**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA**

**IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616.379-008.64: 616.839: 616.12 (043.2)

**RIZOV CRISTINA**

# CARACTERISTICILE CLINICE ŞI PARACLINICE ALE NEUROPATIEI AUTONOME CARDIACE ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 1

**321.02-ENDOCRINOLOGIE**

Autoreferatul tezei de doctor în ştiinţe medicale

**CHIŞINĂU 2017**

Teza a fost elaborată în cadrul Catedrei de endocrinologie a IP Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu” din Republica Moldova.

**Conducător ştiinţific:** **Vudu Lorina,** doctor în ştiinţe medicale, conferenţiar universitar
**Consultant ştiinţific:** **Revenco Valeriu,** doctor habilitat în ştiinţe medicale, profesor universitar

**Referenţi oficiali:** **Roman Gabriela,** doctor în ştiinţe medicale, profesor universitar, UMF „Iuliu Haţieganu” Cluj-Napoca, România
**Grib Liviu,** doctor habilitat în ştiinţe medicale, conferenţiar universitar, USMF „N. Testemiţanu”

**Componenţa Consiliului Ştiinţific specializat:**

**Dumbrava Vlada-Tatiana, preşedinte,** doctor habilitat în ştiinţe medicale, profesor universitar
**Caradja Gheorghe, secretar,** doctor în ştiinţe medicale, conferenţiar universitar
**Anestiadi Zinaida,** doctor habilitat în ştiinţe medicale, profesor universitar
**Zota Larisa,** doctor în ştiinţe medicale, conferenţiar universitar
**Botnaru Victor,** doctor habilitat în ştiinţe medicale, profesor universitar
**Ivanov Victoria,** doctor habilitat în ştiinţe medicale, profesor cercetător
**David Lilia,** doctor habilitat în ştiinţe medicale, conferenţiar cercetător

Susţinerea va avea loc la data de 26 aprilie 2017 orele $14^{00}$ în Şedinţa Consiliului Ştiinţific specializat D 50.321.02-01 din cadrul IP Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu” din Republica Moldova (bd. Ştefan cel Mare şi Sfânt nr.165, Chişinău, MD-2004).

Teza de doctor şi autoreferatul pot fi consultate la biblioteca IP Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu” şi la pagina web a C.N.A.A. (www.cnaa.md).
Autoreferatul a fost expediat la 23 martie 2017.

**Secretar ştiinţific**
**al Consiliului ştiinţific specializat,** **Caradja Gheorghe**
dr. şt. med., conferenţiar cercetător

**Conducător ştiinţific,** **Vudu Lorina**
dr. şt. med., conferenţiar universitar

**Consultant ştiinţific,** **Revenco Valeriu**
dr. hab. şt. med., profesor universitar

**Autor** **Rizov Cristina**

© Rizov Cristina, 2017

## REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

**Actualitatea şi importanţa temei.** Numărul pacienţilor cu diabet zaharat (DZ) este în continuă creştere, afectând 415 milioane de oameni din întreaga lume şi reprezentând a cincea cauză de deces la nivel mondial [1]. La fiecare şase secunde o persoană decedează de DZ. În 2015 mortalitatea în Republica Moldova a constituit 3659 de persoane [2]. Diabetul zaharat este asociat cu un număr mare de complicaţii cronice al căror rezultat final este reducerea duratei, calităţii vieţii şi mortalitatea prematură [3]. O complicaţie foarte frecventă a DZ, ce afectează peste 50% dintre pacienţi este neuropatia diabetică. Una dintre cele mai importante forme ale neuropatiei diabetice, din cauza evoluţiei diferite şi a impactului său asupra calităţii vieţii, este neuropatia autonomă cardiacă (NAC), o complicaţie cronică a diabetului zaharat, adesea trecută cu vederea, dar care are un impact major asupra patologiei cardiovasculare, morbidităţii şi mortalităţii pacienţilor cu DZ [4]. Prevalenţa NAC poate creşte până la 90% la pacienţii cu DZ tip 1 şi până la 73% la pacienţii cu DZ tip 2 [5]. Conform studiilor longitudinale disponibile, NAC este diagnosticată la aproximativ 7% dintre pacienţii cu diabet zaharat la momentul diagnosticului primar şi riscul de a dezvolta NAC creşte anual cu 6% în DZ tip 2 şi cu 2% în DZ tip 1 [6, 7].

**Descrierea situaţiei în domeniul de cercetare şi identificarea problemelor de cercetare.** Patogenia exactă a NAC rămâne neelucidată datorită complexităţii şi marii variabilităţi a mecanismelor patogenice implicate. Majoritatea mecanismelor patogenice propuse se bazează pe modelul somatic, şi nu pe cel al neuropatiei autonome [8]. NAC poate afecta activităţile de zi cu zi ale persoanelor cu DZ, calitatea vieţii lor şi pune în pericol viaţa pacientului. Simptomele clinice ale disfuncţiei autonome pot să nu apară încă mult timp de la debutul DZ. Cu toate acestea, stadiul NAC subclinic, manifestat prin modificările variabilităţii ritmului cardiac, poate fi depistat după 2 ani de la diagnosticarea DZ tip 1 [9].

Infarctele miocardice nedureroase, ischemia miocardică silenţioasă (IMS), moartea subită şi creşterea mortalităţii sunt considerate consecinţe ale NAC. Aritmiile sunt complicaţia cea mai frecventă a neuropatiei autonome cardiace [10]. Reducerea aprecierii durerii ischemice poate împiedica diagnosticarea la timp a ischemiei miocardului sau infarctului miocardic [11]. S-a demonstrat asocierea NAC cu un risc de mortalitate crescut la pacienţii cu infarct miocardic (IM), sugerând necesitatea screeningului pentru NAC la pacienţii diabetici care au suportat un IM [12]. De asemenea, NAC se asociază cu un risc mai mare de moarte subită, având o rată de 30-50%, iar cauza fiind stopul cardiac şi aritmiile cauzate de dezechilibrul dintre funcţia autonomă simpatică şi parasimpatică şi denervarea cardiacă simpatică [13]. A fost demonstrată o rată a mortalităţii după 5 ani de la depistarea NAC egală cu 53% la pacienţii cu neuropatie autonomă diabetică şi variaţia frecvenţei cardiace (apreciată cu ajutorul testelor funcţiei vegetative cardiace), comparativ

cu 15% la pacienții diabetici fără disfuncție autonomă [12]. Mecanismul prin care NAC conduce la creşterea mortalității nu este elucidat, dar este evident că alterarea echilibrului autonom joacă un rol esențial. Actualmente sunt cunoscute date controversate despre factorii de risc şi, îndeosebi, clinico-evolutivi în neuropatia autonomă cardiacă. De asemenea, nu este întru totul elucidat rolul stresului oxidativ în modificările metabolice ale neuropatiei autonome cardiace.

Aprofundarea cunoştințelor despre patogenia şi rolul neuropatiei autonome cardiace în patologia cardiovasculară ne oferă posibilitatea obținerii unor noi realizări în conduita terapeutică, care va reduce riscul cardiovascular la pacienții diabetici. Toate cele relatate ne-au determinat de a realiza un studiu care să se fundamenteze pe investigarea ştiințifică complexă a neuropatiei autonome cardiace la pacienții cu diabet zaharat tip 1.

Astfel, **scopul propus al cercetării** este estimarea factorilor de risc şi evaluarea particularităților clinice şi paraclinice ale neuropatiei autonome cardiace în diabetul zaharat tip 1.

Pentru realizarea scopului propus în cercetarea dată ne-am fixat următoarele obiective:

1. Evaluarea particularităților clinice ale neuropatiei autonome cardiace.
2. Identificarea factorilor de risc şi predictorilor clinico-evolutivi ai neuropatiei autonome cardiace.
3. Estimarea impactului neuropatiei autonome cardiace asupra parametrilor variabilității ritmului cardiac.
4. Elucidarea relației dintre parametrii metabolici şi markerul stresului oxidativ (15-Isoprostan $F_{2t}$) în neuropatia autonomă cardiacă.
5. Examinarea modificărilor funcționale ale ventriculului stâng în neuropatia autonomă cardiacă.

**Metodologia cercetării ştiințifice.** În studiu au fost analizate rezultatele cercetării prin prismă teoretico-ştiințifică, în conformitate cu scopul şi obiectivele propuse. În vederea sarcinilor trasate, cercetarea a presupus efectuarea unui studiu de cohortă pe parcursul anilor 2013-2016. Metodele de investigare s-au bazat pe tehnici moderne: chestionare, examinare clinică, investigații paraclinice şi cercetări speciale (imagistice, teste ale funcției vegetative cardiace), dar şi pe metode de investigare specială 15-Isoprostan $F_{2t}$, NT-proBNP (ELISA). Analiza datelor a fost realizată prin funcțiile şi modulele programelor Microsoft Excel şi SPSS Statistics pentru Windows, versiunea 19, prin diferite metode de apreciere a veridicității.

**Noutatea şi originalitatea ştiințifică.** În premieră s-au efectuat cercetări ştiințifice orientate spre determinarea particularităților clinice în funcție de severitatea neuropatiei autonome cardiace în diabetul zaharat tip 1. În studiul dat s-a efectuat o analiză amplă şi s-au apreciat factorii de risc şi predictorii clinici care influențează

apariția și severitatea neuropatiei autonome cardiace la pacienții cu diabet zaharat tip 1, iar în temeiul acestora s-au elaborat metode de prognosticare a apariției și de apreciere a severității neuropatiei autonome cardiace. În premieră pentru Republica Moldova s-a efectuat o analiză amplă ce a permis identificarea rolului stresului oxidativ în neuropatia autonomă cardiacă și în complicațiile cronice microvasculare ale diabetului zaharat tip 1. Au fost analizate metodele de diagnostic ale neuropatiei autonome cardiace și în baza lor s-au elaborat recomandări de screening și diagnostic precoce ale neuropatiei autonome cardiace.

**Problema științifică soluționată în teză** constă în elucidarea aspectelor clinico-paraclinice, evaluarea eficacității metodelor de diagnostic ale neuropatiei autonome cardiace, fapt ce a contribuit la diagnosticarea sa precoce în scopul îmbunătățirii calității vieții persoanelor cu DZ tip 1 și NAC. Evaluarea factorilor de risc și a predictorilor clinici ai NAC a argumentat necesitatea ameliorării controlului glicemic, optimizării stilului de viață și intervenției asupra factorilor de risc cardiovascular.

**Importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării.** Studiul efectuat a elucidat particularitățile manifestărilor clinice ale neuropatiei autonome cardiace și a confirmat lipsa manifestărilor clinice specifice în debutul neuropatiei autonome cardiace la pacienții cu diabet zaharat tip 1. Reieșind din scopul stabilit în studiu, au fost identificați factorii care favorizează apariția neuropatiei autonome cardiace și anume tabagismul, cetoacidozele severe cu o frecvență mai mare de o dată/an, hipoglicemiile cu frecvență mai mare de o dată/lună, tensiunea arterială sistolică și diastolică crescută și nivelul HbA1c. Reducerea acestor factori ar putea întârzia apariția și progresarea neuropatiei autonome cardiace. Prin utilizarea analizei discriminante s-au evidențiat factorii predispozanți pentru apariția neuropatiei autonome cardiace (creșterea duratei diabetului zaharat, prezența cetoacidozelor în anamneză și progresarea nefropatiei diabetice) și factori predispozanți pentru severitatea neuropatiei autonome cardiace (retinopatia și nefropatia diabetică, scăderea acuității vizuale, prezența dispneei de efort, transpirațiilor, iritabilității, hipotensiunii ortostatice și cefaleei). În baza rezultatelor analizei discriminante au fost elaborate două scoruri de prognosticare a riscului apariției și severității neuropatiei autonome cardiace, bazate pe o formulă de calcul matematică, care pot fi utilizate în activitatea medicilor practicieni la diferite etape de asistență medicală în calitate de screening al prezenței și severității neuropatiei autonome cardiace. Monitorizarea Holter-ECG 24 de ore a fost apreciată cea mai sensibilă metodă, care permite diagnosticarea NAC în stadiile subclinice. La pacienții cu neuropatie autonomă cardiacă evaluarea NT-proBNP permite depistarea precoce a grupelor de risc pentru apariția insuficienței cardiace. Rezultatele studiului au argumentat necesitatea implementării în practică sub formă de recomandări practice a evaluării neuropatiei autonome cardiace la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și necesitatea măsurilor profilactice la diferite etape de asistență medicală. Acestea din urmă având

drept scop diagnosticarea precoce a neuropatiei autonome cardiace, monitorizarea complicațiilor sale și aplicarea măsurilor atât profilactice, cât și terapeutice.

**Principalele rezultate științifice înaintate spre susținere.**

- Datele studiului au demonstrat că analiza manifestărilor clinice, caracteristice pentru neuropatia autonomă cardiacă în lotul de cercetare, a apreciat prezența palpitațiilor cardiace la 68,5% dintre persoane, scăderea toleranței la efort la 57,5% din cazuri, urmată de hipotensiunea ortostatică în 23,7% din cazuri.
- Nivelul majorat de HbA1c, colesterol total, microalbuminurie și durata intervalului QTd cresc riscul pentru apariția neuropatiei autonome cardiace.
- Factorii de risc responsabili de apariția neuropatiei autonome cardiace sunt tabagismul, hipoglicemiile cu o frecvență mai mare decât o dată/lună, cetoacidozele severe cu o frecvență mai mare decât o dată/an, TA sistolică > 120 mmHg, TA diastolică > 80 mmHg și HbA1c > 7,5%.
- Rezultatele cercetării au notat valori ale NB-proBNP mai mari în lotul cu neuropatia autonomă cardiacă în comparație cu cele din lotul martor (respectiv 110,4±20,2 ng/l și 60,3±5,8 ng/l, $p<0,05$).
- Nivelul 15-Isoprostan $F_{2t}$ crește triplu în neuropatia autonomă cardiacă, având un spor maxim de 120% în retinopatia diabetică și 118% în neuropatia diabetică periferică.

**Implementarea rezultatelor științifice.** Rezultatele studiului au fost aplicate în procesul didactic la Catedra de endocrinologie a USMF „Nicolae Testemițanu", au fost implementate în activitatea practică a Secției de endocrinologie a Spitalului Clinic Republican și Secției consultative a Centrului Republican de Diagnosticare Medicală. Au fost obținute și implementate în practică două brevete de invenții (Nr. 1046 (Metodă de prognosticare a riscului apariției neuropatiei autonome cardiovasculare în diabetul zaharat tip 1) și Nr. 1021 (Metodă de apreciere a riscului de neuropatie autonomă cardiovasculară severă în diabetul zaharat tip 1)).

**Aprobarea rezultatelor științifice.** Rezultatele cercetării au fost raportate la 11 foruri naționale și internaționale.

Congrese naționale: Congresul Internațional al Studenților și Tinerilor Medici Cercetători „MedEspera-2014", ediția a V-a, Chișinău, Moldova; Conferința științifică aniversară a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților, Chișinău 2015, Moldova; Expoziția Internațională Specializată Infoinvent 2015, Chișinău, Moldova; Ședința Societății Medicilor Endocrinologi din Republica Moldova, Chișinău 2016, Moldova; Simpozionul științifico-practic anual „Lecturi AGEPI", ediția a XVIII-a, Chișinău 2016, Moldova.

Congrese internaționale: The 1st Central European Symposium of Young

Endocrinologists Wroclaw 2013, Poland; Al 41-lea Congres Național al Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Sibiu 2015, România; Conferința Internațională Managementul Interdisciplinar al Diabetului Zaharat și Complicațiilor Sale, INTERDIAB 2016, Bucureşti 2016, România; OMI-Salzburg Medical Seminars „Diabetes", Salzburg 2016, Austria; 18th European Congress of Endocrinology, Munich 2016, Germany; A XV-a ediție a Salonului Internațional al Cercetării, Inovării și Inventicii PRO INVENT, Cluj-Napoca 2017, România.

Rezultatele tezei au fost discutate, aprobate și recomandate spre susținere la ședința Catedrei de endocrinologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova (procesul-verbal nr. 3 din 4.11.16) și la Seminarul științific de profil (procesul-verbal nr. 2 din 14.11.16).

**Publicații la tema tezei.** La subiectul tezei au fost publicate 11 lucrări științifice, inclusiv 2 publicații fără coautori și 5 publicații în reviste științifice internaționale.

**Cuvinte-cheie:** neuropatia autonomă cardiacă, diabet zaharat tip 1, factori de risc, stresul oxidativ, disfuncția sistolică.

**Sumarul compartimentelor tezei.** Teza este scrisă în limba română cu titlu de manuscris. Este expusă pe 139 de pagini de text electronic și se compartimentează în: introducere, revista literaturii, materialul și metodele de cercetare, 2 capitole explorative, la care se adaugă sinteza rezultatelor obținute, concluzii, recomandări practice, indicele bibliografic citează 177 de surse literare. Lucrarea este ilustrată cu 32 de tabele, 16 figuri și 3 anexe.

# CONȚINUTUL TEZEI

## 1. CONCEPTE CONTEMPORANE DESPRE NEUROPATIA AUTONOMĂ CARDIACĂ

Capitolul dat este dedicat revistei literaturii. Este structurat din 6 subcapitole, care conțin analiza publicațiilor actuale la tema tezei sub aspectul epidemiologiei, factorilor de risc, aspectelor etiopatogenice, manifestărilor clinice, diagnosticului, consecințelor şi complicațiilor neuropatiei autonome cardiace.

## 2. MATERIALE ŞI METODE DE CERCETARE

**2.1. Caracteristica generală a materialului de observație clinică.** În acest capitol sunt descrise detaliat metodologia, materialele şi metodele de studiu utilizate în cadrul cercetării. Sunt redate atât formula de calcul a eşantionului, cât şi designul studiului. Studiul s-a desfăşurat în baza IMSP Spitalul Clinic Republican, mun. Chişinău (USMF „Nicolae Testemițanu", Catedra de endocrinologie) în perioada anilor 2013 – 2016.

Volumul eşantionului a fost apreciat prin aplicarea formulei respective:

$$n = \frac{1}{(1-0{,}1)} \times \frac{2(1{,}96+1{,}28)^2\, 0{,}565x0{,}435}{(0{,}43-0{,}70)^2} = 79 \quad n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_\alpha+Z_\beta)^2\, x\mathrm{P}(1-P)}{(P_0-P_1)^2}$$

Astfel, în studiu au fost incluşi 160 de pacienți cu DZ tip 1, divizați în două loturi (în baza testelor funcției vegetative cardiace): lotul de cercetare $L_1$ a inclus 80 de pacienți cu DZ tip 1 complicat cu NAC şi lotul de control $L_0$ a inclus 80 de pacienți cu DZ tip 1 fără NAC. Criteriile de includere în studiu: pacienții cu DZ tip 1 confirmat, cu durata >1 an; vârsta >18 ani. Criteriile de excludere din studiu: anemie severă; insuficiență poliorganică (hepatică, renală, cardiacă) severă; alte patologii endocrine (feocromocitom, hipopituitarism, boala Addison); patologie cardiacă congenitală; sarcina, lactația; dezacordul pacienților. După scorul total de severitate a NAC (apreciat în baza testelor funcției vegetative cardiace), pacienții din primul lot (pacienții cu NAC) au fost divizați în 3 subgrupuri corespunzător: 1) pacienți cu NAC uşoară; 2) pacienți cu NAC moderată; 3) pacienți cu NAC severă.

**2.2. Metode generale şi speciale de examinare ale pacienților investigați.** Pacienții selectați şi incluşi în loturile de studiu au fost evaluați conform unui program de examinare clinică complexă:

1. Metode clinice: anchetarea; antropometria; TA, FCC; indice Kerdo.
2. Analize de laborator: glicemia a jeun (GAJ), glicemia postprandială (GPP), HbA1c, colesterol total (CT), HDL-colesterol, LDL-colesterol, trigliceride (TG), microalbuminuria, NT-proBNP, 15-Isoprostan $F_{2t}$, TSH, Anti-TPO.

3. Metode instrumentale: ECG 12 derivații; ecocardiografia, teste ale funcției vegetative cardiace, monitorizarea Holter-ECG 24 de ore.
4. Screeningul complicațiilor cronice: scorul Toronto pentru aprecierea polineuropatiei periferice, examen oftalmoscopic, consultația medicului nefrolog.

**2.3. Metodele de evaluare statistică utilizate.** Datele obținute au fost introduse în tabele de codificare, conform unui protocol elaborat şi aprobat, ce presupune date personale despre starea generală a pacientului, investigațiile clinice şi paraclinice. Datele au fost prelucrate computerizat, prin metode de analiză variațională, corelațională şi discriminantă. Procesarea statistică a rezultatelor a fost realizată prin tehnici electronice utilizând programele Microsoft Excel şi SPSS Statistics 19.

## 3. PARTICULARITĂȚILE CLINICE ALE NEUROPATIEI AUTONOME CARDIACE ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 1

### 3.1. Factorii de risc ai neuropatiei autonome cardiace

În studiu am constatat că după sex, din totalul de 160 de pacienți, NAC a fost prezentă la 57 (71%) de femei şi 23 (29%) de bărbați, rezultat statistic semnificativ ($p<0,001$). În funcție de gradul de severitate al NAC, în NAC uşoară şi moderată numărul pacienților de sex feminin nu s-a deosebit mult de numărul celor de sex masculin (26% vs 23,3% şi 24,7% vs 23,3%, $p>0,05$), iar în NAC severă, 23,3% la femei vs 6,9% la bărbați ($p<0,05$). Potrivit datelor obținute, prevalența NAC severă a fost mai mare la femei decât la bărbați, însă sexul feminin nu constituie un factor de risc pentru NAC (RR=1,16, 95% CI 0,93-1,45, $p>0,05$). Am continuat cercetarea prin analiza grupelor de vârstă (≤29 de ani; 30-39 de ani; 40-49 de ani; 50-59 de ani şi ≥60 de ani) (Figura 3.1).

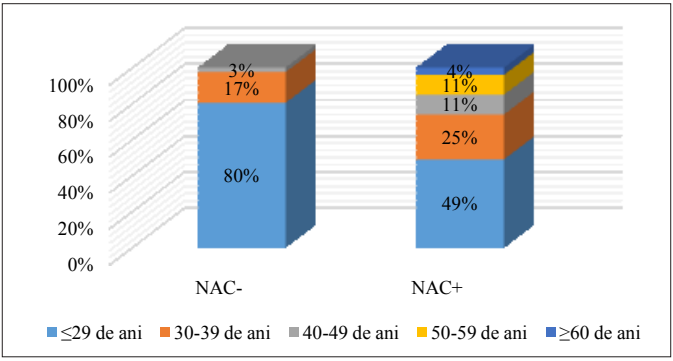


Fig. 3.1. Repartizarea lotului de studiu pe grupe de vârstă (%).

În grupul de control au fost 64 de pacienți cu vârsta până la 29 de ani, 14 pacienți cu vârsta cuprinsă între 30-39 de ani şi 2 pacienți cu vârsta între 40-49 de ani. Grupul cu NAC l-au format 39 de pacienți cu vârsta până la 29 de ani, 20 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 30-39 de ani, câte 9 pacienți cu vârsta între 40-49 de ani şi 50-59 de ani, respectiv, şi 3 pacienți cu vârsta mai mare sau egală cu 60 de ani.

Datele din figură au atestat predominarea pacienților tineri, mai puțin de 29 de ani (64 (80%) de pacienți în lotul de control şi 39 (49%) de pacienți în lotul de cercetare). Vârsta pacienților a arătat o corelație moderat pozitivă cu prezența NAC (r=0,5; p<0,001).

Ulterior, am analizat repartizarea lotului de studiu după durata DZ tip 1: până la 5 ani; 5-10 ani şi mai mult de 10 ani (Figura 3.2).

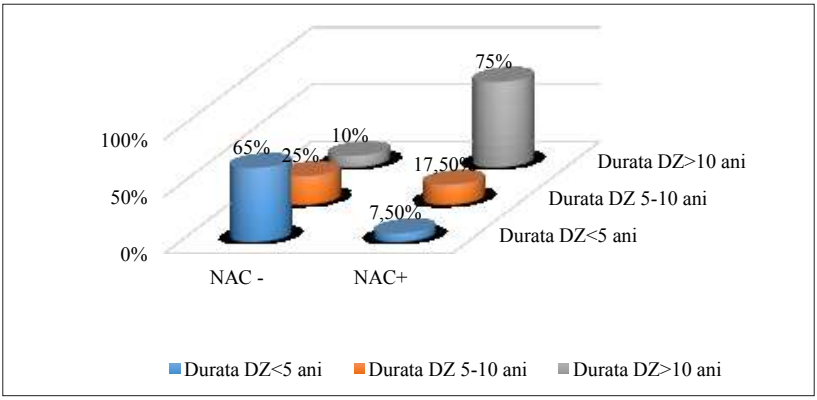


Fig. 3.2. Repartizarea lotului de studiu după durata DZ tip 1.

În lotul pacienților cu NAC durata DZ tip 1 a prevalat în proporție de 75% vs 10% durata DZ mai mare de 10 ani (p<0,001), pe când în lotul pacienților fără NAC, 65% vs 7,5% a constiuit durata DZ mai mică de 5 ani (p<0,001). A fost observată o corelație statistic semnificativă între NAC şi durata DZ tip 1 (r=0,7; p<0,001). Am evaluat prevalența severității NAC în funcție de durata DZ tip 1. Durata DZ tip 1 mai mică de 5 ani au avut: 4 (13,3%) pacienți cu NAC uşoară; 2 (6,9%) pacienți cu NAC moderată şi 0 pacienți cu NAC severă. Durata DZ tip 1 mai mare de 10 ani a fost prezentă la: 10 (33,3%) de pacienți cu NAC uşoară; 20 (68,9%) pacienți cu NAC moderată şi 21 (100%) de pacienți cu NAC severă. Severitatea NAC a corelat cu durata DZ tip 1 (r=0,5; p<0,001).

Am fost motivați să urmărim existența corelației dintre tabagism şi NAC în lotul de studiu. În timpul anchetării pacienților s-a atras atenția asupra statutului de fumător/exfumător, duratei tabagismului şi cantității de țigări fumate/zi. Astfel, în lotul de studiu au fost 31 (19,4%) de pacienți fumători activi şi 20 (12,5%) de pacienți exfumători, dintre care numărul fumătorilor şi exfumătorilor cu NAC a

constituit 25 (31,2%) de persoane şi 8 (6,7%) persoane, respectiv. Potrivit datelor obţinute, numărul fumătorilor este crescut în lotul cu NAC: 23,8% în NAC severă, 31% în NAC moderată şi 36,7% în NAC uşoară vs 7,5% pacienţi fără NAC, cu diferenţe statistic concludente ($p<0,05$), iar tabagismul prezintă un factor de risc pentru NAC (RR=4,2, 95% CI 1,8-9,6, $p<0,05$).

Alterarea controlului autonom cardiovascular de hipoglicemie ne-a sugerat sa analizăm legătura dintre NAC şi frecvenţa hipoglicemiilor (Figura 3.3). Frecvenţa hipoglicemiilor (în fiecare zi, mai mult de 2-3 ori/săptămână, o dată/săptămână, o dată/lună şi o dată/an) atât uşoare, cât şi severe, confirmate prin testarea glicemică, a fost evaluată din chestionare.

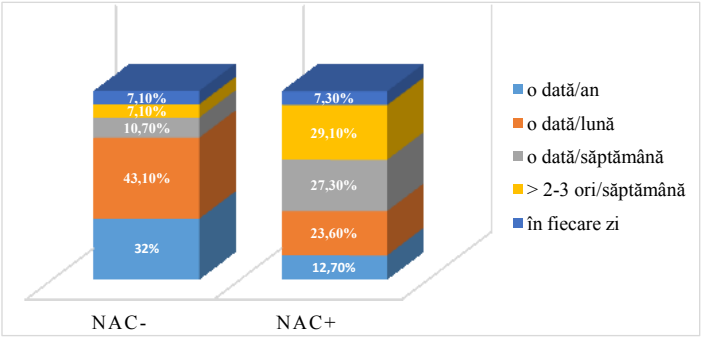


Fig. 3.3. Frecvenţa hipoglicemiilor în lotul de studiu.

În lotul general – 31 (19,3%) de persoane au făcut hipoglicemie o dată/an, 48 (30,1%) de persoane – o dată/lună, câte 35 (21,7%) de persoane au manifestat hipoglicemii o dată şi >2-3 ori/săptămână şi doar 11 (7,2%) persoane cu hipoglicemii – în fiecare zi ($p<0,01$). În lotul cu NAC au predominat hipoglicemii mai frecvent decât o dată pe lună la 63,7% din cazuri vs 24,9% din cazuri din lotul fără NAC ($p<0,001$), iar în NAC severă la 78,6% din cazuri vs 47,6% din cazuri în NAC uşoară ($p<0,001$). Astfel, am fost interesaţi să apreciem riscul relativ al hipoglicemiilor frecvente (mai mult decât o dată/lună) pentru NAC (RR=2,2, 95% CI 1,48-3,34, $p<0,001$). La determinarea corelaţiei dintre NAC şi frecvenţa hipoglicemiilor a fost apreciată o corelaţie medie statistic semnificativă ($r=0,341$; $p<0,001$), de asemenea, fecvenţa hipoglicemiilor a corelat cu durata DZ ($r=0,300$; $p<0,01$).

Am continuat cercetarea prin identificarea legăturii dintre NAC şi frecvenţa cetoacidozelor severe (care au necesitat tratament spitalicesc), însă în studiul nostru o astfel de corelaţie nu s-a apreciat. În lotul de studiu 75,9% din pacienţi au prezentat cetoacidoză rar (o dată/2-3 ani), 16,9% – o dată/an şi 6% din cazuri mai mult de 2 ori/an, doar într-un caz cu NAC au fost prezente în anamneză 3 come cetoacidozice,

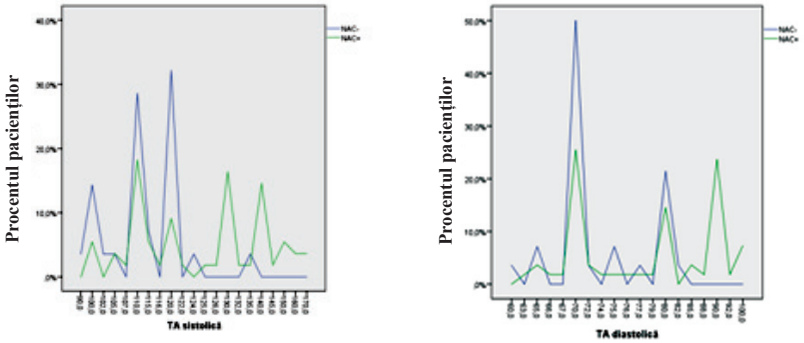


Fig. 3.4. Valorile TA sistolice şi diastolice în lotul de studiu.

rezultatele obținute au fost cu semnificație statistică (p<0,001). În lotul cu NAC această repartizare a constituit: 70,9% – cetoacidoză rar (o dată/2-3 ani), 20% – o dată/an şi 7,2% din cazuri mai mult de 2 ori/an vs 85,7%, 10,7% şi 3,6%, din pacienți fără NAC. Astfel, cetoacidoză severă creşte riscul pentru NAC de 1,9 ori (RR=1,9, 95% CI 1,25-2,79, p<0,01).

Am urmărit mediile TA sistolice şi diastolice în funcție de gradul de severitate NAC. Astfel, în NAC uşoară acestea au constituit 121,5±13,2 mmHg pentru TA sistolică şi 76,6±8,9 mmHg pentru TA diastolică. În NAC moderată şi severă mediile sunt peste valori normale: TA sistolică 125±16,7 mmHg şi TA diastolică 80,1±9,9 mmHg (NAC moderată), şi, respectiv, 135,3±21,7 mmHg şi 84,3±12,1 mmHg, cu semnificație statistică (p<0,001).

Conform datelor prezentate în Figura 3.4, poate fi observată creşterea mediilor valorilor TA atât sistolice, cât şi diastolice la pacienții cu NAC. În cazul grupului fără NAC media TA sistolice a constituit 112,3±9,6 (i.v. 90-135) mmHg, iar a celei diastolice 72,5±5,5 (i.v. 60-82) mmHg, pe când în grupul cu NAC acestea au reprezentat 126,6±17,5 (i.v. 100-170) mmHg şi 79,8±10,4 (i.v. 63-100) mmHg, respectiv, rezultate statistic semnificative (p<0,001).

Ulterior, am apreciat numărul pacienților cu valori ale TA sistolice > 120 mmHg şi TA diastolică > 80 mmHg. Acestea au fost următoarele: 6 (7,1%) pacienți cu media 129,5±7,7 mmHg şi i.v. 124-135 mmHg şi 3 (3,6%) pacienți cu media 82,2±0,6 mmHg şi i.v.81-90 mmHg, respectiv, din lotul fără NAC şi 44 (54,5%) de pacienți cu media 139,5±12,6 mmHg şi i.v. 122-170 mmHg (p<0,001) şi 30 (38,2%) de pacienți cu media 91,4±4,5 mmHg şi i.v. 85-100 mmHg (p<0,01), respectiv, în lotul cu NAC. Apoi am evaluat numărul pacienților cu TA sistolică ≥ 140 mmHg şi cea diastolică ≥ 90 mmHg.

În lotul de control nu s-au apreciat pacienți cu valorile indicate atât ale TA sistolice cât şi diastolice, pe când în lotul de cercetare aceştea au constitutit: 23 (28,8%) de pacienți cu TA sistolică (148,4±2,7 mmHg) şi 26 (32,5%) de pacienți

cu TA diastolică (92,3±1,0 mmHg), date statistic semnificative (p<0,01). Astfel, s-au constatat corelații moderate cu semnificație statistică între valorile TA sistolice și diastolice și prezența NAC, r=0,406; p<0,001 și r=0,359; p<0,001, respectiv. În concluzie, putem afirma că în studiul dat factori de risc pentru NAC reprezintă atât TA sistolică > 120 mmHg (RR=11, 95% CI 4,14-29,17, p<0,001), cât și cea diastolică > 80 mmHg (RR=10, 95% CI 3,18-31,4, p<0,001).

După analiza selectivă, minuțioasă a tuturor factorilor clinici (51) s-au evidențiat 3 dintre aceștia mai importanți, prin care se deosebea semnificativ subgrupul de persoane cu NAC de cel fără NAC. Aceștia au fost: durata DZ, frecvența cetoacidozelor și severitatea nefropatiei diabetice (ND). Analiza discriminantă, folosind aceste 3 variabile, permite prognosticarea corectă a apariției NAC în 85,45% din cazuri, iar absența în 92,86% din cazuri. Astfel, la pacienții din studiul nostru s-a observat creșterea riscului pentru instalarea NAC odată cu creșterea duratei DZ, prezenței cetoacidozelor în anamneză și progresarea nefropatiei diabetice [14].

### 3.2. Particularitățile tabloului manifest al neuropatiei autonome cardiace

Cele mai frecvente manifestări în toate grupele au fost: cefalee 71,6% din cazuri și astenie generală în 76,6% din cazuri. În grupul pacienților cu NAC acestora le-a revenit 86,3% și 90% respectiv (p<0,05). Palpitațiile cardiace au fost prezente la 62 (51,7%) de persoane, dintre care la 55 (68,5%) de persoane în grupul cu NAC (p<0,05). Scăderii toleranței la efort i-au revenit 49 (40,8%) de cazuri și 46 (57,5%) de cazuri cu NAC (p<0,05), urmată de hipotensiunea ortostatică în 20 (16,7%) de cazuri și 19 (23,7%) cazuri cu NAC (p>0,05). Sincopele au fost prezente doar în grupul cu NAC la 10 (12,5%) persoane (p<0,001).

Datele relevă că în subgrupul pacienților cu NAC ușoară dintre manifestările clinice au predominat: cefaleea la 76,7%, astenia generală la 86,7% și salturile tensionle la 56,7% dintre pacienți. Palpitațiile cardiace au fost prezente la 43,3%, comparativ cu lotul martor la 17,5% dintre pacienți, statistic semnificativ (p<0,05). În egală măsură, la 46,7% dintre pacienți s-au întâlnit: transpirații, xerostomie, iritabilitate. Polidipsiei și poliuriei le-au revenit câte 40% din numărul total al pacienților. Tot la 40% s-a apreciat scăderea toleranței la efort. Ca și în lotul martor sincope nu au fost prezente în grupul dat, însă într-un procentaj mai mic s-a manifestat hipotensiunea ortostatică (posturală) – 13,3% (p>0,05).

În subgrupul cu NAC moderată, a crescut numărul pacienților cu palpitații cardiace – 79,3%, hipotensiune posturală – 20,7%, scăderea toleranței la efort – 58,6%. Este necesar de a menționa că în NAC moderată au apărut sincope la 4 (13,8%) pacienți și s-a dublat numărul pacienților cu vertijuri până la 25 (86,2%) de cazuri. În ceea ce privește manifestările clinice legate de gradul de compensare glicemică (xerostomie, polidipsie, poliurie, transpirații), este o diferență semnificativă statistic între grupe (p<0,001).

O atenție deosebită s-a atras pacienților cu NAC severă, unde s-a remarcat o creştere a manifestărilor legate de NAC. Astfel, palpitațiile cardiace au fost prezente în 90,2% din cazuri, ceea ce confirmă faptul că tahicardia de repaus este un simptom caracteristic pacienților diabetici cu NAC avansată. Un alt simptom caracteristic stadiilor avansate este hipotensiunea ortostatică, care a apărut la 42,8% dintre pacienți. Frecvent ea a fost însoțită de vertijuri şi stări presincopale. În studiul dat 6 (28,6%) pacienți cu NAC severă au prezentat sincope în anamneză, dintre care la 2 pacienți acestea s-au manifestat de 2 ori pe parcursul ultimului an. Suplimentar la aceasta, la pacienții cu NAC severă s-a intensificat scăderea toleranței la efort în 81% din cazuri şi TA la efort, manifestată prin salturi tensionale la 90,5% dintre pacienți ($p<0,001$).

Cele evidențiate denotă că printre primele manifestări ale NAC sunt palpitațiile cardiace, iar odată cu agravarea NAC apare hipotensiunea ortostatică, scăderea toleranței la efort fizic şi sincopele. De asemenea, s-au apreciat nivele crescute ale manifestărilor clinice legate de gradul de compensare glicemică (transpirații, polidipsie, poliurie, xerostomie, salturi tensionale) în ambele loturi, cu o proporție mai mare în lotul cu NAC.

Am apreciat principalele manifestări clinice ale NAC după gender. Astfel, bărbații prezintă acuze la palpitații cardiace, hipotensiune ortostatică şi scăderea toleranței la efort chiar şi în absența NAC. Palpitațiile cardiace, hipotensiunea ortostatică şi scăderea toleranței la efort au fost prezente în lotul de control preponderent la sexul masculin. Astfel, palpitațiile cardiace din lotul de control s-au manifestat la 20,4% dintre femei vs 12,9% dintre bărbați, hipotensiunea ortostatică şi scăderea toleranței la efort au fost prezente doar la bărbați: 6,5% şi 19,3%, respectiv. Am constatat că manifestările clinice ale NAC au apărut mai precoce în evoluția bolii la bărbați, însă au fost mai severe la femei, având o frecvență mai mare a sincopelor şi hipotensiunii ortostatice la sexul feminin (50% vs 0% din cazuri, $p>0,05$ şi respectiv 33,3% vs 0% din cazuri).

### 3.3. Diagnosticul neuropatiei autonome cardiace

Diagnosticul de NAC a fost stabilit în baza testelor funcției vegetative cardiace. Variația frecvenței cardiace la manevra Valsalva (VR) a fost pozitivă la 49 (71%) de pacienți cu NAC. Variația frecvenței cardiace la hiperpnee (FC-HP) a fost pozitivă la 57 (71,2%) de pacienți cu NAC. Răspunsul frecvenței cardiace la trecerea în ortostatism a fost pozitiv la 52 (65%) de pacienți cu NAC. Răspunsul TA la ortostatism a fost pozitiv la 39 (48,7%) de pacienți cu NAC. Răspunsul TA la contracția izometrică a mâinii a fost pozitiv la 39 (48,7)% de pacienți cu NAC.

Ulterior am apreciat numărul pacienților cu valori pozitive ale testelor în funcție de severitatea NAC. Variația frecvenței cardiace la manevra Valsalva (VR) a fost pozitivă la 21 (72,4%) de pacienți cu NAC uşoară, 19 (86,4%) – cu NAC moderată

şi 9 (100%) – cu NAC severă. Testul de variaţie a frecvenţei cardiace la manevra Valsalva nu a fost efectuat la pacienţii cu retinopatie proliferativă: la un pacient cu NAC uşoară, 7 pacienţi cu NAC moderată şi 12 pacienţi cu NAC severă. Variaţia frecvenţei cardiace la hiperpnee (FC-HP) a fost pozitivă la 11(36,7%) pacienţi cu NAC uşoară, 25 (86,2%) cu NAC moderată şi 21 (100%) cu NAC severă. Răspunsul frecvenţei cardiace la trecerea în ortostatism a fost pozitiv la 10 (33,3%) pacienţi cu NAC uşoară, la 23 (79,6%) cu NAC moderată şi la 19 (90,5%) cu NAC severă. Răspunsul TA la ortostatism a fost pozitiv la 1 (3,3%) pacient cu NAC uşoară, la 19 (65,5%) cu NAC moderată şi la 19 (90,5%) cu NAC severă. Răspunsul TA la contracţia izometrică a mâinii a fost pozitiv la 6 (20%) pacienţi cu NAC uşoară, la 15 (51,7%) cu NAC moderată şi la 18 (85,7%) cu NAC severă.

Cel mai sensibil test a fost testul variaţiei frecvenţei cardiace la manevra Valsalva, pentru care sensibilitatea a constituit 81,1% şi specificitatea 100% ($p<0,001$), însă acest test are contraindicaţie RD proliferativă. Al doilea test după sensibilitatea de 70,9% şi specificitatea de 100% ($p<0,001$) a fost variaţia frecvenţei cardiace la hiperpnee.

### 3.4. Determinarea legăturii dintre complicaţiile cronice microvasculare ale diabetului zaharat şi neuropatia autonomă cardiacă

Tabelul 3.1. Frecvenţa complicaţiilor microvasculare în lotul de studiu

| Parametrii | Lotul de control | Lotul de cercetare | p |
|---|---|---|---|
| Nefropatia diabetică: | | | |
| - ND absentă | 96,4% | 16,4% | |
| - ND stadiul I-II | 0% | 30,91% | $p < 0,001$ |
| - ND stadiul III | 3,6% | 34,5% | |
| - ND stadiul IV-V | 0% | 18,2% | |
| Retinopatia diabetică: | | | |
| - RD absentă | 78,5% | 12,7% | |
| - RD neproliferativă uşoară | 21,4% | 38,2% | $p < 0,001$ |
| - RD neproliferativă moderată | 0% | 20% | |
| - RD neproliferativă severă | 0% | 3,6% | |
| - RD proliferativă | 0% | 25,5% | |
| Neuropatia diabetică: | | | |
| - NDP absentă | 21,7% | 0% | |
| - NDP uşoară | 12% | 18,1% | $p < 0,001$ |
| - NDP moderată | 0% | 24,1% | |
| - NDP severă | 0% | 24,1% | |

În studiul dat au fost evaluate complicațiile microvasculare ale DZ: nefropatia diabetică, retinopatia diabetică şi neuropatia diabetică periferică. S-au apreciat gradele de severitate ale complicațiilor microvasculare în lotul cu şi fără NAC.

Din Tabelul 3.1, putem observa absența complicațiilor microvasculare severe în grupul fără NAC. Astfel, ND lipseşte la 96,4% dintre pacienții din grupul fără NAC vs 16,4% dintre pacienții din grupul cu NAC, diferența fiind veridică statistic ($p<0,001$). RD este absentă la 78,5% dintre pacienții fără NAC vs 12,7% dintre pacienții cu NAC ($p<0,001$). La pacienții fără NAC s-a apreciat prezența RD neproliferative uşoare în 21,4% din cazuri vs 38,2% dintre pacienții cu NAC ($p>0,05$) şi absența atât a RD neproliferative moderate şi severe, cât şi RD proliferative. În ceea ce priveşte NDP, în grupul fără NAC a fost prezentă doar forma uşoară în 12% din cazuri vs 18,1% din cazuri din grupul cu NAC, dar fără semnificație statistică ($p> 0,05$). S-au obținut corelații statistic semnificative ale NAC cu RD ($r=0,653$; $p<0,001$), ND ($r=0,735$; $p<0,001$) şi NDP ($r=0,534$; $p<0,001$), ceea ce denotă implicarea mecanismelor patogenice comune.

Ulterior, după analiza selectivă, minuțioasă a tuturor factorilor clinici s-au evidențiat 8 dintre ei – cei mai importanți, printre care se deosebea semnificativ lotul de pacienți cu NAC incipientă (2-5 puncte obținute la testele funcției vegetative cardiovasculare) de cel cu NAC avansată (6-10 puncte obținute la testele funcției vegetative cardiovasculare). Aceştia au fost: severitatea ND şi RD, prezența/absența unor manifestări clinice: acuitatea vizuală, dispnee de efort, transpirații, iritabilitate, hipotensiune ortostatică şi cefalee. Analiza discriminantă, folosind aceste 8 variabile, permite diagnosticarea NAC avansate în 91,18%, iar absența în 89,8% din cazuri. Astfel, la pacienții din studiul nostru s-a observat creşterea riscului pentru NAC avansată odată cu progresarea ND şi RD, scăderea acuității vizuale şi prezența dispneei de efort, transpirațiilor, iritabilității, hipotensiunii ortostatice şi cefaleei.

## 4. PARTICULARITĂȚILE PARACLINICE ALE NEUROPATIEI AUTONOME CARDIACE ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 1

### 4.1. Evaluarea metabolismului glucidic şi lipidic în neuropatia autonomă cardiacă

Pentru a caracteriza gradul de perturbare a metabolismului glucidic la toți pacienții a fost evaluat nivelul GAJ, GPP şi cel al HbA1c, iar pentru aprecierea afectării metabolismului lipidic a fost investigat nivelul CT, al trigliceridelor, HDL şi LDL-colesterolului cu aprecierea riscului de a dezvolta ateroscleroza prin raportul CT/HDL-colesterol.

După cum putem observa din Tabelul 4.1, s-au înregistrat valori crescute ale glicemiei (bazale şi postprandiale) şi HbA1c atât în forma uşoară a NAC, cât şi în stadiile ei avansate. DZ decompensat a fost prezent la: 50% dintre pacienții din lotul de

control, 70% dintre pacienții cu NAC uşoară, 51,7% dintre pacienții cu NAC moderată şi 66,7% dintre pacienții cu NAC severă. S-a obținut o corelație statistic semnificativă dintre nivelul HbA1c şi prezența NAC (r=0,234; p<0,05). Un nivel crescut al HbA1c > 7,5% este factor de risc pentru NAC (RR=1,3, 95% CI 1,01-1,74, p<0,05).

De asemenea, 77,3% dintre persoanele cu NAC indică valori crescute ale CT, comparativ cu 35,7% dintre persoanele fără NAC (p>0,05). Un alt marker al profilului lipidic care prezintă diferențe statistic veridice între grupuri (p<0,001) sunt trigliceridele, 35,8% dintre persoanele cu NAC au prezentat valori crescute vs 21,4% dintre persoanele fără NAC.În ceea ce priveste alți parametri ai profilului lipidic, diferențe statistic veridice nu au fost evidențiate între cele două loturi. LDL-colesterol a prezentat valori medii peste normă la 80,6% din cazuri cu NAC şi respectiv 57,9% din cazuri fără NAC, iar HDL-colesterol a fost scăzut sub normă la 20% dintre bărbații fără NAC vs 30% dintre bărbații cu NAC şi 30% dintre femeile fără NAC vs 54,2% dintre femeile cu NAC. În studiul nostru s-au depistat corelații uşoare statistic semnificative între prezența NAC şi nivelul CT (r= 0,353; p<0,001) şi LDL-colesterol (r=0,28; p<0,05).

Tabelul 4.1. Caracteristica comparativă a indicilor metabolismului glucidic şi lipidic în grupele de studiu

| Parametrii evaluați | Lotul de cercetare (NAC prezentă) | | | Lotul de control (NAC absentă) n=80 |
|---|---|---|---|---|
| | NAC uşoară n=30 | NAC moderată n=29 | NAC severă n=21 | |
| GAJ, M±m mmol/l | 12,3±1,2 | 13,2±1,6* | 10,7±0,7 | 10,3±0,8 |
| GPP, M±m mmol/l | 12,7±1,5 | 12,5±1,5 | 12,5±1,4 | 9,9±1,1 |
| HbA1c, M±m % | 10,0±0,5* | 9,7±0,4 | 10,8±0,7** | 9,1±0,4 |
| CT, M±m mmol/l | 5,6±1,2*** | 5,0±0,3 | 5,5±0,3** | 4,5±0,2 |
| HDL, M±m mmol/l | 1,3±0,1 | 1,4±0,1 | 1,3±0,2 | 1,4±0,1 |
| LDL, M±m mmol/l | 3,6±0,2*** | 3,2±0,4 | 3,4±0,5 | 2,8±0,2 |
| Trigliceride, M±m mmol/l | 1,5±0,2 | 1,8±0,4 | 1,9±0,3* | 1,2±0,2 |
| Raport Colesterol/ HDL, M±m | 4,2±0,4 | 4,1±0,5 | 5,6±1,8 | 3,5±0,4 |

Notă * p<0,05 vs lotul de control, ** p<0,01 vs lotul de control, *** p<0,001 vs lotul de control

După analiza selectivă, minuțioasă a tuturor factorilor paraclinici (42), dintre aceştia s-au evidențiat 4 mai importanți, prin care se deosebea semnificativ lotul

cu NAC de cel fără NAC. Aceştia au fost: nivelul CT, HbA1c, microalbuminuria şi intervalul QTd. Analiza discriminantă, folosind aceste 4 variabile, permite prezicerea corecta a apariţiei NAC în 88,2%, iar absenţa în 100% din cazuri. Astfel, la pacienţii din studiul nostru s-a observat creşterea riscului pentru instalarea NAC odată cu creşterea nivelului HbA1c, CT, microalbuminuriei şi intervalului QTd.

**4.2. Aprecierea corelaţiei stresului oxidativ şi neuropatia autonomă cardiacă**

Ne-am propus să analizăm valorile plasmatice ale 15-Isoprostan $F_{2t}$ la 30 de pacienţi cu NAC şi la 30 de pacienţi fără NAC (Figura 4.1). Nivelul valorilor medii ale 15-Isoprostan $F_{2t}$ crescut, cu semnificaţie statistică ($p<0,001$) a atins în lotul II – 1,2±2,1 ng/ml vs lotul I – 0,4±0,9 ng/ml.

15-Isoprostan $F_{2t}$ a avut valori maximale de 8,02 ng/ml şi minimale de 0,005 ng/ml în lotul de cercetare vs 2,4 ng/ml şi 0,0005 ng/ml în lotul de control. În funcţie de severitatea NAC valorile medii ale 15-Isoprostan $F_{2t}$ s-au repartizat în felul următor: în NAC uşoară – 0,07±0,05 ng/ml, în NAC moderată – 0,5±0,3 ng/ml şi în NAC severă – 2,3±1,2 ng/ml.

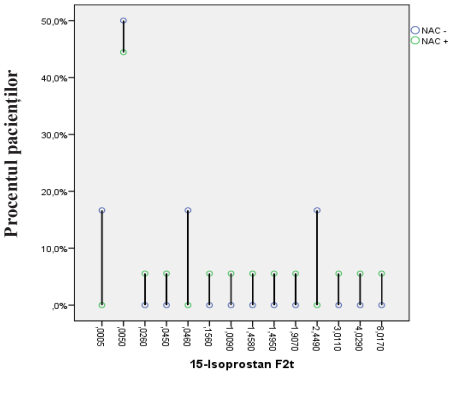


Fig. 4.1. Aprecierea valorilor 15-Isoprostan $F_{2t}$.

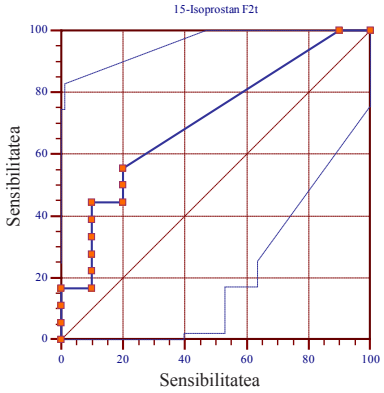


Fig. 4.2. Curba ROC pentru 15-Isoprostan $F_{2t}$.

Reieşind din datele Figurei 4.2, valoarea ariei de sub curba ROC (AUC) a constituit 0,706 (95% CI 0,504-0,861, $p<0,05$), iar pragul de diagnostic > 0,005 pentru care sensibilitatea a fost 55,6% şi specificitatea 80% cu putere predictivă pozitivă de 2,8 şi o putere predicitvă negativă de 0,6.

Am apreciat nivelul 15-Isoprostan $F_{2t}$ în celelalte complicaţii microvasculare ale DZ: RD, ND şi NDP. Astfel, media 15-Isoprostan $F_{2t}$ în DZ tip 1 şi RD a constituit 1,2±0,5 ng/ml (i.v. 0,005-8,015 ng/ml) vs 0,01±0,008 ng/ml (i.v. 0,0005-0,05 ng/ml) în DZ tip 1 fără RD ($p<0,001$). În ceea ce priveşte ND, mediile s-au repartizat astfel: 0,97±0,32 ng/ml (i.v. 0,005-4,03 ng/ml) în absenţa ND vs 1,01±1,0 ng/ml

(i.v. 0,0005-8,017 ng/ml) în prezența ND, fără semnificație statistică (p>0,05). Un nivel mai mare al 15-Isoprostan $F_{2t}$ s-a apreciat și în prezența NDP 1,18±0,4 ng/ml (i.v. 0,005-8,017 ng/ml) vs 0,01±0,01 ng/ml (i.v. 0,0005-0,05 ng/ml) în absența NDP cu semnificație statistică (p<0,001).

### 4.3. Evaluarea funcției glandei tiroide la pacienții cu neuropatie autonomă cardiacă

Ne-am propus să evaluăm prezența/absența legăturii dintre funcția glandei tiroide și prezența NAC. Inițial, în timpul anchetării pacienții au fost interogați despre prezența/absența patologiei tiroidiene. Astfel, din lotul de studiu, 25 (15,6%) de persoane au prezentat anamneză de patologie tiroidiană, dintre care 7 persoane din lotul de control și 18 persoane din lotul cu NAC. În lotul cu NAC a predominat patologia tiroidiană autoimună la 13 persoane. Guşa difuză toxică a fost prezentă în anamneză la o persoană cu DZ tip 1 fără NAC, la momentul anchetării fiind eutiroidie timp de mai mulți ani, fără tratament cu antitiroidiene de sinteză.

Ulterior, la 90 de pacienți a fost determinat nivelul hormonului tireotrop (TSH), iar la 80 de pacienți a fost cercetată prezența anticorpilor antiperoxidază (AntiTPO). În baza studiului am observat că pacienți cu hiperfuncția glandei tiroide nu au fost, iar hipotiroidia atât subclinic, cât și clinic manifestă a fost prezentă doar în grupul pacienților cu DZ tip 1 și NAC, datele fiind statistic semnificative p<0,01. Nu s-au depistat corelații între prezența NAC și nivelul TSH și AntiTPO. Conform rezultatelor studiului nostru, nu s-a apreciat legătura dintre patologia tiroidiană și prezența NAC.

### 4.4. Determinarea modificărilor Holter-ECG 24 de ore în neuropatia autonomă cardiacă

În materialul ce urmează au fost analizați: intervalul QT și indicii variabilității ritmului cardiac în domeniul de timp și de frecvență (spectrală). Criteriu pentru QTc prelungit a fost intervalul QTc > 440 ms. Din datele obținute am constatat că în lotul de studiu un interval QTc prelungit apare în NAC moderată 440,6±5,3 ms (interval variațional 411-460 ms) și NAC severă 439,0±9,1 ms (interval variațional 419-470 ms) vs 426,1±16,7 ms în grupul fără NAC, însă rezultat fără semnificație statistică p>0,05. Am fost interesați să determinăm frecvența intervalului QTc prelungit în fiecare grup, acesta fiind prezent la 28% dintre pacienți cu DZ tip 1 fără NAC; la 16,7% dintre persoane cu NAC ușoară; la 50% dintre cei cu NAC moderată și la 40% din cazuri cu NAC severă.

Ulterior am fost interesați să analizăm mai profund datele Holter-ECG timp de 24 de ore la pacienții cu DZ tip 1, utilizând parametrii de timp și spectrali (Tabelul 4.2).

Tabelul 4.2. Parametrii VRC în funcție de gradul de severitate NAC

| Parametrii evaluați | Lotul de control (NAC absentă) n=38 (M±m) | Lotul de cercetare | | |
|---|---|---|---|---|
| | | NAC ușoară n=18 (M±m) | NAC moderată n=12 (M±m) | NAC severă n=8 (M±m) |
| SDNN (ms) | 126,4±11,9 | 117,4±15,2 | 76,5±11,2** | 80,0±10,0* |
| SDNNi (ms) | 50,4±6,4 | 42,5±6,0 | 30,8±6,9 | 25,5±4,0* |
| rMSSD (ms) | 29,3±5,3 | 19,2±2,9 | 15,0±3,8* | 11,3±1,8* |
| pNN50 (%) | 8,4±3,0 | 14,1±7,8 | 1,75±1,0 | 0,15±0,1 |
| SDANN (ms) | 115,0±11,1 | 106,9±14,2 | 67,3±10,1** | 76±9,8* |
| HF ($ms^2$) | 1567,4±498,8 | 674,2±194,3 | 493,4±232,5 | 126,1±35,4 |
| LF ($ms^2$) | 3011,9±74,2 | 1832,8±564,9 | 1150,8±538,1 | 331,3±177,8* |
| LF/HF | 2,2±0,3 | 2,6±0,4 | 2,26±0,2 | 2,2±0,5 |
| TP ($ms^2$) | 5614,8±1471,5 | 3175,9±954,4 | 2425,0±1061,9 | 591,8±282,8* |

Notă * $p<0,05$ vs lotul de control, ** $p<0,01$ vs lotul de control, *** $p<0,001$ vs lotul de control

Subiecții cu NAC au prezentat valori mai mici ale parametrilor VRC, în comparație cu grupul martor (fără NAC), iar diferențe semnificative statistic s-au putut pune în evidență pentru SDNN, SDNNi, SDANN şi rMSSD (în cadrul parametrilor de timp), LF şi TP (în cadrul parametrilor de frecvență). Este cunoscut faptul că cel mai sensibil indicator al VRC cu posibilitate de prognostic este SDNN, media căruia a constituit 126,4±11,9 ms în grupul fără NAC vs 117,4±15,2 ms şi 80,0±10,0 ms la cei cu NAC ușoară şi severă, respectiv, cu semnificație statistică $p<0,05$. Dintre indicatorii parametrilor de timp cel mai des utilizați sunt rMSSD şi pNN50, fiind criterii specifice de activitate a sistemului nervos parasimpatic. Luând în considerare mecanismul patogenic unde la prima etapă are loc denervarea parasimpatică, putem explica diferența dintre mediile rMSSD în grupul fără NAC 29,3±5,3 ms şi grupul cu NAC ușoară 19,2±2,9 ms ($p>0,05$), ulterior scăderea mediei progresând până la 11,3±1,8 în NAC severă. În ceea ce privește pNN50, media sa scade de la 8,4±3,0% (în grupul fără NAC) până la 0,15±0,1% (în grupul cu NAC severă), însă rezultatul obținut este fără importanță statistică ($p>0,05$).

Analiza spectrală a VRC a indicat o reducere a tuturor componentelor, atât a HF, care evidențiază disfuncția parasimpatică, cât şi a LF, care caracterizează disfuncția sistemului simpatic la pacienții cu NAC. Reducerea valorilor LF şi HF s-a înregistrat încă de la stadiul asimptomatic al bolii, pe când raportul LF/HF a rămas practic neschimbat chiar şi în stadiul avansat al NAC. Studiul a demonstrat existența unor

corelații invers proporționale, statistic semnificative dintre durata DZ şi SDNN (r=-0,406; p<0,05), rMSSD (r=-0,472; p<0,05), LF (r=-0,523; p<0,01) şi HF (r=-0,450; p<0,05). Astfel, cu ajutorul înregistrării VRC pe durata a 24 de ore, NAC poate fi evaluată încă de la stadiul de debut şi clinic asimptomatic.

**4.5 Evaluarea funcției ventriculului stâng la pacienții cu neuropatia autonomă cardiacă**

La examinarea clinică a lotului de studiu un număr sporit de pacienți au prezentat manifestări cardiace. Dintre nosologiile cardiovasculare a fost prezentă HTA gr. I în 9,6% din cazuri, HTA gr. II în 13,3% şi HTA gr. III în 8,4% cazuri, dintre care HTA gr. II şi HTA gr. III au fost prezente doar la pacienții cu NAC, datele fiind statistic veridice (p<0,001). IM vechi a fost diagnosticat doar într-un caz cu NAC severă.

Examinarea traseelor electrocardiografice a evidențiat următoarele semne: toți pacienții au prezentat ritm sinusal şi doar la un pacient (cu NAC) au fost prezente extrasistole ventriculare şi supraventriculare. Alte modificări de ritm importante nu s-au apreciat.

Conform datelor Ecocardiografiei la pacienții din loturile studiate nu s-a apreciat prezența disfuncției sistolice a VS (nu s-au obținut valori scăzute ale FE (<50%), deşi media a fost mai mică în lotul de cercetare – 67,2±1,1%, însă fără semnificație statistică (p>0,05)).

În urma analizei valorilor NT-proBNP s-au apreciat următoarele rezultate: 60,3±5,8 ng/l în grupul fără NAC vs 110,4±20,2 ng/l în grupul cu NAC (p<0,05). Valori ale NT-proBNP ridicate peste normă s-au apreciat în 29,4% din cazuri cu NAC vs 0% din cazuri fără NAC. Corelații importante nu s-au obținut.

De asemenea, am evaluat nivelul peptidului natriuretic în complicațiile microvasculare ale DZ tip 1. Astfel, media NT-proBNP la persoanele cu DZ tip 1 şi RD a constituit 106,8±19,3 ng/l vs 63,8±6 ng/l la cei cu DZ tip 1 fără RD (p>0,05). În ceea ce privește ND, mediile s-au repartizat astfel: 116,5±22,5 ng/l în prezența ND vs 61,4±3,4 ng/l în absența ND (p>0,05). Un nivel mai mare al NT-proBNP s-a apreciat şi în prezența NDP 104,4±18,4 ng/l vs 64,5±8,5 ng/l în absența NDP (p>0,05).

## CONCLUZII GENERALE ŞI RECOMANDĂRI PRACTICE
## CONCLUZII GENERALE

1. Analiza manifestărilor clinice caracteristice pentru neuropatia autonomă cardiacă a apreciat prezența palpitațiilor cardiace la 68,5% dintre persoane, scăderea toleranței la efort la 57,5% din cazuri, urmată de hipotensiunea ortostatică în 23,7% din cazuri. Sincopele au fost prezente doar în lotul de cercetare la 12,5% dintre persoane. Procentul pacienților cu palpitații cardiace, scăderea toleranței la efort şi hipotensiune ortostatică este dublu în neuropatia autonomă cardiacă severă, comparativ cu neuropatia autonomă cardiacă uşoară. Manifestările clinice ale afectări cardiovasculare au avut o relevanță diferită în funcție de sex: palpitații cardiace, hipotensiune ortostatică, reducerea toleranței la efort fizic au fost mai frecvent constatate la bărbați, sincopele şi palpitațiile cardiace au fost mai comune pentru femei.

2. Analiza discriminantă a constatat că nivelul majorat de HbA1c, colesterol total, microalbuminurie şi durata intervalului QTd creşte cu 88,2% riscul pentru apariția neuropatiei autonome cardiace la pacienții cu diabet zaharat tip 1.

3. Factori de risc confirmați cu impact în apariția neuropatiei autonome cardiace sunt tabagismul (RR=4,2, 95% CI 1,8-9,6, $p<0,05$), hipoglicemiile cu o frecvență mai mare decât o dată/lună (RR=2,2, 95% CI 1,48-3,34, $p<0,001$), cetoacidozele severe cu o frecvență mai mare decât o dată/an (RR=1,9, 95% CI 1,25-2,79, $p<0,01$), TA sistolică >120 mmHg (RR=11, 95% CI 4,14-29,17, $p<0,001$), TA diastolică >80 mmHg (RR=10, 95% CI 3,18-31,4, $p<0,001$) şi HbA1c > 7,5% (RR=1,3, 95% CI 1,01-1,74, $p<0,05$).

4. A fost constatată scăderea parametrilor variabilității frecvenței cardiace atât în domeniul de timp (SDNN, SDNNi, SDANN şi rMSSD), cât şi în cel de frecvență (LF şi TP). Este necesar de a menționa că această scădere are o relație directă cu progresarea neuropatiei autonome cardiace.

5. Rezultatele cercetării au notat valori mai mari ale NT-proBNP în lotul cu neuropatie autonomă cardiacă în comparație cu lotul martor (respectiv 110,4±20,2 ng/l şi 60,3±5,8 ng/l, $p<0,05$). Absența neuropatiei autonome cardiace în diabetul zaharat tip 1 nu a fost asociată de valori crescute peste limitele normale ale NT-proBNP. Valori ale NT-proBNP ridicate peste limita normală s-au apreciat la 29,3% dintre pacienții cu neuropatie autonomă cardiacă, în timp ce FE a ventriculului stâng apreciată ecocardiografic la aceşti pacienți a fost mai mare de 50%.

6. Stresul oxidativ este un mecanism patogenic important în dezvolatrea neuropatiei autonome cardiace şi a complicațiilor cronice microvasculare ale diabetului zaharat tip 1. Astfel, nivelul 15-Isoprostan $F_{2t}$ creşte triplu în neuropatia autonomă cardiacă (1,2±2,1 ng/ml vs 0,4±0,9 ng/ml), având un spor maxim de 120% în retinopatia diabetică (1,2±0,5 ng/ml vs 0,01±0,008 ng/ml) şi 118% în neuropatia diabetică periferică (1,18±0,4 ng/ml vs 0,01±0,01 ng/ml) [15].

7. Problema ştiinţifică soluţionată în teză constă în elucidarea particularităţilor clinice, factorilor de risc şi predictorilor clinico-evolutivi în funcţie de severitatea neuropatiei autonome cardiace, evaluarea parametrilor variabilităţii ritmului cardiac şi modificărilor funcţionale ale ventriculului stâng, fapt ce va contribui la optimizarea diagnosticului precoce şi la prevenirea evoluţiei clinice nefavorabile a neuropatiei autonome cardiace în scopul îmbunătăţirii calităţii vieţii persoanelor cu diabet zaharat tip 1.

## RECOMANDĂRI PRACTICE

1. La pacienţii cu diabet zaharat tip 1 a lua în considerare monitorizarea nivelului HbA1c, colesterolului total, microalbuminuriei şi duratei intervalului QT, pentru că aceşti factori cresc riscul apariţiei neuropatiei autonome cardiace.
2. Prezenţa hipoglicemiilor cu o frecvenţă mai mare decât o dată/lună, cetoacidozelor severe cu o frecvenţă mai mare decât o dată/an, valorilor TA > 120/80 mmHg şi HbA1c > 7,5% influenţează manifestările tabloului clinic şi evoluţia neuropatiei autonome cardiace în diabetul zaharat tip 1.
3. În algoritmul de evaluare a neuropatiei autonome cardiace în diabetul zaharat tip 1 de a atrage atenţia asupra faptului că la bărbaţi predomină aşa simptome clinice ca: palpitaţii cardiace, hipotensiunea ortostatică şi reducerea toleranţei la efort fizic, în timp ce la femei vor predomina sincopele şi palpitaţiile cardiace.
4. În evoluţia parametrilor variabilităţii ritmului cardiac în neuropatia autonomă cardiacă în diabetul zaharat tip 1 o informaţie deosebită va prezenta monitorizarea Holter-ECG 24 de ore.
5. În estimarea disfuncţiei ventriculului stâng la pacienţii cu neuropatia autonomă cardiacă de a utiliza ecocardiografia cordului şi, îndeosebi, aprecierea nivelului de peptide natriuretice.
6. Utilizarea metodei elaborate pentru aprecierea riscului apariţiei neuropatiei autonome cardiace la pacienţii cu diabet zaharat tip 1, în baza examenului clinic şi a datelor anamnestice privind durata diabetului zaharat, frecvenţa cetoacidozelor şi gradul de severitate a nefropatiei diabetice.
7. Utilizarea metodei de diagnosticare a severităţii neuropatiei autonome cardiace în diabetul zaharat tip 1, care include analiza datelor clinice (starea acuităţii vizuale, prezenţa dispneei de efort, transpiraţiilor, iritabilităţii, hipotensiunii ortostatice şi cefaleei) şi severităţii complicaţiilor microvasculare cronice (nefropatiei şi retinopatiei diabetice).

## BIBLIOGRAFIE


1. Dimitropoulos G., Tahrani A., Stevens M. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. World Journal Diabetes, 2014, vol. 5, supl. 1, p. 17-39.
2. Han Cho N. et al. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015, p. 10-60.
3. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes-2016. Diabetes Care, 2016, vol. 39, suppl. 1, p. S1-S106.
4. Philip A., Kumar K. A clinical study on cardiac autonomic neuropathy (can) in diabetes mellitus. Paripex – Indian Journal of Research, 2016, vol. 5, p. 11-12.
5. Balcıoğlu A., Müderrisoğlu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. World Journal of Diabetes, 2015, vol. 6, p. 80-91.
6. Vinik A., Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. Handbook of Clinical Neurology, 2013, vol. 117, p. 279-294.
7. Martin C., Albers J., Pop-Busui R. For the DCCT/EDIC Research Group Neuropathy and Related Findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. Diabetes Care, 2014, vol. 37, no. 1, p. 31-38.
8. Pop-Busui R. et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care, 2017, vol. 40, p. 136-154.
9. Aaron M. et al. Associations Between Socioeconomic Status and Major Complications in Type 1 Diabetes: The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication (EDC) Study. Annals of Epidemiology, 2011, vol. 21, issue 5, p. 374-381.
10. Syed S. et al. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. NIHPA, 2014, vol. 383, supl. 9921, p. 999-1009.
11. Casaccia M. et al. Diabetes and cardiovascular disease: from evidence to clinical practice – position statement 2014 of Brazilian Diabetes Society. Diabetol. Metab. Syndr. 2014, vol. 6, p. 58.
12. Pop-Busui R. et al. Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Cardiovascular Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. Diabetes Care, 2017, vol. 40, p. 94-100.
13. Dimitropoulos G., Tahrani A, Stevens M. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. World Journal of Diabetes, 2014, vol. 5, p. 17-39.
14. Rizov C., Vudu L. Predisposing factors for cardiac autonomic neuropathy in diabetes type 1. 2nd International Conference on Interdisciplinary Management of Diabetes Mellitus and its Complications, 2016, p. 407-414.
15. Rizov C. Importanța stresului oxidativ în neuropatia autonomă cardiacă. MJHS. Chişinău, 2016, vol. 10 (4), p. 93-99.

## LISTA LUCRĂRILOR LA TEMA TEZEI

**Articole în reviste din străinătate recunoscute:**

1. **Rizov C.**, Vudu L. Predisposing factors for cardiac autonomic neuropathy in diabetes type 1. In: 2nd International Conference on Interdisciplinary Management of Diabetes Mellitus and its Complications. ISI Thomson Reuters Web of Science Database. 2016, p. 407-414.
2. **Rizov C.,** Vudu L. Particularities of cardiac autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes. In: 1st Central European Symposium of Young Endocrinologists. Wroclaw, Poland, 2013, p. 16.
3. **Rizov C.**, Vudu L. Asocierea neuropatiei autonome cardiace cu retinopatia şi microalbuminuria în diabet zaharat tip 1. În: Acta Diabetologica Română. Sibiu, România, 2015, vol. 41, p.255-257.
4. **Rizov C.**, Vudu L. The relationship between thyroid function and type 1 diabetes Mellitus duration. In: Endocrine abstracts. Munich, Germany, 2016, vol. 41, p. 443. ISSN 1479-6848.

**Articole ştiinţifice din Registrul Naţional al revistelor de profil, cu indicarea categoriei:**

5. **Rizov C.** Intervalul QT prelungit la pacienţii cu neuropatia autonomă cardiacă şi diabet zaharat tip 1. În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale. Chişinău, 2015, vol 1 (46), p. 156-158.
6. **Rizov C.** Importanţa stresului oxidativ în neuropatia autonomă cardiacă. MJHS. Chişinău, 2016, vol. 10 (4), p. 93-99.

**Teze la forumuri ştiinţifice internaţionale în republică:**

7. **Rizov C.**, Rizov M. Association between cardiac autonomic neuropathy and peripheral neuropathy in diabetes mellitus type 1. In: 5thInternational Medical Congres for Students and Young Doctors. Chişinău, 2014, p. 59-60.

**Brevete de invenţii, materiale la saloanele de invenţii:**

8. **Rizov C.**, Vudu L., Revenco V. ş. a. Metodă de prognosticare a apariţiei neuropatiei autonome cardiace în diabetul zaharat tip 1. În: Infoinvent 2015, p. 126.
9. Brevet de invenţie. Nr. 1046. Metodă de prognosticare a riscului apariţiei neuropatiei autonome cardiovasculare în diabetul zaharat tip 1. **Rizov C.**, Vudu L., Revenco V. ş. a. Cererea depusă pe 2015.09.11.
10. Brevet de invenţie. Nr. 1021. Metodă de apreciere a riscului de neuropatie autonomă cardiovasculară severă în diabetul zaharat tip 1. **Rizov C.**, Jucovschi C. Cererea depusă pe 2015.12.14.
11. **Rizov C.**, Jucovschi C. Metodă de apreciere a riscului de neuropatie autonomă cardiovasculară severă în diabetul zaharat tip 1. În: Buletin Oficial de Proprietate Intelectuală. Invenţii. Chişinău, 2016, vol. 4, p. 27.

## ADNOTARE

La teza de doctor în ştiinţe medicale a Cristinei Rizov, cu denumirea **„Caracteristicile clinice şi paraclinice ale neuropatiei autonome cardiace în diabetul zaharat tip 1”**, Chişinău, 2017.

Lucrarea este expusă pe 139 de pagini de text electronic şi include: introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obţinute, concluzii şi recomandări practice. Indicele bibliografic citează 177 de surse literare. Teza este ilustrată cu 32 de tabele, 16 figuri, 3 anexe. Rezultatele au fost prezentate în 11 publicaţii ştiinţifice, 2 brevete de invenţie. **Cuvinte-cheie**: neuropatia autonomă cardiacă, diabet zaharat tip 1, factori de risc, stresul oxidativ. **Domeniul de studiu**: endocrinologie. **Scopul**: estimarea factorilor de risc şi evaluarea particularităţilor clinice şi paraclinice ale neuropatiei autonome cardiace în diabetul zaharat tip 1. **Obiective**: evaluarea particularităţilor clinice ale NAC; identificarea factorilor de risc şi predictorilor clinico-evolutivi ai neuropatiei autonome cardiace; estimarea impactului NAC asupra parametrilor variabilităţii ritmului cardiac; elucidarea relaţiei dintre parametrii metabolici şi markerul stresului oxidativ în neuropatia autonomă cardiacă; examinarea modificărilor funcţionale ale ventriculului stâng în NAC. **Noutatea şi originalitatea ştiinţifică**: În premieră în RM s-au efectuat cercetări ştiinţifice orientate spre aprecierea particularităţilor clinico-paraclinice ale neuropatiei autonome cardiace prin evaluarea modificărilor metabolice, stresului oxidativ, metodelor sale de diagnostic şi asocierea cu celelalte complicaţii microvasculare cronice ale diabetului zaharat tip 1. **Problema ştiinţifică soluţionată în teză** constă în elucidarea aspectelor clinico-paraclinice, estimarea factorilor de risc şi predictorilor clinici în funcţie de severitatea neuropatiei autonome cardiace şi evaluarea eficacităţii metodelor de diagnostic al NAC, fapt ce va contribui la diagnosticarea precoce al NAC în scopul îmbunătăţirii calităţii vieţii persoanelor cu DZ tip 1 şi NAC. **Semnificaţia teoretică**. Rezultatele studiului ştiinţific au o valoare practică semnificativă, servind ca bază în screeningul şi diagnosticul precoce al neuropatiei autonome cardiace şi au argumentat necesitatea ameliorării controlului glicemic, optimizării stilului de viaţă şi intervenţiei asupra factorilor de risc cardiovascular. **Valoarea aplicativă a lucrării**. Rezultatele obţinute au argumentat necesitatea implementării screeningului precoce, permit prognosticarea apariţiei, aprecierea severităţii şi evidenţierea factorilor clinico-evolutivi ai neuropatiei autonome cardiace şi elaborarea măsurilor profilactice la diferite etape de asistenţă medicală. **Implementarea rezultatelor.** Rezultatele studiului au fost aplicate în procesul didactic la Catedra de endocrinologie a USMF „Nicolae Testemiţanu”, au fost implementate în activitatea practică a Secţiei de endocrinologie a Spitalului Clinic Republican şi Secţiei consultative a Centrului Republican de Diagnosticare Medicală.

## АННОТАЦИЯ

К диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Кристина Ризов, на тему **«Клинические и параклинические характеристики кардиоваскулярной автономной нейропатии при сахарном диабете 1 типа»**, Кишинёв, 2017.

Работа отражена на 139 страницах электронного текста и содержит: введение, 4 главы, обобщение полученных результатов, выводы и практические рекомендации. Библиографический указатель ссылается на 177 литературных источников. Диссертация проиллюстрирована 32 таблицей, 16 рисунками, 3 приложениями. Результаты были представлены в 11 научных публикациях, 2 патентах. **Ключевые слова:** кардиоваскулярная автономная нейропатия, сахарный диабет 1 типа, факторы риска, оксидативный стресс. **Область исследования:** эндокринология. **Цель:** оценка факторов риска и выявление клинических и параклинических особенностей кардиоваскулярной автономной нейропатии при сахарном диабете 1 типа. **Задачи:** выявление клинических и параклинических особенностей КАН; определение факторов риска и клинико-эволюционных предикторов КАН; оценка влияния КАН на параметры изменчивости сердечного ритма; пояснение отношения между метаболическими параметрами и маркером оксидативного стресса при КАН; исследование функциональных изменений правого желудочка при КАН. **Новизна и научная оригинальность:** Впервые в РМ были проведены научные исследования, направленные на расценку клинико-параклинических особенностей КАН путём оценки метаболических модификаторов, оксидативного стресса, собственных диагностических методов и ассоциирование с другими хроническими микрососудистыми осложнениями СД 1 типа. **Научная задача, решаемая в диссертации,** состоит в пояснении клинико-параклинических аспектов, оценке факторов риска и клинических предикторов в зависимости от тяжести КАН и оценка эффективности диагностических методов КАН, что будет способствовать ранней диагностике КАН с целью улучшения качества жизни пациентов с СД 1 типа и КАН. **Теоретическое значение.** Результаты научного исследования имеют существенное практическое значение, выступив в качестве основы в скрининге и ранней диагностике КАН и аргументировав необходимость совершенствования гликемического контроля, оптимизации образа жизни и вмешательство в факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. **Прикладное значение работы.** Полученные результаты аргументировали необходимость внедрения раннего скрининга, позволили прогнозировать возникновение, оценивать тяжесть и выделить клинико-эволюционные факторы КАН и разработать профилактические меры на различных этапах медицинской помощи. **Внедрение результатов.** Результаты исследования были применены в учебном процессе на Кафедре эндокринологии ГУМФ «Николае Тестемицану», были внедрены в практическую деятельность Отделения эндокринологии Республиканской Клинической Больницы и Консультативного отделения Республиканского Центра Медицинской Диагностики.

## SUMMARY

To PhD thesis in medical sciences of Cristina Rizov, entitled
**„Clinical and paraclinical characteristics of cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus”,** doctoral degree thesis in medicine, Chisinau, 2017.

The thesis it is presented on 138 pages of typed text and contains introduction, 4 chapters, synthesis results, conclusions and practical recommendations. Bibliographic index quotes 177 published sources. It is illustrated with 32 tables, 16 diagrams, 3 appendices. The results of the thesis were published in 11 scientific works, 2 patents. **Key words:** cardiac autonomic neuropathy, type 1 diabetes mellitus, risk factors, oxidative stress. **Domain of research:** endocrinology. **Aim of study:** evaluation of the risk factors, clinical and paraclinical particularities of cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes. **Objectives:** clinical evaluation of CAN; identifying risk factors and clinical predictors of cardiac autonomic neuropathy; estimate the impact of CAN on heart rate variability parameters; to elucidate the relationship between metabolic parameters and the marker of oxidative stress in cardiac autonomic neuropathy; evaluation of functional changes in left ventricle in CAN. **The scientific novelty and originality**. For the first time in Moldova were conducted scientific research aimed at assessing the clinical and paraclinical particularities of cardiac autonomic neuropathy by assessing metabolic changes, oxidative stress, its methods of diagnosis and association with other chronic microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. **The important scientific problem solved in the thesis:** is to elucidate the clinical and paraclinical aspects, estimate the risk factors and clinical predictors depending on the cardiac autonomic neuropathy severity and assess the effectiveness of diagnostic methods of CAN, which will contribute to early diagnosis of CAN to improve the life quality of people with T1DM and CAN. **The theoretical importance**: Scientific study results have significant practical value, serving as the basis for screening and early diagnosis of cardiac autonomic neuropathy and argued the need to improve glycemic control, lifestyle optimization and intervention on cardiovascular risk factors. **The applicable value of the work.** The obtained results have argued the need to implement early screening, allows appearance prognostication, severity assessment and highlighting the clinical and evolution factors of cardiac autonomic neuropathy and the development of preventive measures at different stages of care. **Practical implementation.** The research results were applied in educational process at the Department of Endocrinology of the State Medical and Pharmaceutical University “Nicolae Testemițanu”, have been implemented in practical work of the Department of endocrinology of the. Republican Hospital and Advisory division of Republican Center of Medical Diagnosis.

## LISTA ABREVIERILOR

| | | |
|---|---|---|
| **CA** | – | Circumferință abdominală |
| **CT** | – | Colesterol total |
| **DZ** | – | Diabet zaharat |
| **FC** | – | Frecvența cardiacă |
| **GAJ** | – | Glicemie a jeun |
| **GPP** | – | Glicemie postprandială |
| **IM** | – | Infarct miocardic |
| **IMC** | – | Indice de masă corporală |
| **IMS** | – | Ischemie miocardică silențioasă |
| **LDL** | – | Lipoproteine cu densitate joasă |
| **NAC** | – | Neuropatie autonomă cardiacă |
| **ND** | – | Nefropatie diabetică |
| **NDP** | – | Neuropatie diabetică periferică |
| **RD** | – | Retinopatie diabetică |
| **VRC** | – | Variabilitatea ritmului cardiac |

**RIZOV CRISTINA**

**CARACTERISTICILE CLINICE ŞI PARACLINICE ALE NEUROPATIEI AUTONOME CARDIACE ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 1**

**321.02-ENDOCRINOLOGIE**

Autoreferatul tezei de doctor în ştiinţe medicale


Aprobat spre tipar: 13.03.2017
Hârtie ofset. Tipar digital.
Coli de tipar: 2.0

Formatul hârtiei: A5
Tiraj: 70 ex.
Comanda nr. 1088

Tipărit la **"Tipografia-Sirius" SRL**
*Chişinău, str. A. Lăpuşneanu, 2; Tel.: 022 23 23 52*