

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “VICTOR  
BABEȘ” DIN TIMIȘOARA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ  
Departamentul III – Științe Funcționale**

**GAIȚĂ D.I. LAURA-ADRIANA**



# **REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**IMPACTUL MAJOR AL COMPLICAȚIILOR CRONICE ȘI AL  
COMORBIDITĂȚILOR ÎN PROGRESIA, TRATAMENTUL ȘI  
PROGNOSTICUL DIABETULUI ZAHARAT**

Conducător Științific:

**CONF.UNIV.DR. TIMAR BOGDAN**

**Timișoara**

**2020**

## CUPRINS

1. Introducere. Diabetul zaharat - context, complicații și comorbidități.....	1
2. Anxietatea, fobia socială și autoîngrijirea în diabetul zaharat.....	2
3. Efectul neuropatiei diabetice asupra riscului de căderi.....	4
4. Impactul hiperuricemiei asupra factorilor de risc cardiometabolic la pacienții cu diabet zaharat.....	5
5. Concluzii.....	7

**Cuvinte cheie:** diabet zaharat, complicații, comorbidități, tulburare de anxietate generalizată, fobie socială, autoîngrijire, neuropatie diabetică, tulburare de echilibru, hiperuricemie, factori de risc cardiovascular.

## **1. INTRODUCERE. DIABETUL ZAHARAT – CONTEXT, COMPLICAȚII ȘI COMORBIDITĂȚI.**

Secolul XXI este caracterizat prin creșterea dramatică a prevalenței și impactului bolilor cronice netransmisibile care au devenit principala cauză de mortalitate și morbiditate în majoritatea regiunilor geografice, iar dintre aceste afecțiuni diabetul zaharat reprezintă o adevărată provocare a sistemelor de sănătate din toată lumea. Alături de acestea, în centrul preocupărilor medicale de astăzi, se află și bolile psihice, cu efecte semnificative asupra morbidității și calității vieții pacienților.

În acest context, pentru diagnosticul și tratamentul complet al pacienților cu diabet zaharat - frecvent cazuri complexe, cu multiple complicații și comorbidități – este necesară o abordare interdisciplinară, în echipă, cu stabilirea concomitentă a interacțiunilor dintre afecțiuni.

Astfel, împreună cu colectivul nostru de cercetare, am desfășurat trei studii care au inclus pacienți cu diabet zaharat prin care am analizat în detaliu unele asocieri poate mai puțin evidente ale diabetului zaharat atât în ceea ce privește factorii de risc cardiometabolic, cât și în ceea ce privește comorbiditățile neurologice sau psihiatrice, fără a omite autoîngrijirea acestor pacienți. Aceste cercetări au fost gândite cu scopul obținerii unor rezultate suplimentare referitoare la necesitatea și modul în care s-ar putea realiza o abordare diagnostică și terapeutică cu accent pe prevenție și pe abordarea cât mai completă atât a factorilor de risc, cât și a posibilelor comorbidități și complicații.

Cele trei teme cuprinse pe larg în lucrare sunt reprezentate de asocierile dintre anxietate, fobie socială și autoîngrijirea în diabetul zaharat, de efectul prezenței și al severității neuropatiei diabetice asupra tulburărilor de echilibru și al riscului de căderi la pacienții cu diabet zaharat și, nu în ultimul rând, de posibilele interacțiuni ale hiperuricemiei cu alți factori de risc cardiovascular tradiționali la pacienții cu diabet zaharat și totodată de impactul creșterii nivelului seric al acidului uric asupra complicațiilor diabetului zaharat și asupra controlului glicemic.

Cele trei teme vor fi prezentate pe scurt în cele ce urmează, din punct de vedere al scopului cercetării, al designului studiului, al rezultatelor și al importanței acestora.

## **2. ANXIETATEA, FOBIA SOCIALĂ ȘI AUTOÎNGRIJIREA ÎN DIABETUL ZAHARAT**

Scopul acestui studiu este reprezentat de evaluarea fobiei sociale și a tulburării de anxietate generalizată la pacienții cu diabet zaharat, de identificarea caracteristicilor pacienților asociate fobiei sociale și anxietății și de analizarea impactului pe care îl au prezența anxietății și a fobiei sociale asupra autoîngrijirii diabetului zaharat. Totodată, un obiectiv al acestei cercetări constă în validarea a două instrumente de lucru, DSMQ și SPIN, traduse în limba română și adaptate cultural populației pacienților cu diabet zaharat din România.

Designul studiului a fost de tip transversal, cu o înrolare consecutiv-populațională și a inclus 89 de pacienți cu diabet zaharat tip 1 și tip 2 internați în cadrul Clinicii de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice a Spitalului Clinic Județean de Urgență „Pius Brînzeu” Timișoara. Pacienților li s-au administrat 4 chestionare de evaluare – DSMQ (The Diabetes Self-Management Questionnaire) și SPIN (Social Phobia Inventory), ambele repetate după aproximativ 2 zile de spitalizare, alături de SDSCA (Summary of Diabetes Self-Care Activities) și GAD-7 (The 7 Item Generalized Anxiety Disorder Scale), administrate o singură dată.

Dintre rezultatele obținute, referitor la caracteristicile asociate fobiei sociale și tulburării de anxietate generalizată, se poate observa faptul că sexul feminin prezintă o prevalență semnificativ statistic mai crescută de fobie socială decât sexul masculin (42% vs. 20.5;  $p=0.032$ ), cu rezultate similare în ceea ce privește anxietatea (38.0% vs. 15.4%;  $p=0.019$ ). De asemenea, semnificație statistică prezintă și asocierea retinopatiei diabetice cu fobia socială (57.1% cu fobie socială vs. 42.9% fără fobie socială;  $p=0.033$ ), precum și asocierea hipertensiunii arteriale cu fobia socială (38.2% cu fobie socială vs. 61.8% fără fobie socială;  $p=0.041$ ).

În ceea ce privește legătura dintre prezența și severitatea fobiei sociale și numărul claselor de agenți antidiabetici utilizați de pacienți, în urma analizării rezultatelor, am observat faptul că pacienții tratați cu un singur agent au cel mai scăzut scor de fobie socială prin testul SPIN (medie de 11,36 puncte), cei cu 2 clase un scor mai crescut (medie de 17,14 puncte), iar cei cu cel mai crescut scor SPIN sunt cei tratați cu 3 clase de agenți antidiabetici (medie de 18,8 puncte), asociere semnificativă statistic. Aceste valori nu corespund diagnosticului de fobie socială, dar un punctaj mai crescut implică o severitate mai mare a simptomelor. Surprinzătoare este categoria de pacienți cu diabet

zaharat tratați, din diverse motive, prin dietă, la care scorul SPIN este, în medie, de 14,6 puncte – între cel al pacienților tratați cu una și 2 clase de agenți antihyperglicemianți.

O asociere asemănătoare, dar de data aceasta fără semnificație statistică, am observat prin analizarea altor rezultate ale studiului nostru și anume între scorul de anxietate determinat prin testul GAD-7 și numărul de agenți antidiabetici regăsiți în schema de tratament a pacientului. Astfel, cel mai crescut nivel al anxietății poate fi observat la pacienții cu diabet zaharat tratați doar prin dietă, iar cel mai scăzut nivel în cazul pacienților tratați cu 3 agenți antihyperglicemianți, cu valori intermediare asemănătoare în cazul pacienților tratați cu 1 sau 2 agenți farmacologici.

Asocierea dintre autoîngrijirea diabetului zaharat și fobia socială pare să fie fără semnificație statistică, dar cu rezultate ce pot fi încadrate într-un pattern. Astfel, cel mai înalt nivel al autoîngrijirii cuantificat atât prin testul DSMQ cât și prin testul SDSCA a fost obținut în cazul pacienților fără fobie socială (31,8/21,2 puncte), cu scăderea consecutivă a scorurilor în cazul fobiei moderate (30,46/20,8 puncte) și ulterior severe (27,86/18,4 puncte). Tot fără semnificație statistică, dar cu rezultate concordante cu starea clinică și psihică a pacienților cu diabet zaharat este asocierea dintre autoîngrijirea în diabetul zaharat și anxietatea generalizată. Astfel, asemănător asocierii cu fobia socială, cel mai înalt scor al autoîngrijirii cuantificat prin testele DSMQ și SDSCA a fost regăsit la pacienții fără anxietate generalizată (32,7/21,4 puncte), cu scăderea treptată a acestui punctaj la pacienții cu anxietate ușoară (30,7/21,2 puncte), anxietate moderată (30,5/20,1) și anxietate severă (29,3/19,5 puncte).

Studiul nostru a cuprins, totodată, validarea a două chestionare, și anume SPIN și DSMQ. Rezultatele obținute indică faptul că SPIN, chestionarul de screening al fobiei sociale, este un instrument valid în rândul pacienților cu diabet zaharat, cu o acceptabilitate excelentă și o performanță test-retest comparabilă cu alte instrumente mult mai complexe pentru evaluarea prezenței și severității fobiei sociale. Totodată, în ceea ce privește chestionarul autoadministrat de evaluare a autoîngrijirii diabetului zaharat, DSMQ, sunt necesare cercetări ulterioare pentru validarea sa în populația din România. Acest studiu reprezintă, astfel, primul de acest fel realizat la nivel național, pentru validarea versiunilor traduse în limba română și adaptate cultural ale celor două instrumente.

Importanța acestui prim studiu constă în obținerea de date suplimentare referitoare la asocierea a două afecțiuni cu o prevalență crescută și cu un impact major asupra mortalității, morbidității și respectiv calității vieții pacienților și care

totodată par să se influențeze reciproc și anume diabetul zaharat și tulburările de anxietate.

Totodată, prin validarea acestor chestionare și prin utilizarea celor deja validate, se dorește facilitarea diagnosticului precoce al tulburării de anxietate generalizată și socială la pacienții cu diabet zaharat și cuantificarea autoîngrijirii acestor pacienți într-o manieră cât mai corectă și puțin consumatoare de timp, pentru a permite includerea acestor evaluări în îngrijirea de rutină a diabetului zaharat. Analiza autoîngrijirii diabetului zaharat ar putea avea efecte benefice asupra prevenției apariției complicațiilor acute și cronice sau asupra încetării progresiei complicațiilor cronice deja apărute prin ameliorarea controlului glicemic și prin celelalte comportamente specifice, cu îmbunătățirea consecutivă a educației în diabet oferită pacienților.

### **3. EFECTUL NEUROPATIEI DIABETICE ASUPRA RISCULUI DE CĂDERI**

Prin intermediul acestui al doilea studiu, ne-am propus să evaluăm posibilele asocieri între prezența și severitatea neuropatiei diabetice și tulburările de echilibru, cu influențarea consecutivă a riscul de căderi la pacienții cu diabet zaharat tip 2. Acest scop este bazat pe ipoteza conform căreia prezența neuropatiei diabetice afectează echilibrul prin intermediul disfuncționalităților tuturor principalelor sale componente și anume componenta senzitivă (alterarea senzorială legată de mișcare), motorie (tulburări ale coordonării motrice) și autonomă (prin prezența hipotensiunii ortostatice).

Designul acestui studiu a fost de tip transversal și a presupus includerea a 198 pacienți diagnosticați anterior cu diabet zaharat, care au participat la vizitele periodice din ambulatoriul de specialitate al Centrului Antidiabetic Timiș din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență "Pius Brînzeu" Timișoara. Acești pacienți au fost evaluați din punct de vedere al prezenței și severității neuropatiei diabetice cu ajutorul The Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI), și din punct de vedere al tulburărilor de echilibru cu ajutorul a patru instrumente – Berg Balance Scale (BBS), Single leg stand test (SLS), Timed-up and go test (TUG) și chestionarul Fall Efficacy Scale – International (FES-I).

Rezultatele au indicat asocierea prezenței neuropatiei diabetice clinic manifeste cu scăderea scorului BBS (40.5 vs. 43.7 puncte;  $p < 0.001$ ) și a scorului SLS (9.3 vs. 10.2 secunde;  $p = 0.003$ ), respectiv cu creșterea scorului TUG (8.9

vs. 7.6 secunde;  $p=0.002$ ) și a scorului FES-I (38 vs. 33 puncte;  $p=0.034$ ). Astfel, este sugerat un impact negativ al neuropatiei diabetice asupra parametrilor echilibrului, cu consecințe indirecte de creștere a riscului de căderi. Mai mult, prezența hipotensiunii ortostatice, un posibil marker al neuropatiei diabetice autonome cardiace, a fost asociată cu o scădere a scorului SLS (9.3 vs. 10.2 secunde;  $p=0.028$ ) și cu o creștere a scorului FES-I (37 vs. 32 puncte;  $p=0.048$ ). Celelalte două scoruri, BBS și TUG, nu au prezentat diferențe semnificative statistic între grupurile cu și fără hipotensiune ortostatică.

Am observat totodată faptul că un impact semnificativ asupra scorului BBS îl au severitatea neuropatiei, vârsta pacienților și prezența și severitatea depresiei, iar acești parametri au dovedit totodată o influență independentă în dezvoltarea tulburărilor de echilibru.

Importanța acestui studiu este reprezentată de obținerea de date suplimentare referitoare la asocierea dintre neuropatia diabetică și tulburările de echilibru. Acestea ar putea sugera diverse modalități de diagnostic complet și precoce urmat de abordări terapeutice prompte și ținute precum administrarea de agenți farmacologici adecvați sau recuperare prin fizioterapie și kinetoterapie. Nu în ultimul rând, aceste intervenții ar avea ca efect ameliorarea stabilității și a motilității și, consecutiv, scăderea riscului de căderi și totodată creșterea calității vieții pacienților.

#### **4. IMPACTUL HIPERURICEMIEI ASUPRA FACTORILOR DE RISC CARDIOMETABOLIC LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT**

Acest al treilea studiu a urmărit evidențierea posibilelor asocieri ale hiperuricemiei cu alți factori de risc cardiovascular tradiționali, la pacienți cu diabet zaharat și a evaluat impactul creșterii nivelului seric al acidului uric asupra complicațiilor diabetului zaharat și asupra hemoglobinei A1c. În literatura de specialitate sunt descrise asocieri ale creșterii nivelului acidului uric cu diverse complicații macroangiopate și cu alți factori de risc alături de care contribuie la evoluția nefavorabilă a pacienților cu diabet zaharat, dar totodată și un impact nu foarte clar conturat asupra valorilor glicemice în sine, motiv pentru care am considerat utilă cercetarea cât mai în detaliu a acestei teme.

Și acest studiu a avut un design de tip transversal și a inclus 133 pacienți diagnosticați anterior cu diabet zaharat, internați în Clinica de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice din Spitalul Clinic Județean de Urgență "Pius Brînzeu" Timișoara. Datele privind vârsta pacientului, antecedentele de hipertensiune arterială, boală coronariană, accident vascular cerebral, arteriopatie cronică a membrelor inferioare și insuficiență venoasă cronică și medicația antidiabetică au fost colectate din foile de observație ale pacienților. Hemoglobina A1c, creatinina serică, colesterolul total, LDL colesterolul, HDL colesterolul, trigliceridele, acidul uric, TSH-ul și FT4 au fost dozate după cel puțin 12 ore de post alimentar cu metode standardizate. Totodată, au fost dozate și albumina și creatinina urinară, cu calcularea raportului albumină/creatinină urinară. Ulterior, a fost calculată rata filtrării glomerulare (RFG) cu ajutorul formulei CKD-EPI și valoarea indicelui de masă corporală în urma măsurării greutății și a înălțimii. Nu în ultimul rând, a fost evaluată prezența și severitatea neuropatiei și a retinopatiei diabetice.

Rezultatele obținute au indicat o asociere între prezența hiperuricemiei și scăderea ratei estimate de filtrare glomerulară ( $65 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  vs.  $77.5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ;  $p=0.011$ ), între prezența hiperuricemiei și antecedentele de accident vascular cerebral ( $p=0.003$ ), între nivelul seric al acidului uric și indicele de masă corporală ( $r=0.131$ ;  $p=0.034$ ) și nu în ultimul rând între nivelul seric al acidului uric și nivelul seric al trigliceridelor ( $r=0.173$ ;  $p=0.004$ ).

Totodată, un nivel seric crescut al acidului uric a fost asociat cu o creștere semnificativă a riscului de a dezvolta un accident vascular cerebral ( $OR=1.526$ ;  $p=0.004$ ). Această creștere a riscului a fost observată și după corecția unor factori de confuzie precum LDLc, indicele de masă corporală și prezența hipertensiunii arteriale. În ceea ce privește controlul glicemic, rezultatele studiului nostru indică, fără semnificație statistică, o corelație negativă între nivelul acidului uric seric și HbA1c la pacienții cu diabet zaharat.

Hiperuricemia este o comorbiditate frecventă la pacienții cu diabet zaharat și este asociată cu mulți factori de risc cardiovascular și alte boli cronice netransmisibile. Rezultatele studiului nostru evidențiază importanța evaluării nivelului acidului uric la pacienții cu factori de risc cardiometabolic, cu sau fără diabet zaharat, deoarece este sugerată asocierea acidului uric cu creșterea riscului de a dezvolta evenimente cardiovasculare – în cazul lucrării noastre, accidentul vascular cerebral – iar hiperuricemia este corelată semnificativ cu creșterea ponderală, hipertrigliceridemia și boala cronică de rinichi, toate acestea frecvent întâlnite la pacienții cu diabet zaharat.



Importanța acestei cercetări constă în investigarea suplimentară a asocierilor incomplet elucidate referitoare la implicațiile hiperuricemiei asupra bolilor cardiovasculare și asupra controlului glicemic în populația pacienților din România cu diabet zaharat, în scopul unui tratament interdisciplinar adecvat.

## 5. CONCLUZII

Rezultatele obținute în urma primului studiu indică faptul că tulburarea de anxietate generalizată și fobia socială sunt afecțiuni prevalente la pacienții cu diabet zaharat și influențează atât calitatea vieții acestora, cât și apariția și evoluția complicațiilor. Mai mult, există asocieri între prezența și severitatea celor două tulburări psihice și numărul de agenți antidiabetici utilizați sau nivelul autoîngrijirii diabetului zaharat. Totodată, chestionarul autoadministrat SPIN este un instrument valid pentru screening în populația pacienților cu diabet zaharat, dar sunt necesare studii ulterioare pentru validarea chestionarului DSMQ.

Al doilea studiu a arătat asocierea semnificativă a neuropatiei diabetice cu tulburările de echilibru și, consecutiv, cu riscul de căderi, pe când al treilea studiu a indicat asocierea nivelului seric al acidului uric cu riscul dezvoltării unui accident vascular cerebral, fără să fie concludentă interacțiunea dintre acidul uric și valorile glicemice.

În concluzie, diabetul zaharat reprezintă, atât prin complicațiile pe care le poate dezvolta, cât și prin comorbiditățile sale, o afecțiune complexă. Este extrem de importantă evaluarea constantă nu doar a controlului glicemic, ci și a factorilor de risc cardiometabolic – inclusiv a nivelului seric a acidului uric – a complicațiilor, a efectului acestor complicații asupra stării clinice a pacientului – inclusiv a tulburărilor de echilibru și a riscului de căderi – și a stării psihice și emoționale ale acestuia – inclusiv a tulburării de anxietate generalizată și a fobiei sociale. Totodată, pentru ameliorarea acestor comorbidități, pentru prevenția dezvoltării altor complicații și pentru încetinirea progresiei celor deja existente, este esențială educația și încurajarea autoîngrijirii diabetului zaharat, toate acestea într-un mod cât mai puțin consumator de timp, eficient, complet și cu încercări continue de creștere a calității vieții pacienților.