

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL GENETICĂ

JUGĂNARU I. IULIUS



TEZĂ DE DOCTORAT

NOI METODE DE PROFILAXIE ÎN BOLILE
CARDIO-METABOLICE

Conducător Științific
PROF. UNIV. DR. PUIU MARIA

REZUMAT

Timișoara
2019

CUPRINS

Lista lucrărilor publicate	V
Lista abrevierilor	VI
Indexul figurilor	VII
Indexul tabelor	X
INTRODUCERE	XII

PARTEA GENERALĂ	1
1. RIGIDITATEA ARTERIALĂ	3
1.1. Etiopatogenia rigidității arteriale	5
1.2. Factori genetici implicați în etiopatogenia rigidității arteriale	6
1.3. Factori care influențează rigiditatea arterială	11
1.4. Importanța clinică a rigidității arteriale	16
1.5. Tehnica determinării parametrilor de rigiditate arterială	19
2. DIABETUL ZAHARAT TIP 2	23
2.1. Etiologie	25
2.2. Factori de risc	28
2.3. Diagnosticul în diabetul zaharat tip 2	31
2.4. Scoruri de risc pentru diabetul zaharat tip 2	32

PARTEA SPECIFICĂ

3. SCOPUL ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRII	34
3.1. Obiective științifice generale	34
3.2. Obiective științifice specifice	34
4. MATERIAL ȘI METODĂ	36
4.1. Considerații generale	36
4.2. Aspecte etice	37
4.3. Criterii de includere/ excludere	37
4.4. Lotul de studiu	38

	3
4.5. Materiale și tehnici specifice pentru evaluarea rigidității arteriale	38
4.6. Materiale și tehnici specifice pentru evaluarea procentului de grăsime prin bioimpedanță	42
4.7. Evaluarea scorului FINDRISC.....	43
4.8. Analiza statistică a datelor	44
5. REZULTATE	46
5.1. Evaluarea aplicabilității clinice a determinării parametrilor asociați rigidității arteriale pentru prevenția bolilor cardio- vasculare	62
5.2. Evaluarea procentului de grăsime prin bioimpedanță ca metodă de estimare a riscului de apariție a DZ 2 și calcularea scorului FINDRISC	82
DISCUȚII.....	112
CONCLUZII FINALE.....	115
BIBLIOGRAFIE	116
ANEXE	I

CUVINTE CHEIE

rigiditate arterială
 obezitate
 arteriograf
 diabet
 bioimpedantometru
 grăsime corporală
 viteza unde pulsului

REZUMAT

În încercarea de a găsi răspunsuri cât mai clare privind etiologia bolilor multifactoriale și totodată de a interveni eficient în profilaxia acestora dar și pentru a preveni complicațiile, au fost abordate o serie de strategii.

Tema actuală, frecvent întâlnită sub diverse forme în studii de specialitate, a lansat provocări neașteptate pe parcursul cercetărilor și a evidențiat numeroase conexiuni ce pot conduce la mijloace noi și ușor de abordat în diagnostic și prevenire.

În fond, pe lângă factorii etiologici controlabili, dezvoltarea tehnicilor moderne de cercetare a demonstrat implicarea genetică profundă și complexă în etiologia afecțiunilor cardiovasculare și a celor metabolice.

Societatea actuală este expusă la o serie de factori de risc pentru dezvoltarea supraponderiei și obezității precum alimentația dezorganizată, sedentarismul, factori genetici și de mediu. Somnul a fost de asemenea asociat cu creșterea în greutate.

Creșterea în greutate este asociată de asemenea și cu ocupația zilnică. Astfel, anumite tipuri de activități profesionale au un risc mai crescut de a dezvolta suprapondere și chiar obezitate iar motivele sunt variate. Lucrătorii din domeniul sănătății, serviciile de pază și transport au cel mai crescut risc de obezitate.

Obezitatea asociază o serie de comorbidități precum diabet, boli cardiovasculare, apnee obstructivă de somn și cancer. Dintre acestea, pentru teza prezentă am ales rigiditatea arterială și diabetul zaharat (DZ) tip 2.

Rigiditatea arterelor mari a fost recunoscută de mult timp ca un determinant semnificativ al presiunii pulsului. Cu toate acestea, abia în ultimele decenii, cu acumularea de date longitudinale din studii epidemiologice mari și variate privind morbiditatea și mortalitatea asociate bolilor cardiovasculare, a apărut ca un predictor independent al riscului cardiovascular. Acest lucru a generat un interes substanțial pentru investigațiile legate de factorii cauzali intrinseci și asociați, responsabili de modificarea proprietăților mecanice ale peretelui arterial, cu scopul de a descoperi căi specifice care ar putea fi evaluate pentru a preveni sau inversa rigidizarea arterială.

S-a scris mult despre relevanța hemodinamică a rigidității arteriale în ceea ce privește cuantificarea relațiilor pulsatile ale tensiunii arteriale și fluxului în artere. Într-adevăr, o mare parte dintre aceste lucrări timpurii au considerat vasele de sânge drept conducte elastice pasive, cu stratul endotelial considerat ca o căptușeală inactivă a lumenului și ca o interfață cu sângele circulant. Cu toate acestea, progresele recente în biologia moleculară și tehnologia sofisticată utilizată pentru detectarea concentrațiilor scăzute de compuși biochimici au elucidat rolul regulator extrem de important al celulei endoteliale care afectează funcția vasculară. Aceste tehnici au permis cercetarea interacțiunii proprietăților mecanice pasive subiacente ale peretelui arterial cu procesele celulare și moleculare active care reglează mediul local al componentelor de rezistență.

Pierderea elasticității peretelui arterial duce la rigidizarea vaselor conductoare, reducând capacitatea de stocare arterială precum și crește viteza pulsului de propagare de-a lungul peretelui vasului. Adică, pentru un anumit volum de sânge asociat unui accident vascular cerebral, rigiditatea arterială este un determinant major al presiunii pulsului datorită influenței combinate asupra capacității peretelui arterial de a absorbi energia pulsatilă și efectele de propagare a undelor care influențează reflectarea undelor periferice. Aceste mecanisme au, de asemenea, un rol dominant în semnificația presiunii pulsului și în apariția vitezei undelor pulsului arterial (PWV) ca un predictor independent din ce în ce mai puternic al morbidității și mortalității cardiovasculare și indică o reclasificare a factorilor de risc.

Diabetul zaharat (DZ) de tip 2 este o patologie cronică, boală metabolică tot mai frecvent întâlnită indiferent de nivelul socio-economic al țării, caracterizată prin hiperglicemie, insulino-rezistență și deficiență relativă de insulină. Complicațiile (DZ) sunt adesea severe, ducând la o semnificativă reducere a calității vieții, ceea ce afectează nu numai bolnavul dar și familia acestuia precum și societatea.

Etiologia DZ tip 2 este atribuită atât stilului de viață cât și predispoziției genetice, care acționează în mod independent.

Mai mult decât atât, excesul de greutate și obezitatea au fost recunoscute pe scară largă ca fiind cele mai mari epidemii ale secolului 21.

În prezent, prevenirea DZ tip 2 ar trebui să se realizeze prin implementarea timpurie a unor măsuri durabile pentru profilaxia și tratamentul precoce al acestor patologii, care cu certitudine pot fi încadrate ca factor de risc major dar modificabil.

În ceea ce privește factorii de risc suplimentari pentru dezvoltarea DZ tip 2, există mai mulți algoritmi de notare a riscurilor utilizați la nivel mondial.

Lucrarea face parte dintr-un studiu amplu desfășurat alături de o echipă multidisciplinară care a inclus specialiști din multe domenii cheie precum nutriție, diabet, cardiologie, genetică, statistică. Voluntarii studenți au constituit lotul de studiu iar un număr redus, neincluși în programul de evaluare, au contribuit la centralizarea datelor.

Teza a fost structurată în trei studii independente, menite să evidențieze obiectivele lucrării, să ofere o privire de ansamblu asupra studiilor similare din literatura de specialitate și să ofere informațiile necesare formulării concluziilor.

Studiul 1. Evaluarea aplicabilității clinice a determinării parametrilor asociați rigidității arteriale, pentru prevenția bolilor cardio-vasculare.

Studiul 2. Evaluarea procentului de grăsime prin bioimpedanță ca metodă de estimare a riscului de apariție a DZ 2.

Studiul 3. Evaluarea riscului de a dezvolta DZ tip 2 cu ajutorul scorului FINDRISC la subiecții tineri

Studiile doi și trei vor fi prezentate împreună deoarece au aproape același lot de studiu, cu o singură persoană în minus pentru studiul 3.

Procentul în creștere al persoanelor afectate de aceste patologii precum și necesitatea unor opțiuni simple, ușor de implementat în orice

cabinet medical, însă cu largă aplicabilitate clinică, m-au determinat să le aleg ca subiect în cadrul tezei.

Am folosit analiza de bioimpedanță pentru evaluarea compoziției corporale ca fiind accesibilă atât financiar cât și clinic, oferind posibilitatea unei testări ușoare și a unor rezultate valoroase pentru scopul acestui studiu.

De asemenea, tehnica prezintă unele limitări care vor fi detaliate în corpul tezei însă prin respectarea riguroasă a regulilor de folosire am încercat evitarea erorilor.

Cu ajutorul formularului specific am calculate scorul FINDRISC pentru evaluarea riscului fiecărui subiect de a dezvolta DZ tip 2 și am verificat prezența unor legături între parametrii compoziției corporale și scorul de risc.

Testarea acestor corelații a avut ca scop identificarea unor măsurători utile în practica clinică pentru aprecierea riscului de a dezvolta boala al unui individ, pentru a putea formula în final concluzii referitoare la îmbunătățirea strategiilor de profilaxie pentru DZ tip 2, în special la populația tânără.

Tinerii adulți sunt adesea omiși din strategiile de prevenție a bolilor cardio-vasculare și DZ tip 2, în special cei normoponderali, considerându-se prea puțin probabil să dezvolte aceste boli.

În cadrul studiului de față am încercat de asemenea să demonstrez că persoanele normoponderale pot avea risc de DZ tip 2.

Deși cu incidență scăzută, implicațiile acestei patologii nu permit ignorarea acestui procent de subiecți și evidențiază încă o dată necesitatea generalizării metodelor de screening indiferent de indicii antropometrici.

Partea generală cuprinde 34 de pagini și este structurată în două capitole, fiecare dintre acestea conținând informație sistematizată din lucrări de referință în domeniu, studii valoroase desfășurate în întreaga lume.

Primul capitol relatează date despre bolile cardio-vasculare, respectiv rigiditatea arterială, aducând în prim plan importanța clinică a evaluării acestui parametru. Totodată, sunt expuse informațiile de valoare care arată determinismul genetic al rigidității arteriale precum și rezultatele cercetărilor în genetică ce demonstrează influența anumitor gene asupra unor parametri cardio-vascolari. În același capitol sunt prezentați factorii cunoscuți care sunt asociați rigidității arteriale, împărțiți în demografici, clinici și cei care sunt caracteristici stilului de viață. Toate acestea au avut în centrul atenției importanța clinică a rigidității arteriale, aspect ce a constituit de fapt un punct de pornire în cercetarea din cadrul lucrării.

Capitolul al doilea prezintă starea actuală a cunoașterii DZ tip 2, în special la adulții tineri precum și factorii predictivi pentru apariția bolii. Au fost arătate rezultatele studiilor anterioare privind etiologia, determinismul genetic, factorii de risc, precum și cercetările asupra predictibilității apariției bolii la anumite categorii de indivizi. Fundamentate pe aspectele genetice de mult sedimentate, studiile recente încearcă să dovedească faptul că anumiți factori de risc pot fi determinați prin investigații simple și mai puțin costisitoare.

Cele două teme principale ale tezei, rigiditatea arterială și DZ tip 2, reprezintă patologii centrale și de interes având în vedere prevalența alarmantă a acestora în societate.

Partea specială cuprinde rezultatele celor trei studii derulate, corelațiile acestora precum și discuțiile referitoare la aspectele evidențiate în cadrul temei propuse. Structura acestei părți respectă condițiile impuse, atât ca număr de pagini dar și ca abordare corespunzătoare a cercetării specifice.

Prin studiile desfășurate, lucrarea de față susține aplicarea măsurilor de profilaxie a bolilor cardio-vasculare la adulții tineri, aparent sănătoși.

Rezultatele obținute în urma evaluărilor efectuate pe lotul de studiu sunt în concordanță cu literatura de specialitate atât națională cât și internațională iar micile diferențe se datorează variației de vârstă a coortei precum și numărului de subiecți incluși în studiu.

Am evaluat parametrii esențiali a două dintre cele mai răspândite patologii din toată lumea, patologia cardio-vasculară și diabetul zaharat tip 2, din dorința de a aduce noi informații în acest domeniu, de a contribui la identificarea unor noi factori de risc sau întărirea prin dovezi a celor cunoscuți deja. Din păcate, tot alte și alte necunoscute și întrebări fără răspuns au fost identificate și vor face subiectul cercetărilor viitoare.

Având în vedere prevalența crescută a DZ tip 2, a numărului tot mai mare de cazuri atât în populația adultă cât și în cea pediatrică, creșterea prevalenței indivizilor supraponderali și obezi, în ciuda tuturor măsurilor de prevenție, orice metodă care poate reduce aceste cifre ar trebui considerată.

Lotul de studiu a fost alcătuit din tineri, fără comorbidități sau tratamente cronice, studenți ai Universității de Medicină și Farmacie Victor Babes din Timișoara. Aceștia au participat voluntar la studiu, având posibilitatea retragerii în orice moment.

Alegerea acestui grup lărgeste informațiile deja existente în literatura de specialitate cu privire la cele două patologii vizate deoarece în majoritatea cazurilor subiecții sunt selecționați din anumite grupe de vârstă, folosind criterii stricte de includere.

Am dorit încă de la început și am reușit să includem atât persoane de sex feminin cât și de sex masculin deoarece factorii etio-patogenici, factorii de risc, compoziția corporală, distribuția masei de grăsime în organism sunt diferite. Procentul de femei inclus în studiu a fost comparabil cu cel al bărbaților ceea ce întărește relevanța și generalizarea rezultatelor obținute.

Rezultatele obținute au fost ușor de interpretat atât de investigator cât și de persoana evaluată, mai ales fiind vorba despre studenți la Facultatea de Medicină.

Evaluarea fumatului și activității fizice desfășurate de subiecți a permis identificarea unor factori de risc deja recunoscuți pentru bolile vizate și acordarea consilierii medicale în vederea reducerii incidenței acestora.

În ciuda faptului că procentul de participanți din cadrul studiului care practică orice fel de activitate fizică zilnic este relativ scăzut, mai puțin de un sfert dintre indivizi (22%), aproape toți subiecții s-au încadrat în una dintre categoriile vizate. Este îmbucurător faptul că, deși cu frecvență redusă pentru majoritatea, activitatea fizică este prezentă la aproape toate persoanele evaluate.

Pentru ambele sexe am obținut date semnificative statistic și cu aplicabilitate în practica clinică datorită metodei de evaluare (arteriografu).

Pentru bărbați, am demonstrat legătura dintre greutate și PWV precum și dintre greutate și SBPao. Deși coeficientul de corelație obținut a fost mic raportat la cerințele metodei statistice aplicate, semnificația statistică îmi permite să iau în considerare aceste valori ca și preambul pentru un studiu mult mai amplu, cu lot semnificativ pentru grupa de vârstă vizată în vederea obținerii unor concluzii despre factorii predictive ai rigidității arteriale.

De asemenea, am arătat legătura dintre alte măsurători antropometrice precum circumferința taliei, raportul talie-șold și IMC cu rigiditatea arterială. Consider că aceste determinări, atât de accesibile și de multe ori omise în evaluarea clinică sunt indicate și pot fi efectuate în orice cabinet medical.

Am identificat o corelație puternică între compoziția corporală (masa de grăsime din organism (BFM) și scorul FINDRISC indiferent de sex.

Cunosc limitările scorului FINDSCOR pentru evaluarea riscului de apariție a DZ tip 2 însă consider că prevalența crescută a acestei patologii în rândul tinerilor, cu sau fără obezitate, justifică aplicabilitatea acestuia și la adulții foarte tineri, sub 34 de ani. Stilul de viață promovat de societatea actuală favorizează sedentarismul, mesele dezorganizate iar lipsa timpului, una dintre "bolile" actuale ale generației între 20-35 de ani permit apariția anumitor patologii care în trecut nu erau adresate acestei categorii de vârstă.

Conform celor prezentate anterior, consider că utilizarea bioimpedanței pentru măsurarea PBF și BFM este justificată și cu aplicabilitate clinică, în special când alte teste precum RMN, CT, DXA nu pot fi folosite.

Având în vedere ca PBF este inclus în calculul majorității scorurilor de risc pentru DZ tip 2, consider că determinarea acestuia prin bioimpedanță ar trebui efectuată de rutină.

Am identificat o prevalență mai mică a supraponderiei și obezității în lotul de studiu ceea ce poate fi datorat vârstei medii din lotul de studiu. Cu toate acestea, valori mai scăzute sunt îmbucurătoare având în vedere rapoartele internaționale conform cărora aceste comorbidități afectează din ce în ce mai multe persoane cu vârste tinere.

Studiul prezent susține utilizarea metodelor non-invazive de screening la subiecții tineri și aparent sănătoși pentru diagnosticarea timpurie a bolilor cardiovasculare, ateroscleroză asimptomatică și DZ tip 2.

În acest sens, arteriografia pentru evaluarea parametrilor asociați rigidității arteriale și analiza compoziției corporale prin bioimpedanță le consider două metode economice, ușor de utilizat, confortabile atât pentru personalul medical cât și pentru persoana evaluată, care pot furniza date importante și cu valoare diagnostică. Folosirea acestora de rutină în practica zilnică poate scădea prevalența bolilor cardio-vasculare și a DZ tip 2 la persoanele tinere, poate contribui la diagnosticul timpuriu și inițierea tratamentului optim pentru prevenirea complicațiilor asociate acestor boli, poate ajuta la implementarea unor măsuri accesibile de corectare a valorilor care ating sau chiar depășesc limita maximă admisă.

Un exemplu în acest sens o reprezintă asocierea dintre greutate și rigiditatea arterială, scăderea greutății fiind corelată cu scăderea parametrilor acestei patologii. Doar implementarea unor măsuri de îmbunătățire a stilului de viață precum scăderea în greutate, activitatea fizică, renunțarea la fumat,

poate îmbunătăți parametrii rigidității arteriale și poate îmbunătăți calitatea vieții.

Profilaxia este cea mai eficientă metodă pentru reducerea morbidității și mortalității datorate bolilor cardio-vasculare sau DZ tip 2 la adulții tineri.

Am reușit să ating toate punctele propuse în cadrul tezei prezente, însă activitatea de cercetare continuă.

Bolile cardio-vasculare și DZ tip 2 rămân între prioritățile mele de cercetare.

Îmi propun desfășurarea aceluiași studiu însă pe un lot semnificativ statistic pentru a putea obține rezultate generale și o privire de ansamblu asupra prevalenței acestor patologii în zona noastră geografică. Vizez completarea studiului actual cu testarea genetică a celor mai frecvente gene asociate cu dezvoltarea obezității la subiecții cu valori crescute ale indicilor specifici, precum și a celor normoponderali însă cu risc crescut pentru apariție DZ tip 2.

De asemenea, îmi doresc desfășurarea unui studiu similar pe populație pediatrică pentru date referitoare la această grupă de vârstă deoarece observ din ce în ce mai des prezența factorilor de risc la copii precum utilizarea computerului/ laptop/ tabletă/ telefon în defavoarea activității fizice, înlocuirea meselor echilibrate cu alimentație de tip fast-food, vârsta de debut a fumatului din ce în ce mai fragedă.