidic și fumatul ar putea fi o altă explicație pentru declinul în putere a acestor factori de risc. O altă explicație ar putea fi legată de faptul că ecuația eGDR surprinde factori de risc importanți precum RTS, hipertensiunea și HbA1c.

Analiza *factorilor de risc convenționali* a stabilit că hipertensiunea a fost singura componentă a sindromului metabolic, ce s-a asociat independent cu prezența nefropatiei și cu cea a bolii cardio-vasculare. Riscul de apariție pentru oricare din cele două complicații a fost determinat de valorile crescute ale componentei sistolice a TA (TAD a fost exclusă din modelele finale ale regresiiilor). Aceste rezultate sugerează, indirect, asocierea dintre îmbătrânirea arterială (caracterizată prin creșterea TAS și scăderea TAD) și nefropatie sau afectarea cardio-vasculară. Constatările anterior menționate sunt în acord cu rezultatele prezentate de *Rodrigues et al.*, care au găsit hipertensiunea ca fiind singura componentă a sindromului metabolic ce s-a asociat independent (prezentând totodată cea mai puternică asociație) cu nefropatia, retinopatia și CAC (autorii nu au prezentat date despre neuropatie sau boala cardio-vasculară) (22).

În analiza prezentă hemoglobina glicată nu a reprezentat un predictor al complicațiilor cronice, cu excepția situației în care este componentă a ecuației eGDR. Aceste rezultate sunt susținute de observația conform căreia gradul insulinorezistenței nu pare a fi corelat cu controlul glicemic curent (23). Cu toate acestea, nu putem exclude rolul controlului glicemic ca factor determinant în apariția complicațiilor cronice, pe baza unei singure determinări a HbA1c. În acest sens rezultatele trialurilor DCCT și EDIC, ce au avut ca outcome-uri complicațiile cronice, au demonstrat incontestabil, rolul controlului glicemic ca important predictor pentru complicațiile cronice(24).

Obezitatea abdominală nu a reprezentat factor de risc pentru complicațiile cronice. Rezultatul survine într-o cohorta cu o prevalență crescută a complicațiilor cronice și posibil a denutriției.

În concluzie, cercetarea actuală reprezintă un instantaneu al fenotipurilor clinice întâlnite într-un lot de pacienți cu DZ tip 1 din România.

Punctele forte și elementele de noutate ale studiului sunt prezentate în cele ce urmează.

În primul rând este primul studiu care a analizat prevalența sindromului metabolic și a componentelor acestuia, în populația pacienților cu DZ tip 1 din România, utilizând cele mai recente criterii de diagnostic cuprinse în definiția armonizată (consensuală) a SM.

În al doilea rând am demonstrat, pentru prima dată în literatura de specialitate, că insulinorezistența cuantificată folosind ecuația eGDR, ar reprezenta cel mai important factor de risc modificabil pentru unele complicații cronice (nefropatia diabetică și boala cardio-vasculară) asociate DZ tip 1. Rezultatele obținute sunt interesante din moment ce prezența insulinorezistenței în DZ tip 1, deși nu este un concept general acceptat, ar putea reprezenta un indicator al complicațiilor cronice.

Observațiile acestei cercetări ar putea avea implicații la nivelul politicilor de sănătate publică și la nivelul măsurilor preventive în cazul pacienților cu DZ tip 1. Constatările acestei analize pot fi utilizate pentru a dezvolta intervenții care să identifice pacienții aflați la risc de complicații cronice ce pot beneficia de pe urma intervențiilor preventive sau terapeutice cu scopul de a reduce astfel morbi-mortalitatea asociată complicațiilor cronice din DZ tip 1.

5.1. CONCLUZII FINALE

Sindromul metabolic și insulinorezistența sunt prezente în DZ tip 1 și reprezintă modalități complementare de a identifica pacienții cu DZ tip 1 aflați la risc crescut de complicații cronice. Implicațiile acestor constatări la nivelul terapiei și prognosticului (cardio-vascular) al pacienților cu DZ tip 1 rămân să fie clarificate.

În ciuda duratei mai mari a bolii în DZ tip 1 decât în DZ tip 2 și a diferențelor importante în fiziopatologia celor două forme de diabet, abordările de management ce au ca scop reducerea bolii cardio-vasculare în DZ tip 1 au fost extrapolate în mare parte din experiența DZ tip 2. Totuși în DZ tip 1, efectul intervențiilor terapeutice poate fi diferit de ceea ce se constată în DZ tip 2. Aceste concepte, și modul în care acestea pot afecta managementul pacientului cu DZ tip 1, nu au fost pe deplin explorate. Recomandările actuale susțin managementul pacientului cu DZ tip 1 multifactorial (similar conduitei din DZ tip 2) cu monitorizarea stilului de viață, valorilor glicemice, TA, profilului lipidic cu scopul de a corecta acești factori și de a reduce riscul complicațiilor cronice. Stabilirea insulinorezistenței ca țintă terapeutică în DZ tip 1 rămâne să fie cercetată.

Bibliografie selectivă:

1. Forlenza GP, Rewers M. The epidemic of type 1 diabetes: what is it telling us? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18(4):248-51.
2. International Diabetes Federation. *IDF DIABETES ATLAS- seventh edition*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.
3. Orchard TJ, Chang YF, Ferrell RE et al. Nephropathy in type 1 diabetes: a manifestation of insulin resistance and multiple genetic susceptibilities? Further evidence from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication Study. *Kidney Int* 2002; 62(3):963-70.
4. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR et al. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10-year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2003; 26(5):1374-9.
5. Olson JC, Erbey JR, Forrest KY et al. Glycemia (or, in women, estimated glucose disposal rate) predict lower extremity arterial disease events in type 1 diabetes. *Metabolism* 2002; 51(2):248-54.
6. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: "double diabetes" in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2007; 30(3):707-12.
7. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J et al. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care* 2005; 28(8):2019-24. Acest articol a fost realizat în cadrul grupului de studiu " FinnDiane".
8. Walsh MG, Zgibor J, Borch-Johnsen K, Orchard TJ. A multinational assessment of complications in type 1 diabetes: the DiaMond substudy of complications (DiaComp) level 1. *Diab Vasc Dis Res* 2006; 3(2):84-92. Acest articol a fost realizat în cadrul grupului de studiu "DiaComp Investigators".
9. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh EDC experience (1983-2005). *Arch Intern Med* 2009; 169(14):1307-16.
10. Orchard TJ, Secrest AM, Miller RG, Costacou T. In the absence of renal disease, 20 year mortality risk in type 1 diabetes is comparable to that of the general population: a report from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetologia* 2010; 53, 2312–2319.
11. Distiller LA. Why do some patients with type 1 diabetes live so long? *World J Diabetes* 2014; 15;5(3):282-7.
12. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation* 2009; 120:1640-1645.
13. Williams KV, Erbey JR, Becker D et al. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes* 2000; 49(4):626-32.

14. Mogensen CE. *The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus*, 5-th edition. Mogensen CE. Boston: Kluwer Academic Publisher, 2000, 13-28.
15. Acest articol a fost realizat în cadrul grupului de studiu "Diabetic Retinopathy Study Research Group". Design, methods, and baseline results: DRS report no. 6. *Invest Ophthalmol* 1981; 21:149–209.
16. Acest articol a fost realizat în cadrul grupului de studiu "Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group". Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report no. 9. *Ophthalmology* 1991; 98:766–785.
17. Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 1998; 15(6):508-14.
18. Yang Z, Chen R, Zhang Y et al. Scoring systems to screen for diabetic peripheral neuropathy. *The Cochrane Library* 2014.
19. Chaturvedi N, Sjoelie AK, Porta M et al. Markers of insulin resistance are strong risk factors for retinopathy incidence in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(2):284-9. Acest articol a fost realizat în cadrul grupului de studiu "EURODIAB Prospective Complications Study".
20. Chillarón JJ, Goday A, Flores-Le-Roux JA et al. Estimated glucose disposal rate in assessment of the metabolic syndrome and microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(9):3530-4.
21. Pop A, Clenciu D, Anghel M et al. Insulin resistance is associated with all chronic complications in type 1 diabetes. *J Diabetes* 2016; 8(2):220-8. Acest articol a fost realizat în cadrul grupului de studiu "RomDiane".
22. Rodrigues TC, Canani LH, Schwartzman P, Gross JL. Hypertension is the metabolic syndrome component most strongly associated with microvascular complications and coronary artery calcification in Type 1 diabetes. *J Endocrinol Invest* 2011; 34(3):e58-63.
23. Schauer IE, Snell-Bergeon JK, Bergman BC et al. Insulin resistance, defective insulin-mediated fatty acid suppression, and coronary artery calcification in subjects with and without type 1 diabetes: The CACTI study. *Diabetes* 2011; 60(1):306-14.
24. Acest articol a fost realizat în cadrul grupului de studiu "The Diabetes Control and Complications Trial Research Group". The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14):977-86.