

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL VII – MEDICINĂ INTERNĂ II

PINTILEI DELIA-VIOLA



TEZA DE DOCTORAT

AUTOFLUORESCENȚA CUTANATĂ ÎN EVALUAREA
RISULUI CARDIOVASCULAR ȘI A COMPLICAȚIILOR
CRONICE LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 2

– R E Z U M A T –

Conducător științific
PROF. UNIV. DR. HABIL. BOGDAN TIMAR

Timișoara
2024

INTRODUCERE

În România, unul din nouă adulți are diabet zaharat (DZ), un procent de 2.4% din totalul populației reprezentând cazuri nediagnosticate de DZ, conform studiului PREDATORR. Incidența DZ crește odată cu vârsta și înregistrează o prevalență mai mare la bărbați. DZ are un impact semnificativ asupra sănătății publice și asupra sistemelor de îngrijire a sănătății în regiunea noastră(1,2). La nivel mondial, prevalența DZ tip 2 (DZ2) a crescut semnificativ în ultima perioadă, dublându-se în rândul adulților în ultimele două decenii - o tendință identificată de Organizația Mondială a Sănătății ca fiind o problemă majoră de sănătate publică (3,4).

Bolile cardiovasculare (CV) rămân cauza principală de deces în rândul persoanelor cu DZ2, adesea datorită evenimentelor coronariene, cerebrovasculare sau arteriale periferice (5–8). Progresia procesului aterosclerotic este exacerbată de efectele detrimentale ale fluctuațiilor glicemice asupra endoteliului și a inflamației subsecvente. Riscul de infarct miocardic și accident vascular cerebral este de 2-3 ori mai mare la persoanele cu DZ2, subliniind astfel impactul sistemic extins al bolii (9,10).

Spectrul complicațiilor microvasculare asociate cu DZ este vast și sever, afectând diferite organe și sisteme. Patologia neuropată și afectarea vasculară periferică cresc semnificativ riscul de ulceratii, infecții și amputații de membre, afectând grav calitatea vieții pacienților și crescând mortalitatea (11–13). Neuropatia autonomă cardiacă (NAC) este asociată cu un risc crescut de cinci ori de mortalitate CV la pacienții afectați (14). Retinopatia diabetică rămâne o cauză semnificativă de cecitate la nivel global, iar DZ2 este unul dintre factorii principali în progresia către boala renală terminală (15).

Recunoscând complexitatea acestei patologii, abordarea multifactorială a managementului DZ2 este larg acceptată. Liniile directoare actuale recomandă modele de evaluare a riscului CV ce permit o clasificare cât mai precisă a riscului individual, permițând astfel identificarea celor mai benefice intervenții terapeutice. Aceste intervenții vizează reducerea complicațiilor micro- și macrovasculare, concentrându-se pe obiective terapeutice și agenți farmacologici specifici (6,8,11,12,16,17). În acest context, s-a acordat o atenție sporită identificării metodelor non-invazive, rapide, cost-eficiente și ușor de aplicat în vederea unei stratificări cât mai performante a riscului, cu o subsecventă posibilitate de identificare a pacienților ce necesită o intervenție precoce. Astfel de metode ar facilita personalizarea tratamentelor multifactoriale și ar contribui la reducerea riscului de evenimente CV sau cerebrovasculare. Autofluorescența cutanată (AFC) a fost extensiv cercetată și a fost identificată ca un marker non-invaziv al acumulării produșilor finali de glicozilare avansată (PFGA). Dezvoltarea complicațiilor vasculare este legată de acumularea PFGA la pacienții cu și fără DZ, nivelurile de PFGA corelându-se cu ateroscleroza avansată

și deteriorarea vasculară precoce (18,19). Acumularea de PFGA, exacerbată de factori precum hiperglicemia, dislipidemia, uremia și stresul oxidativ, joacă un rol determinant în progresia complicațiilor cronice ale DZ. Conceptul de memorie metabolică a evoluat cu includerea PFGA în centrul său, marcându-le ca un substrat patologic cheie (20). Rolul AFC în măsurarea concentrației de PFGA este susținut de rezultatele a numeroase studii, dovedind eficacitatea sa în predicția complicațiilor pe termen lung ale DZ și a riscului de mortalitate, evaluând un spectru extins de timp, de regula de 5-10 ani de expunere la hiperglicemie, în contrast cu evaluările pe termen scurt ale efectorilor metabolici, cum ar fi hemoglobina A1c, care evaluează o perioadă de 2-4 luni (21).

Prezentul studiu are ca obiectiv dezvoltarea unui instrument pragmatic, eficient și performant destinat predicției riscului CV și a complicațiilor tradiționale ale DZ prin explorarea fezabilității utilizării AFC în practica clinică. Implementarea acestei strategii este anticipată să faciliteze detectarea timpurie a pacienților cu risc înalt de complicații, permițând intervenții diagnostice și terapeutice precoce și individualizate. Obiectivul este evaluarea utilității clinice a unei metode validate, reproductibile și cost-eficiente, concepută nu doar să anticipeze, ci și cu potențial să prevină progresia complicațiilor cronice asociate cu DZ.

MATERIAL ȘI METODĂ

DESIGNUL STUDIULUI

Acest studiu transversal, a inclus cazuri de pacienți cu DZ2 înrolate consecutiv într-un singur centru. A respectat principiile enunțate în Declarația de la Helsinki. Comitetul de Etică Instituțională al Spitalului Consultmed din județul Iași, România a aprobat derularea sa cu numărul de protocol CMD102018006, din 18 octombrie 2018. Această instituție medicală furnizează servicii în cadrul Programul Național de Asigurări de Sănătate din România. Pacienții s-au prezentat conform programării planificate, cu bilet de trimitere de la medicul de familie, ca parte a monitorizării regulate prin programul de îngrijire al DZ.

METODE DE ÎNROLARE A PACIENȚILOR

DIMENSIUNEA EȘANTIONULUI

Folosind datele din Anuarul Statistic al județului Iași din 2022, a fost calculată o populație eșantion de 885 de indivizi raportată la 944074 de rezidenți ai județului Iași, luând în considerare o eroare de eșantionare de 3.29%.

Criterii de includere:

- Pacienți cu discernământ și care și-au oferit consimțământul informat semnat;
- Vârsta peste 18 ani;
- DZ2 confirmat conform Ghidurilor Asociației Americane de Diabet 2019 (22)

Criterii de excludere:

- Pacienți fără discernământ sau care refuză să semneze consimțământul informat;
- Persoane sub 18 ani;
- Sarcină sau alăptare;
- Prezența markerilor de autoimunitate cum ar fi anticorpii IA2A, ICA, GADA, ZnTr8 AB; Diagnostic de DZ de tip 1, diabet autoimun latent al adultului sau forme secundare de diabet.

Din cei 896 de participanți care și-au dat consimțământul să participe, 11 pacienți au fost în cele din urmă excluși datorită rezultatelor anormale ale analizelor de laborator, care ar putea sugera fie probe de sânge deteriorate, fie defecțiuni ale echipamentelor de laborator.

CLASIFICAREA RISCULUI CARDIOVASCULAR AL PACIENȚILOR

Pacienții care au participat la acest studiu au fost alocați în grupuri de risc CV moderat, ridicat sau foarte ridicat, conform profilului lor de risc CV, așa cum a fost determinat de ghidurile ESC/EAS la momentul studiului (clasificarea ESC/EAS 2019) (23).

METODA AUTOFLUORESCENȚEI CUTANATE

Măsurarea AFC reprezintă o tehnică neinvazivă pentru evaluarea PFGA de la nivel cutanat. Dispozitivul utilizat conține o fereastră de iluminare prin care lumina ultravioletă interacționează cu pielea expusă, un scanner mic pentru plasarea antebrațului subiectului, un spectrometru pentru analizarea luminii emise de PFGA-urile autofluorescenți, un monitor pentru afișarea rezultatelor și un transductor din fibră optică pentru transferul luminii către spectrometru (24). În cadrul studiului nostru, am utilizat cititorul PFGA (Diagnoptics Technologies, Groningen, Olanda).

CARACTERISTICILE GENERALE ALE PACIENȚILOR

Caracteristicile demografice ale grupului de studiu sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Datele demografice și antropometrice ale pacienților.

Caracteristici	n=885
<i>Demografie</i>	
Urban, %, n	74.69% (661)
Vârsta (ani), medie \pm DS	62.9 \pm 7.7
Femei, %, (n)	53.7% (475)
<i>Antropometrie</i>	
IMC (kg/m ²), medie \pm DS	32.3 \pm 5.3
Circumferință talie (cm), medie \pm DS	104.74 \pm 11.7
Circumferință șold (cm), medie \pm DS	109.34 \pm 9.94
Raport talie-șold, medie \pm DS	0.96 \pm 0.074

DS –deviație standard; IMC – indice de masa corporală

Caracteristicile complete ale pacienților sunt evidențiate în tabelul 2.

Tabelul 2. Factori de risc pentru pacienții din lotul de studiu.

Caracteristici	n=885
<i>Factori de risc</i>	
Obezitate, %, (n)	64.6% (572)
BCV, %, (n)	13.9% (123)
HTA, %, (n)	83% (737)
TAs (mm Hg), medie \pm DS	132 \pm 16.2
TAd (mm Hg), medie \pm DS	80 \pm 9.6
ESC (μ S), medie \pm DS	80.31 \pm 9.68
IGB stâng, medie \pm DS	1.13 \pm 0.13
IGB drept, medie \pm DS	1.11 \pm 0.13
C-total (mg/dl), medie \pm DS	185.1 \pm 43.3
HDL-C (mg/dl), medie \pm DS	44.9 \pm 11.8
TG (mg/dl), mediană (interval interquartile)	142 (104 - 197)
LDL-C (mg/dl), medie \pm DS	107.7 \pm 36.0
Acid uric(mg/dl), medie \pm DS	5.9 \pm 5.2
Creatinină (mg/dL), mediană (interval interquartile)	0.83 (0.68 - 0.9)
eGFR (ml/min/1.73 m ²), medie \pm DS	87.5 \pm 20.6

BCV – boală cardiovasculară; HTA – hipertensiune arterială; DS –deviație standard; TAs – tensiune arterială sistolică; TAd – tensiune arterială diastolică; ESC – conductanța pielii electrochimică; IGB – indice gleznă-braț; C-total – colesterol total; HDL-C – HDL-colesterol; TG- trigliceride; LDL-C – LDL-colesterol; eGFR – rata de filtrare glomerulară estimată.

Caracteristicile DZ ale pacienților sunt prezentate în Tabelul 3. Complicațiile DZ includ: PNDS la 67.9%, retinopatie diabetică (RD) la 4.29%, BRC la 8.7%, albuminurie la 6.21%.

Tabel 3. Caracteristicile și complicațiile DZ.

Caracteristicile DZ	n=885
Durata medie DZ, medie \pm DS	9.0 \pm 4.4
HbA1c (%),medie \pm DS	7.1 \pm 1.3
PNDS, %, n	67.9% (601)
RD, %, n	4.29% (38)
BRC, %, n	8.7% (76)
BRC stadiu V, %, n	0
BRC stadiu IV, %, n	3 (0.34%)
BRC stadiu IIIa, %, n	13 (1.47%)
BRC stadiu IIIb, %, n	60 (6.78%)

Caracteristicile DZ	n=885
Albuminurie, %, n	6.21% (55)

DZ – diabet zaharat; DS – deviație standard; PNDS – polineuropatie diabetică senzitivă distală; RD – retinopatie diabetică; BRC – boală renală cronică.

Tabelul 4 prezintă agenții hipoglicemianți și celelalte clase de medicație utilizate la pacienții cu DZ2 incluși.

Tabel 4. Agenții hipoglicemianți și celelalte clase medicamentoase utilizate.

Agentul medicamentos	n=885
Insulină, %, (n)	25.2% (223)
Metformin, %, (n)	87.0% (687)
iDPP-4, %, (n)	13.0% (115)
AgR GLP-1, %, (n)	8.1% (71)
iSGLT2, %, (n)	3.9% (34)
Sulfonilureic, %, (n)	13.1% (116)
Tiazolidindione, %, (n)	1.35% (12)
IECA/BRA, %, (n)	61.5% (544)
Blocanți de canal de calciu, %, (n)	33.1% (293)
Beta-blocante, %, (n)	54.57% (483)
Antiagregante, %, (n)	44.85% (397)
Statine, %, (n)	67.0% (593)
Ezetimib, %, (n)	4.5% (40)
Fibrat, %, (n)	8.7% (77)
Anticoagulant non-anti-vitaminic K, %, (n)	1.8% (16)
Anticoagulant anti-vitaminic K, %, (n)	1.12 % (10)

IECA/BRA – inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei/blocanți de receptor de angiotensină; iDPP-4 – inhibitori de dipeptidil peptidază 4; AgR GLP-1 – agonști de receptor de glucagon like peptide 1; iSGLT2 – inhibitori de sodiu-glucoză cotransportor-2.

Tabelul 5 sumarizează valorile medii ale AFC, ale scorurilor de risc NEPHRO și ale CAN pentru populația inclusă.

Tabelul 5. Autofluorescența cutanată, scorurile de risc NEPHRO și CAN.

Caracteristica	n=885
AFC medie, \pm DS	2.6 \pm 0.5
NEPHRORS, medie \pm DS	65.63 \pm 14.5
CANRS, medie \pm DS	33.46 \pm 8.73

AFC – autofluorescența cutanată; DS – deviație standard; NEPHRORS – scor de risc NEPHRO; CANRS – scor de risc de neuropatie cardiacă autonomă.

REZULTATE

INTERRELAȚIILE DINTRE VARIABILELE DEMOGRAFICE ȘI CARACTERISTICILE DIABETULUI ZAHARAT

DISTRIBUȚIA PE GENURI

Din grupul total de studiu, 53.7% au fost pacienți de gen feminin, cu un raport de gen de F/M = 1.2/1.

INDICELE DE MASĂ CORPORALĂ (IMC)

Valorile IMC au fost omogene, sugerând că pot fi aplicate teste de semnificație statistică parametrice. IMC a variat între 19.92-49.35 kg/m²; media grupului 32.28 kg/m² ±5.26; cu mediană 32.01 kg/m² apropiată de valoarea medie; Indicele de asimetrie =0.518.

IMC a fost invers, slab, dar semnificativ statistic corelat cu vârsta ($r = -0.156$; $p = 0.001$). Media IMC a fost semnificativ mai scăzută la bărbați (31.55 kg/m² ±4.99), față de femei (32.90 kg/m² ±5.41), $p = 0.001$.

Distribuția procentuală a cazurilor cu DZ2, în funcție de caracteristicile epidemiologice și nivelul IMC, este prezentată în Tabelul 6.

Tabelul 6. Date descriptive privind caracteristicile epidemiologice în funcție de IMC.

Caracteristici	IMC						P (Chi² LR test)
	<25 kg/m² (n=53)		25-30 kg/m² (n=261)		>30 kg/m² (n=571)		
	n	%	n	%	n	%	
Femei	29	54.7	114	43.7	332	58.1	0.001
≥64 ani	30	56.6	156	59.8	279	48.9	0.011

IMC – indice de masă corporală; LR – likelihood ratio

Pacienții cu obezitate au avut cea mai mare durată medie a DZ2 (9.05 ani ±4.21), în timp ce cei cu greutate normală au înregistrat durată cea mai mică (8.42 ani ±4.66), însă diferența nu a fost semnificativă statistic ($p = 0.587$).

Datele antropometrice au avut valori omogene:

- **Circumferința abdominală/taliei (CT)** de 71-149 cm, cu o medie de 104.74 cm ±11.71, și o valoare mediană de 104 cm.
- **Circumferința soldului (CS)** de 87-150 cm, cu o medie de 109.34 cm ±9.95, și o valoare mediana de 108 cm.
- **Raport T/Ș** de 0.73-1.25, cu o medie de 0.96±0.07, și o mediană de 0.96.

HbA1c

Valorile HbA1c au fost omogene, sugerând că pot fi aplicate teste de semnificație statistică parametrice. HbA1c a fluctuat în intervalul 4.70-13.0%; media grupului de 7.06% ±1.25; mediana de 6.8% aproape de valoarea medie; Indicele de asimetrie = 1.331.

HbA1c a fost invers, slab dar semnificativ statistic corelată cu vârsta; ($r = -0.122$; $p = 0.001$). Nivelul mediu al HbA1c nu a diferit semnificativ între sexe ($7.06\% \pm 1.30$ pentru bărbați față de $7.06\% \pm 1.20$ pentru femei; $p = 0.989$). Distribuția procentuală a cazurilor cu DZ2, pe baza caracteristicilor epidemiologice și a nivelului de HbA1c este prezentată în Tabelul 7.

Tabel 7. Date epidemiologice în funcție de nivelul HbA1c.

Caracteristici	HbA1c $\leq 7\%$ (n=518)		HbA1c $> 7\%$ (n=367)		p (test Chi ²)
	N	%	N	%	
Femei	288	55.6	187	51.0	0.172
≥ 64 ani	301	58.1	164	44.7	0.001

Corelația dintre HbA1c și datele antropometrice a fost directă, dar de intensitate scăzută; cu toate acestea, rezultatele pot fi extrapolate la populația generală:

- un nivel mai ridicat al HbA1c a fost asociat cu valori mai mari ale IMC ($r = +0.196$; $p = 0.001$);
- un nivel mai ridicat al HbA1c a fost asociat cu valori mai mari ale CT ($r = +0.217$; $p = 0.001$);
- un nivel mai ridicat al HbA1c a fost asociat cu valori mai mari ale CŞ ($r = +0.165$; $p = 0.001$);
- un nivel mai ridicat al HbA1c a fost asociat cu valori mai mari ale RTŞ ($r = +0.108$; $p = 0.001$).

Durata DZ2 a fost corelată invers, slab și semnificativ statistic cu nivelul HbA1c ($r = -0.110$; $p = 0.001$). Totuși, se observă că pacienții cu un nivel al HbA1c $> 7\%$ au avut, în medie, o durată semnificativ mai mare a bolii comparativ cu cei cu un nivel al HbA1c sub 7% (6.26 ani ± 0.48 față de 8.20 ani ± 1.11 ; $p = 0.001$).

INTERRELAȚII DINTRE DATELE DEMOGRAFICE ȘI AFC, SCORUL NEPHRO ȘI SCORUL CAN

AFC

Valorile AFC au fost omogene, sugerând că pot fi aplicate teste de semnificație statistică parametrice. AFC a variat în intervalul 1.30-6.50; media grupului de 2.60 ± 0.51 ; mediana de 2.60 aproape de valoarea medie; Indicele de asimetrie = 0.905.

Nivelurile AFC au fost pozitiv, slab dar semnificativ statistic corelate cu vârsta ($r = +0.294$; $p = 0.001$). Scorul mediu AFC a fost semnificativ mai mare la bărbați (2.63 ± 0.57 AU), față de femei (2.57 ± 0.44 UA), $p = 0.04$.

Scorul NEPHRO

Valorile scorului NEPHRO au fost omogene, sugerând că pot fi aplicate teste de semnificație statistică parametrice. NEPHRO a variat în intervalul 14-142; valori medii de grup de 65.63 ± 14.47 ; mediana de 64 aproape de valoarea medie; Indice de asimetrie = 0.637.

Scorul NEPHRO a fost pozitiv, moderat și semnificativ statistic corelat cu vârsta ($r = -0.575$; $p = 0.001$). Nivelul mediu al scorului NEPHRO a fost semnificativ mai mare la bărbați (67.46 ± 15.77), față de femei (64.05 ± 13.07), $p = 0.001$.

Scorul CAN

Valorile scorului CAN au fost omogene, sugerând că pot fi aplicate teste de semnificație statistică parametrice. CAN a variat în intervalul 0-64; media grupului de 33.46 ± 8.73 ; mediana de 35 aproape de valoarea medie; Indice de asimetrie = -0.573.

Scorul CAN a fost pozitiv, moderat și semnificativ statistic corelat cu vârsta ($r = +0.250$; $p = 0.001$). Nivelul mediu al scorului CAN a fost semnificativ mai mare la femei (31.93 ± 9.40), față de bărbați (34.78 ± 7.88), $p = 0.001$.

CORELAȚII ÎNTRE DATELE CLINICE, PARACLINICE ȘI DE LABORATOR

PARAMETRII DE LABORATOR

Valorile colesterolului total (185.08 ± 43.34 mg/dL), HDL-C (44.94 ± 11.77 mg/dL), LDL-C (107.3 ± 36.01 mg/dL) și eGFR (87.55 ± 20.56 ml/min/1.73 m²) au fost omogene, cu mediane care erau apropiate de valorile medii, iar rezultatele indicelui de asimetrie s-au încadrat în intervalul [-2, 2], sugerând că pot fi aplicate teste parametrice de semnificație statistică.

Măsurătorile IGB au arătat o medie de 1.13 ± 0.13 (stânga) și 1.11 ± 0.13 (dreapta), cu mediane corespunzătoare de 1.13 și 1.12, ambele distribuții având varianță și asimetrie similare, indicând răspândire și asimetrie comparabilă a valorilor IGB bilateral. IGB nu a avut o corelație semnificativă cu LDL-C pentru partea stângă ($r = -0.011$; $p = 0.746$) sau dreaptă ($r = 0.032$; $p = 0.348$). Media LDL-C a fost ușor scăzută la indivizii cu un IGB <0.9, atât pe partea stângă (103.67 mg/dL față de 107.88 mg/dL; $p = 0.523$), cât și pe partea dreaptă (103.59 mg/dL față de 107.95 mg/dL; $p = 0.429$).

Marea majoritate (95.9%) a măsurătorilor ESC sunt >60 μS, doar o mică fracțiune se încadrează între 40-60 μS (3.3%) sau <40 μS (0.8%), indicând o funcție sudomotorie predominant normală în cohorta de pacienți. În ciuda faptului că majoritatea scorurilor CAN apar în grupul ESC >60 μS, valoarea $p = 0.957$ sugerează că nu există o asociere semnificativă statistic între nivelurile ESC și CAN. Datele nu arată nicio asociere

semnificativă ($p=0.108$) între nivelurile ESC și PNDSD la un eșantion de 821 de subiecți. Analiza noastră încrucișată a fost efectuată în mod specific pe pacienții clasificați în grupul cu risc CV foarte ridicat, în lumina numărului relativ mic de pacienți din categoriile de risc ridicat (10 pacienți) și respectiv moderat (54 de pacienți).

EVALUAREA CATEGORIILOR DE RISC CARDIOVASCULAR ȘI ATINGEREA OBIECTIVELOR TRATAMENTULUI ÎN GRUPUL DE STUDIU

Ne-am propus să investigăm distribuția categoriilor de risc CV conform ghidurilor ESC/EAS din 2019(23) în cohorta noastră de pacienți cu DZ2 și să determinăm proporția celor care ating țintele de LDL-C, HbA1c și TA. În plus, am analizat utilizarea tratamentelor inovative cu beneficii cardiorenale pentru DZ2 și a statinelor în acest grup.

Obiectivele terapeutice pentru fiecare categorie de risc CV au fost determinate pe baza ghidurilor ESC/EAS din 2019(23) pentru LDL-C și a ghidului din 2019 al Asociației Americane de Diabet (ADA) pentru HbA1c și TA(25,26):

- Categorie de risc CV moderat: LDL-C <100 mg/dL, HbA1c <7%, TA <130/80 mmHg.
- Categorie de risc CV ridicat: LDL-C <70 mg/dL, HbA1c <7%, TA <130/80 mmHg.
- Categorie de risc CV foarte înalt: LDL-C <55 mg/dL, HbA1c <7%, TA <130/80 mmHg.

Distribuția riscului în rândul cohortei arată 821 de pacienți (92.8%) clasificați în categoria de risc foarte înalt, 10 pacienți (1.1%) cu risc înalt și 54 de pacienți (6.1%) cu risc moderat.

Distribuțiile pe gen și vârstă dezvăluie diferențe semnificative între categoriile de risc: 445 de femei (54.2%) în grupul cu risc foarte înalt, 8 (80.0%) în grupul cu risc înalt și 22 (40.7%) în grupul cu risc moderat, $p=0.034$ și 443 persoane cu vârstă ≥ 64 de ani (54.0%) în grupul cu risc foarte înalt, 4 (40.0%) în grupul cu risc înalt și 18 (33.3%) în grupul cu risc moderat, prezentând variații semnificative legate de vârstă, $p=0.009$.

Datele antropometrice arată diferențe semnificative din punct de vedere statistic între categoriile de risc pentru IMC (Foarte înalt: 32.44 ± 5.25 , Înalt: 31.08 ± 4.23 , Moderat: 30.01 ± 5.16 ; $p=0.003$), CA (Foarte înalt: 105.05 ± 11.69 , Înalt: 101.40 ± 9.35 ; Moderat: 100.59 ± 11.61 ; $p=0.017$) și CȘ (Foarte înalt: 109.58 ± 9.99 , Înalt: 106.90 ± 8.65 , Moderat: 106.24 ± 9.09 ; $p=0.043$), fără nicio diferență semnificativă în RT/Ș - Foarte înalt 0.96 ± 0.08 , Înalt: 0.96 ± 0.08 , Moderat: 0.95 ± 0.07 $p=0.458$.

Parametrii de laborator evidențiază variații semnificative între categoriile de risc, în special pentru LDL-C ($p=0.002$) și C-total ($p=0.003$), împreună cu diferențe ușoare, dar nesemnificative statistic, ale TAs și TAd.

Durata DZ2 variază semnificativ între categoriile de risc, grupul cu risc foarte înalt având o medie de 9.26±4.25 ani, grupul cu risc înalt de 14.20±1.40 ani și grupul cu risc moderat de 3.50±2.47 ani, demonstrând o corelație semnificativă ($p=0.001$) între durata DZ și niveluri de risc cardiovascular mai ridicate.

Figura 1 prezintă procentul de atingere a țintelor de tratament de către categoriile de risc CV foarte înalt, înalt și, respectiv, moderat, conform Ghidurilor 2019 ESC/EAS pentru LDL-C(23), Ghidului 2019 al ADA pentru HbA1c și TA (25,26) și ratele de prescripție a medicamentelor inovative antidiabetice și statine.

	Pacienți cu Ținte Atinse	Pacienți cu iSGLT2	Pacienți cu AgR GLP-1	Pacienți cu statine
Ținta de Tratament pentru Pacienții cu Risc CV Foarte Înalt (n = 821)				
LDL-C < 55 mg/dL, %, (n)	5.0% (41)	0.3% (3)	0.8% (7)	2.7% (22)
HbA1c < 7%, %, (n)	50.4% (446)	1.4% (12)	2.7% (24)	35.0% (310)
TA < 130/80 mmHg, %, (n)	27.5% (243)	0.8% (7)	2.4% (21)	20.3% (180)
LDL-C < 55 mg/dL + HbA1c < 7%, %, (n)	2.3% (20)	0.2% (2)	0.5% (4)	1.2% (11)
HbA1c < 7% + TA < 130/80 mmHg, %, (n)	15.5% (137)	0.5% (4)	0.6% (5)	11.3% (100)
LDL-C < 55 mg/dL + TA < 130/80 mmHg, %, (n)	1.5% (13)	0.1% (1)	0.3% (3)	0.6% (5)
LDL-C < 55 mg/dL + HbA1c < 7% + TA < 130/80 mmHg, %, (n)	0.7% (6)	0.1% (1)	0.1% (1)	0.2% (2)
Ținta de Tratament pentru Pacienții cu Risc CV Înalt (n = 10)				
LDL-C < 70 mg/dL, %, (n)	0.2% (2)	0	0	0
HbA1c < 7%, %, (n)	0.9% (8)	0	0	0.5% (4)
TA < 130/80 mmHg, %, (n)	0.7% (6)	0	0	0.5% (4)
LDL-C < 70 mg/dL + HbA1c < 7%, %, (n)	0.2% (2)	0	0	0
HbA1c < 7% + TA < 130/80 mmHg, %, (n)	0.6% (5)	0	0	0.3% (3)
LDL-C < 70 mg/dL + TA < 130/80 mmHg, %, (n)	0.2% (2)	0	0	0
LDL-C < 70 mg/dL + HbA1c < 7% + < 130/80 mmHg, %, (n)	0.2% (2)	0	0	0
Ținta de Tratament pentru Pacienții cu Risc CV Moderat (n = 54)				
LDL-C < 100 mg/dL, %, (n)	1.6% (14)	0.1% (1)	0% (0)	0.7% (6)
HbA1c < 7%, %, (n)	3.6% (32)	0	0.1% (1)	1.9% (17)
TA < 130/80 mmHg, %, (n)	2.0% (18)	0	0.2% (2)	1.0% (9)
LDL-C < 100 mg/dL + HbA1c < 7%, %, (n)	0.8% (7)	0	0	0.3% (3)
HbA1c < 7% + TA < 130/80 mmHg, %, (n)	1.2% (11)	0	0.1% (1)	0.6% (5)
LDL-C < 100 mg/dL + TA < 130/80 mmHg, %, (n)	0.8% (7)	0	0	0.3% (3)
LDL-C < 100 mg/dL + HbA1c < 7% + TA < 130/80 mmHg, %, (n)	0.6% (5)	0	0	0.2% (2)

AgR GLP-1– agonști de receptor de glucagon like peptide 1; iSGLT2 – inhibitori de cotransportor -2 sodiu-glucoză ; CV – cardiovascular; TA – tensiune arterială; LDL-C – LDL-colesterol.

AFC, RISC CV ȘI COMPLICAȚIILE DZ, SCORURILE NEPHRO ȘI CAN

Nivelul mediu al AFC (2.61 față de 2.22; $p=0.003$) a fost semnificativ mai mare la pacienții cu risc CV foarte înalt, în timp ce scorul NEPHRO mediu a fost semnificativ mai mare la pacienții cu risc CV moderat (70.11 față de 63.30; $p=0.05$); iar media scorului CAN (34.90 față de 27.50; $p=0.001$) a fost semnificativ mai mare la pacienții cu risc CV înalt.

În analiza univariată au fost observate mai multe corelații semnificative:

- AFC, o corelație pozitivă, moderată și semnificativă cu vârsta, coeficientul Pearson de 0.294, $p < 0.001$.
- Scorul CAN, o corelație pozitivă, slabă și semnificativă cu AFC, coeficient Pearson de 0.136 și un $p < 0.001$.
- AFC s-a corelat pozitiv, foarte slab, dar semnificativ cu HbA1c, coeficient Pearson de 0.091 și $p = 0.007$. În plus, AFC s-a corelat negativ, moderat și semnificativ cu scorul NEPHRO, coeficientul Pearson de -0.230, $p < 0.001$.

Mai mult, după ajustarea pentru vârstă și eGFR în modelul de regresie multivariată, valorile HbA1c s-au dovedit a fi corelate cu nivelurile AFC. Mai exact, pentru fiecare creștere de 1 DS a HbA1c, a fost observată o creștere de 0.105 DS a AFC (Nagelkerke $R^2 = 0.110$; $p < 0.001$).

Nivelul mediu al AFC a fost semnificativ mai mare la indivizii cu HbA1c $> 7\%$ (2.65 ± 0.53) comparativ cu cei cu HbA1c $< 7\%$ (2.56 ± 0.53), $p = 0.018$. Nivelurile AFC și durata DZ s-au dovedit a fi independente ($r = -0.028$, $p = 0.401$).

La evaluarea nivelurilor AFC, în cadrul diferitelor grupuri de complicații ale DZ - inclusiv PNDSD, RD, BRC și albuminurie - nu am găsit diferențe semnificative, cu excepția prezenței BRC (2.76 vs. 2.58; $p = 0.003$).

La determinarea valorii prag pentru nivelurile AFC în vederea predicției prezenței unui risc CV foarte înalt (2.35), am obținut o sensibilitate de 67.7% și o specificitate de 56.2%. Valoarea ariei de sub curbă (AUC) a fost 0.634 (95% CI: 0.560-0.709), $p = 0.001$.

În analiza subgrupurilor, diferențele semnificative au fost evidente doar în ceea ce privește vârsta și nivelurile de HbA1c în comparație cu nivelul prag al AFC de 2.35, $p = 0.001$. Nu au fost observate diferențe semnificative în ceea ce privește genul, durata DZ și complicațiile DZ.

Modelele de regresie logistică care examinează predictorii AFC > 2.35 au evidențiat o corelație notabilă între nivelurile crescute de AFC și un risc CV crescut, în special după ajustări pentru vârstă, gen și nivelurile de HbA1c.

Vârsta a demonstrat o asociere semnificativă cu riscul CV crescut (OR: 1.072; CI 95%: 1.048-1.096; $p = 0.001$), indicând că pacienții mai în vârstă sunt mai susceptibili de a fi clasificați în grupul cu risc CV foarte înalt, și cu niveluri crescute de AFC.

În plus, genul s-a evidențiat ca un factor de risc semnificativ (OR: 1.426; CI 95%: 1.057-1.923; $p = 0.02$), alături de niveluri mai ridicate ale HbA1c, care au crescut și mai mult acest risc (OR: 1.171; CI 95%: 1.039-1.321; $p = 0.01$).

Între complicațiile DZ și nivelurile AFC, asocierile sunt $\beta = 0.09$, $p = 0.004$ pentru PNDSD, $\beta = 0.08$, $p = 0.533$ pentru RD, $\beta = 0.01$, $p = 0.299$ pentru BRC. În plus, între tratamentul antidiabetic și nivelurile AFC, corelațiile sunt $\beta = 0.07$, $p = 0.015$ pentru insulină, $\beta = -0.022$

$p=0.323$ pentru metformin, $\beta=0.072$, $p=0.007$ pentru AgR GLP-1, $\beta=0.014$, $p=0.258$ pentru iSGLT2 și $\beta=0.007$, $p=0.751$ pentru iDPP4. Pentru alte tratamente și AFC, corelațiile sunt $\beta=0.083$, $p=0.01$ pentru IECA/BRA, $\beta=0.025$, $p=0.458$ pentru beta-blocante, $\beta=0.081$, $p=0.009$ pentru blocantele canalelor de calciu, $\beta=0.04$, $p=0.205$ pentru statine. Pentru eGFR și microalbuminurie, corelația cu nivelurile AFC sunt $\beta=-0.127$, $p<0.001$ și respectiv $\beta=0.067$, $p=0.017$.

Regresia liniară multiplă din Modelul 6 a evidențiat că 12.1% din scorul AFC poate fi explicat prin gen, vârsta pacientului, durata DZ, IMC, HbA1c și eGFR ($R_{\text{ajustat}}=0.121$; $p=0.001$): $\text{YAGE} = 1.611 - 0.134 \text{ gen} + 0.018 \text{ v\text{ârsta}} + 0.003 \text{ durata DZ} + 0.001 \text{ IMC} + 0.045 \text{ HbA1c} - 0.003 \text{ eGFR}$.

Pentru scorul NEPHRO, aplicarea regresiei liniare multiplă în Modelul 2 a arătat că doar genul și vârsta explică în mod semnificativ 33% din scor ($R_{\text{ajustat}}=0.330$; $p=0.001$): $\text{YAGE} = 134.729 - 1.092 \text{ gen} - 1.073 \text{ v\text{ârsta}}$.

Regresia liniară multiplă din Modelul 4 a demonstrat că 38.6% din scorul CAN poate fi explicat prin gen, vârsta pacientului, durata DZ și IMC ($R_{\text{ajustat}}=0.386$; $p=0.001$): $\text{YAGE} = 21.942 + 0.738 \text{ gen} + 0.377 \text{ V\text{ârsta}} + 0.004 \text{ durata DZ} + 0.946 \text{ IMC}$.

Analiza curbei ROC confirmă că vârsta, IMC și CT sunt predictorii semnificativi ai riscului CV foarte înalt. Mai exact, vârsta cu un ASC de 0.668 (95% CI 0.589-0.748; $p<0.001$), IMC cu un ASC de 0.631 (95% CI 0.556-0.706; $p<0.001$) și CT cu un ASC de 0.613 (95% CI 0.542-0.684 $p=0.003$) demonstrează abilități predictive bune.

Unii parametri biologici, inclusiv HbA1c și eGFR, au afișat valori ale ASC puțin peste 0.500, indicând o capacitate de predicție moderată pentru un risc CV foarte înalt. LDL-C, cu o ASC de 0.380 și o valoare p semnificativă statistic, împreună cu TAs, chiar sub pragul ($\text{ASC}<0.600$) cu o ASC de 0.599, sugerează potențiali factori relevanți în evaluarea riscului CV.

Analiza curbei ROC confirmă AFC ($\text{AUC}=0.634$; 95% CI 0.560-0.709; $p=0.001$) ca un predictor de încredere al riscului CV foarte înalt. Atunci când se utilizează o limită de 2.35 pentru scorul AFC, sensibilitatea este de 67.7% și specificitatea este de 56.2%. În mod similar, scorul CAN ($\text{AUC}=0.671$; 95% CI 0.604-0.738; $p=0.001$) este un predictor puternic. Cu un cut-off de 27.5, scorul CAN relevă o sensibilitate de 77.3% și o specificitate de 45.3%, stabilindu-l ca un instrument valoros pentru evaluarea riscului CV la pacienții cu risc înalt (Figura 2).

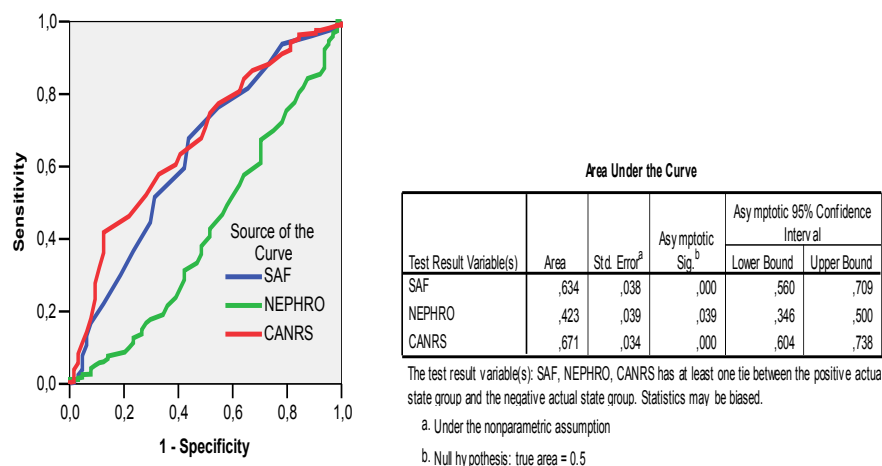


Figura 2. Curba ROC cu balanța de Sensibilitate/Specificitate a scorurilor analizate ca predictor de risc CV foarte înalt.

Modelele de regresie logistică evidențiate pentru variabila independentă $AFC > 2.35$ au avut o probabilitate de 1.43 ori mai mare pentru pacienții cu risc CV foarte înalt, în funcție de vârstă înaintată $p=0.001$, genul feminin, $p=0.02$ și un nivel mai ridicat al HbA1c, $p=0.01$.

În modelele de regresie logistică, nivelurile AFC mai mari de 2.35 au fost asociate semnificativ cu un risc CV foarte înalt la pacienții cu DZ2, așa cum evidențiază OR pentru vârstă de 1.072 (CI 95%: 1.048-1.096, $p=0.001$), gen la 1.426 (CI 95%: 1.057-1.923, $p=0.020$) și niveluri crescute de HbA1c la 1.171 (CI 95%: 1.039-1.321, $p=0.010$), confirmând acești factori ca predictori pentru evaluarea riscului CV.

DISCUȚII

Indicatori Demografici și Caracteristicile Diabetului

Excesul de greutate crește de trei ori riscul dezvoltării DZ2 (27,28). În ciuda naturii modificabile a acestui factor de risc, cohorta noastră a arătat o prevalență înaltă a obezității, femeile constituind aproape două treimi dintre cei afectați, cu 60% dintre pacienții supraponderali având peste 65 de ani. Mai mult, cei cu obezitate au avut cea mai lungă durată medie a DZ2. A fost observată o corelație pozitivă constantă, deși moderată, între nivelurile HbA1c și măsurătorile antropometrice, o proporție semnificativă a pacienților prezentând un IMC și adipozitate crescute corespunzătoare valorilor ridicate ale HbA1c. Relații similare au fost raportate și de Kotwas et al. și Ye et al. (29,30). Pacienții cu niveluri ale HbA1c peste 7% au înregistrat o durată mai lungă a bolii comparativ cu cei cu niveluri ale HbA1c sub 7%.

Autofluorescența Cutanată, Scorurile de Risc NEPHRO și CAN în Cohortă

Procesul de îmbătrânire este asociat natural cu acumularea PFGA (31,32). De asemenea, sindromul metabolic, bolile CV, BRC și tulburările neurodegenerative pot crește nivelurile de PFGA datorită afectării metabolismului glucozei și a clearance-ului redus, conducând la stres oxidativ și inflamație (18,19,33–36). Studiul nostru a constatat că nivelurile de AFC au crescut odată cu vârsta, în special la bărbați comparativ cu femeile. Folosind dispozitivul Sudoscan®, am evaluat scorurile de risc pentru nefropatie (NEPHRO) și NAC. Scorul NEPHRO a scăzut odată cu vârsta, reflectând declinul natural al funcției renale (37) și a fost notabil mai mare la bărbați, indicând diferențe de gen. În mod similar, scorul CAN a crescut odată cu vârsta, femeile având scoruri medii semnificativ mai mari decât bărbații, evidențiind disparitățile de gen.

În evaluarea ESC la nivelul membrelor inferioare, majoritatea pacienților au avut valori peste 60 μ S, indicând o funcție sudomotorie normală. Deși aproape 70% din cohortă avea PNDS, nu a existat o corelație semnificativă între nivelurile ESC și polineuropatie. Acest aspect contrazice dovezi anterioare care susțin eficacitatea Sudoscan® în detectarea afectării neuropatice timpurii (38). Studii similare au atribuit lipsa de asocieri semnificative duratei scurte a DZ sau nivelului bine controlat al HbA1c (39). Un alt studiu a sugerat valori de 54 μ S ca prag optim pentru detectarea PNDS folosind ESC la nivelul membrelor inferioare (40). Având în vedere media ESC de 80 μ S a cohortei noastre, acest aspect poate explica absența corelațiilor semnificative.

Analiza Realizării Obiectivelor de Management al Riscului Cardiovascular în Cohorta Studiului

Am utilizat ghidurile ESC/EAS din 2019 (23) pentru a clasifica categoriile de risc CV în cohorta noastră de studiu și am examinat atingerea obiectivelor terapeutice și modelele de prescripție a medicației. Majoritatea cohortei noastre a fost inclusă în grupul cu risc CV foarte înalt, similar cu rezultatele prezentate de studiul Santorini, unde peste 90% din populația de studiu s-a regăsit în această categorie (41). Au fost observate variații demografice semnificative în grupurile de risc CV, cu un procentaj mai mare de femei și persoane în vârstă în categoria de risc foarte înalt, subliniind necesitatea unor abordări personalizate de gestionare a riscului pentru aceste grupuri. Măsurătorile antropometrice, cum ar fi IMC, CT și CȘ, indică diferențe în grupurile de risc CV, subliniind importanța lor în evaluarea riscului. Durata mai lungi ale DZ2 se asociază cu un risc CV mai înalt, sugerând intervenții mai intensive pentru perioade mai lungi. Au fost notate variații în profilele lipidice, în special LDL-C și C-total, cu niveluri mai scăzute în categoria de risc CV cea mai înaltă. Doar un procent mic (5.0%) dintre cei din categoria de risc CV foarte înalt au reușit să își

atingă ținta de LDL-C de sub 55 mg/dl. În ciuda acestui fapt, majoritatea pacienților au reușit să își atingă obiectivele HbA1c (50.6%) și de TA (31.8%). Foarte puțini pacienți (0.7%) au reușit să atingă toate cele trei obiective terapeutice simultan. În plus, printre cei care au atins toate cele trei ținte, utilizarea noilor medicamente antidiabetice, cum ar fi iSGLT2 și AgR GLP-1, a fost limitată. Rezultatele noastre sunt conforme cu alte studii, cum ar fi studiul Da Vinci, care a raportat o rată de succes de doar 4% în atingerea obiectivului LDL-C ESC/EAS din 2019 pentru aceeași categorie de risc CV. Studiul Da Vinci a evidențiat niveluri mai reduse de LDL-C la pacienții aflați în prevenție secundară, indicând o posibilă subevaluare a riscului CV și inerție clinică în tratamentul pacienților aflați în prevenția primară (42). În studiul nostru, peste două treimi dintre pacienții cu risc CV foarte ridicat au fost tratați cu statine, depășind proporția de pacienți similari tratați în studiul Santorini. Ray et al., au inclus pacienți europeni cu risc înalt și foarte înalt, și au relevat că peste 70% nu au reușit să își atingă ținta LDL-C conform recomandărilor de ghid ESC/EAS din 2019 (41). Acest aspect evidențiază necesitatea unor intervenții țintite, deoarece AACE recomandă o țintă de <55 mg/dL din 2017 (43). Și alte studii au constatat rate slabe de atingere a țintelor lipidice, în ciuda recomandărilor de ghid (41,42,44,45). Cercetările recente sugerează că reducerea nivelurilor de LDL-C cu 40 mg/dL prin utilizarea statinelor poate rezulta într-o scădere de 10% a mortalității generale și o reducere cu o cincime a evenimentelor CV majore (46,47). Aceasta necesită o gestionare mai bună și o conștientizare crescută pentru îmbunătățirea ratelor de atingere a țintelor lipidice în populațiile cu risc înalt. În studiul nostru, am remarcat o tendință de a prescrie agenți antidiabetici cu protecție cardio-renală mai frecvent pacienților clasificați ca având un risc foarte înalt. Datele noastre au arătat, de asemenea, că 3.9% din întreaga populație a utilizat iSGLT2, 8.1% au utilizat AgR GLP-1, iar 13% au utilizat iDPP-4. Utilizarea limitată a AgR GLP-1 și a iSGLT2 în grupul nostru poate fi datorată politicilor locale specifice din România în 2019. Protocoalele naționale de prescripție specificau în 2019, ca acești agenți inovatori să fie prescriși la valori peste 7% ale HbA1c, existând restricții privind asocierile de medicamente și secvența administrării lor. În studiul nostru, valorile HbA1c au fost sub 7.1% pentru grupul cu risc CV foarte înalt și sub 7% pentru grupurile cu risc înalt și moderat (48).

Autofluorescența Cutanată, Riscul Cardiovascular și Complicațiile Diabetului în Grupul Examinat Implicațiile Autofluorescenței Cutanate în Sfera Cardiovasculară

În studiul nostru, ne-am propus să testăm ipoteza conform căreia nivelurile de AFC ar fi mai mari la indivizii cu DZ2 care se află în categorii de risc CV mai înalte, așa cum este demonstrat de cercetările anterioare privind AFC ca instrument predictiv pentru riscul CV (49–51). Scopul nostru a fost stabilirea unei valori prag pentru arealul demografic în care ne aflăm.

În cohorta noastră, pacienții cu risc CV foarte ridicat au înregistrat cele mai mari măsurători medii ale AFC (2.61 UA vs. 2.22 UA vs. 2.44 UA; $p=0.003$), confirmând legătura dintre nivelurile crescute de AFC și riscul CV înalt. Acest aspect este în concordanță cu studiile anterioare care sugerează că AFC, reflectând PFGA, contribuie la progresia bolilor CV la persoanele cu DZ2 (52). Specific, o măsurătoare a AFC peste 2.35 UA în grupul nostru cu risc înalt a prezis riscul CV cu o sensibilitate de 68% și o specificitate de 56% ($AUC=0.634$; CI 95% între 0.560-0.709; $p=0.001$). Studiile au arătat că utilizarea AFC poate identifica pacienții care necesită intervenții specifice pentru a reduce riscul CV. Monitorizarea pe parcursul a 4.5 ani a relevat că pacienții cu evenimente CV preexistente prezentau niveluri AFC mai ridicate, corelate cu o speranță de viață redusă fără noi evenimente CV și supraviețuire scăzută fără complicații. Aceste rezultate, statistic semnificative și după ajustarea pentru factorii de risc convenționali, subliniază eficacitatea AFC în detectarea timpurie a pacienților vulnerabili (53). Studiul Rotterdam a demonstrat corelații puternice între afectarea CV subclinică și valorile AFC, în special la persoanele cu DZ (54). Alkhami et al. au raportat că pacienții cu niveluri de AFC peste valoarea mediană pentru cohorta lor au avut o rată mai mare de revascularizării, chiar și după ajustarea pentru alți factori de risc, sugerând că AFC ar putea fi utilizat pentru a îmbunătăți procesele de screening și evaluare a riscului pentru pacienții cu DZ2, conducând potențial la intervenții salvatoare de viață (55). În Lifelines Cohort Study, care a inclus 2349 de persoane cu DZ2, autorii au examinat valoarea predictivă a AFC pentru BCV și mortalitate. Persoanele recent diagnosticate cu DZ2 au avut valori ale AFC mai scăzute decât cele cu un diagnostic de lungă durată, sugerând că expunerea pe termen lung la hiperglicemie crește nivelul de PFGA și în consecință generează valori mai ridicate ale AFC la cazurile cu o durată a DZ mai mare. Pe parcursul celor 3.7 ani de urmărire, nivelul mai ridicat de AFC a fost asociat semnificativ cu un risc de aproape trei ori mai mare de BCV sau deces (56). Acest aspect subliniază importanța AFC ca predictor independent pentru evenimentele CV și mortalitate la pacienții cu DZ2, subliniind valoarea sa în monitorizarea și gestionarea eficientă a acestor riscuri.

Modelele de regresie logistică în studiul nostru arată o relație puternică între nivelurile ridicate de AFC și categoria de risc CV foarte înalt, în special după ajustarea pentru vârstă, gen și nivelul HbA1c, în concordanță cu cercetările anterioare, demonstrând valoarea AFC ca marker de risc CV la persoanele cu DZ2 (52). Vârsta înaintată a fost un predictor semnificativ, persoanele de peste 60 de ani fiind mai susceptibile să prezinte niveluri mai ridicate de AFC și să se afle în categoria de risc CV foarte înalt ($OR=1.072$, $p<0.05$). De asemenea, genul joacă un rol, femeile fiind mai susceptibile să aibă niveluri ridicate de AFC, potențial din cauza factorilor biologici sau comportamentali care ar putea influența diferit riscul CV pentru bărbați și femei. În plus controlul glicemic precar poate contribui semnificativ la creșterea riscului CV. AFC poate identifica eficient pacienții cu DZ2

cu risc înalt pentru evenimente CV, susținând personalizarea intervențiilor în vederea prevenției. Sunt necesare studii suplimentare pentru a investiga diferențele de gen în nivelurile de AFC și abordarea clinică adecvată a acestora.

AFC și complicațiile diabetului, scorurile de risc NEPHRO și CAN

În analizele inițiale, nivelurile de AFC au fost semnificativ corelate cu BCR, dar această asocieră nu s-a menținut în modelele multivariate care controlau alte variabile, arătând că nu există o legătură independentă între BCR și AFC în populația studiată. Cu toate acestea, au fost observate asocieri semnificative cu PNDSD (pozitiv), eGFR (negativ) și microalbuminuria (pozitiv), ceea ce sugerează că AFC rămâne un marker valoros pentru evaluarea funcției renale (prin legăturile cu eGFR și microalbuminuria) și a riscului de neuropatie (PNDSD). Insulina și AgR GLP-1 s-au corelat pozitiv cu nivelurile de AFC, posibil ca urmare a prescrierii lor în stadii mai avansate ale evoluției DZ, după o perioadă îndelungată de control glicemic inefficient, rezultând în consecință niveluri mai ridicate de AFC. Contrar, alte antidiabetice precum metformin, iSGLT2 și iDPP4 nu au arătat o asocieră semnificativă.

Potențialul AFC ca instrument non-invaziv pentru screeningul complicațiilor microvasculare a fost explorat în meta-analiza lui Hosseini et al., care a evidențiat eficacitatea AFC în predicția complicațiilor micro- și macrovasculare în DZ, în ciuda variațiilor existente între studii (57). Alte studii au demonstrat utilitatea AFC în identificarea diferitelor subtipuri de PNDSD, având o specificitate variind de la moderată la scăzută și sugerând asocieră AFC cu alte teste pentru a crește acuratețea diagnosticului. În plus, autorii au propus o valoare prag a AFC de ≥ 2.95 în predicția PNDSD, mai ridicată decât scorul mediu al AFC de 2.6 ± 0.5 al cohortei noastre, indicând faptul că atât nivelul cât și pragul de screening al AFC poate varia în funcție de demografia pacienților și durata bolii (58). Un studiu realizat de Borderie et al. a analizat pacienți internați cu DZ2 între 2009 și 2017 și a raportat o asocieră semnificativă între nivelurile mai ridicate de AFC și dezvoltarea ulcerărilor la nivelul membrelor inferioare cauzate de DZ. AFC a demonstrat potențialul său ca predictor non-invaziv al riscului de ulcerăție la pacienții cu DZ2 (prag de 2.65 AU), chiar și după ajustarea pentru alți factori de risc și complicații (59). Comparativ, pacienții cu DZ2 din studiul nostru au avut un control glicemic mai bun, mai puține complicații cronice ale DZ și o vârstă mai tânără. Diferențele dintre cele două studii sugerează că populația inclusă în analiza noastră s-ar putea regăsi într-un stadiu mai timpuriu al progresiei DZ, ceea ce ar putea influența rezultatele și aplicabilitatea acestora în alte populații.

Nu am găsit o corelație semnificativă între nivelurile de AFC și RD în studiul nostru, posibil datorită prevalenței scăzute a RD și controlului metabolic satisfăcător în cohorta noastră ($HbA1c=7.1\%$). Cu toate acestea, alte studii au demonstrat în mod constant o

corelație între nivelurile ridicate de PFGA și RD, iar AFC a fost validat ca un predictor independent al RD proliferative. Deși nu are potențialul de a substitui examinarea fundului de ochi, AFC ar putea fi un instrument inițial de screening valoros pentru RD, în special în contexte cu resurse limitate (60–67).

Progresia BRC în condiții de hiperglicemie prelungită este strâns asociată cu nivelul PFGA (68). Studiul nostru a identificat o corelație semnificativă între nivelurile crescute ale AFC și scăderea eGFR, precum și creșterea microalbuminuriei. Acest aspect sugerează că AFC ar putea servi ca un indicator precoce al deteriorării renale la pacienții cu DZ. Încorporarea monitorizării AFC în evaluările standard ale funcției renale poate oferi o perspectivă aprofundată asupra stării acestora, facilitând detectarea și gestionarea timpurie a BRC la pacienții cu DZ2 și fundamentarea superioară a deciziilor terapeutice. AFC predicționează independent insuficiența renală și macroangiopatia la pacienții cu DZ2 (69). Un alt studiu a raportat rolul prognostic al AFC privind riscul de boală renală în stadiu terminal și declinul semnificativ al eGFR pe o perioadă de 1.8 ani, cu aproximativ 38.7% din efectul său fiind independent de markerii tradiționali precum eGFR și RAC conform lui Jin et al. (70).

În studiul nostru, analiza de regresie liniară multiplă a relevat că vârsta și HbA1c afectează semnificativ AFC, explicând 12.1% din variabilitatea sa; fiecare an adițional de vârstă și fiecare creștere procentuală în HbA1c cresc AFC cu 0.02 și, respectiv, 0.05 unități. Vârsta și genul explică 33% din variabilitatea scorului NEPHRO, scăzând cu aproximativ 1.07 unități pe an. Scorul CAN, afectat de gen, vârstă, durata DZ și IMC, contabilizează 38.6% din variabilitatea riscului CV, cu fiecare unitate IMC crescând scorul CAN cu aproape 1 unitate. Aceste perspective pot sprijini individualizarea strategiilor de management pentru pacienții cu DZ, bazate pe profilul specific de risc.

În lotul evaluat, am observat o corelație semnificativă între scorul CAN și AFC, indicând o legătură potențială între nivelurile mai ridicate de AFC și riscul de NAC, în concordanță cu descoperirile lui Papachristou et al. (71). Aceștia au identificat niveluri mai ridicate de PFGA la subiecții cu DZ2 cu NAC, diagnosticată folosind teste de reflexe CV, cu nivelurile PFGA crescând în corelație cu modificările decelate la aceste teste. Această abordare, deși diferită de a noastră, subliniază oportunitatea unor cercetări suplimentare și demonstrează cum diverse instrumente de diagnostic pot reflecta impactul PFGA asupra disfuncției autonome în DZ.

Puncte Forte și Limitări:

Deși oferă o evaluare amplă, acest studiu a fost realizat într-un singur centru, ceea ce ar putea limita aplicabilitatea rezultatelor sale pentru populații mai largi. Fiind o analiză transversală, oferă o imagine de ansamblu asupra unui moment specific, limitând

capacitatea de a deduce secvențe temporale sau de cauzalitate din asocierile observate. Cu toate acestea, a reușit să reflecte eficient starea actuală a unui subset reprezentativ de pacienți români cu DZ2, având o cohortă de 885 de pacienți, aspect ce reprezintă un punct forte major, amplificând puterea statistică și permițând o caracterizare detaliată a grupului. Această cohortă a oferit perspective valoroase asupra încadrării în categoriile de risc CV, complicațiilor legate de DZ, prescripțiilor de medicație specifică și relației lor cu nivelurile de AFC. Important, nivelul de atingere al obiectivelor în ceea ce privește țintele de tratament pentru TA, HbA1c și LDL-C furnizează informații valoroase și are potențialul de a ghida direcțiile adecvate pentru intervențiile în vederea optimizării îngrijirii persoanelor cu DZ2 din România.

Pentru a evalua acumularea de PFGA, am utilizat AFC, metodă care înregistrează o serie de limitări. Dispozitivele care utilizează autofluorescența pot omite PFGA nefluorescenți și pot fi influențate de substanțe cu fluorescență naturală, afectând potențial rezultatele. Factori precum pigmentația pielii, utilizarea de produse cosmetice și variațiile fluxului sanguin pot compromite acuratețea AFC. În ciuda acestor limitări, AFC rămâne un instrument valoros, non-invaziv, reproductibil și cost-eficient în cercetare. Cu toate acestea, raportarea deficitară a împiedicat o documentare completă a factorilor de risc, cum ar fi fumatul, care ar trebui inclus în cercetările viitoare pentru a evalua mai precis acuratețea predictivă a AFC pentru complicațiile CV.

Noutăți și direcții viitoare:

Acesta este primul studiu care stabilește o valoare prag a AFC corelată cu riscul CV și complicațiile DZ pentru pacienții români cu DZ2, în contextul absenței unor praguri demografice specifice, așa cum a subliniat Stirban et al. (72). De asemenea, este primul studiu care descrie legătura între AFC și scorul de risc CAN utilizând dispozitivul Sudoscan, important în contextul în care doar un alt studiu a demonstrat o corelație similară, deși prin metode diferite. Cercetarea noastră își propune să extindă evaluarea pe plan longitudinal și să includă mai mulți participanți pentru a valida în continuare utilitatea AFC în estimarea riscului de BCV și gestionarea complicațiilor în acest cadru demografic. Natura non-invazivă și accesibilă a AFC deține un potențial semnificativ în identificarea pacienților cu risc cardiovascular foarte înalt și de a optimiza strategiile de tratament. Direcțiile viitoare includ urmărirea longitudinală a acestei cohorte pentru a monitoriza complicațiile micro- and macrovasculare și a evalua scorurile CAN și NEPHRO în timp. Aceste aspecte vor permite intervenții ținute adaptate populației românești cu DZ2, îmbunătățind astfel identificarea particularităților populaționale și managementul bolii.

CONCLUZII

- Majoritatea grupului de studiu (93%) a fost clasificată ca având un risc CV foarte înalt, conturând astfel necesitatea dezvoltării unor strategii de gestionare a riscului individualizate, în special pentru femei și persoane în vârstă.
- Cele mai înalte valori medii ale AFC au fost identificate la pacienții cu risc CV foarte înalt, indicând utilizarea sa ca instrument predictiv pentru riscul CV. O valoare AFC peste 2.35 a prezis încadrarea în cea mai înaltă clasă de risc, stabilind o valoare prag specifică pentru arealul nostru demografic.
- Scenariile din practica clinică curentă evidențiază provocări în atingerea țintelor de tratament, în special pentru nivelurile lipidilor. Doar 5% dintre pacienții din categoria de risc CV foarte înalt au atins țintele LDL-C, în contrast puternic cu ratele mai înalte de atingere a acestora pentru HbA1c (50.4%) și TA (27.5%) în aceeași categorie de risc.
- De asemenea, există o nevoie substanțială de a îmbunătăți utilizarea tratamentelor pentru DZ care oferă beneficii cardio-renale suplimentare, în special la pacienții cu risc CV înalt sau foarte înalt. Utilizarea claselor mai noi de medicamente antidiabetice, cum ar fi iSGLT2 (3.9%) și Ag R GLP-1 (8.1%), a fost remarcabil de redusă.
- În cohorta analizată, prevalența obezității a fost de 64.6%, mai ridicată la femei și pacienții peste 65 de ani și a fost legată de durate mai lungi de DZ2.
- În ciuda unei prevalențe înalte (70%) de PNDSD în cohortă, majoritatea pacienților (96%) au prezentat o funcție sudomotorie normală, cu valori ESC la nivelul membrelor inferioare peste 60 μ S. Cu toate acestea, nu au fost observate asocieri semnificative între nivelurile ESC și polineuropatia diagnosticată prin metode clinice în cohorta noastră.
- Asocierile semnificative între nivelurile de AFS și PNDSD, precum și eGFR și microalbuminurie, subliniază potențialul AFC ca instrument predictiv non-invaziv pentru monitorizarea neuropatiei și sănătății renale la pacienții cu DZ.